



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2014 – N° 10

PLACE DE LA NAVA
(NEURALLY ADJUSTED VENTILATORY ASSIST)
DANS LA PRISE EN CHARGE
DES BRONCHIOLITES SEVERES DU NOURRISSON.

THESE

Présentée
A l'Université Claude Bernard Lyon 1
et soutenue publiquement le **30 janvier 2014**
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Florent BAUDIN
Né le 10 décembre 1983 à Sainte-Foy-lès-Lyon (69)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

. Président de l'Université	François-Noël GILLY
. Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	François-Noël GILLY
. Secrétaire Général	Alain HELLEU

SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Jérôme ETIENNE
UFR DE MEDECINE LYON SUD – CHARLES MERIEUX	Doyen : Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB)	Directrice: Christine VINCIGUERRA
UFR D'ODONTOLOGIE	Directeur : Denis BOURGEOIS
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION	Directeur : Yves MATILLON
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Pierre FARGE

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)	Directeur : Claude COLLIGNON
POLYTECH LYON	Directeur : Pascal FOURNIER
I.U.T.	Directeur : Christian COULET
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Véronique MAUME-DESCHAMPS
I.U.F.M.	Directeur : Régis BERNARD
CPE	Directeur : Gérard PIGNAULT

Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2013/2014

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Allouachiche	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bastien	Olivier	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Baverel	Gabriel	Physiologie
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ;
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ;
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie brûlologie
Calender	Alain	Génétique
Chapet	Olivier	Cancérologie ; radiothérapie
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Chatelain	Pierre	Pédiatrie (surnombre)
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Claris	Olivier	Pédiatrie clinique ; addictologie clinique ; addictologie
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Cotton	François	Anatomie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Dalle	Stéphane	Dermato-vénérologie
Delahaye	François	Cardiologie
Denis	Philippe	Ophthalmologie
Descotes	Jacques	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du
Ederly	Charles	Génétique et de la reproduction ; gynécologie médicale

Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Fanton	Laurent	Médecine légale
Faure	Michel	Dermato-vénérologie
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Finet	Gérard	Cardiologie
Fouque	Denis	Néphrologie
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Guyen	Olivier	Chirurgie orthopédique et traumatologique
		gynécologie médicale
		gynécologie médicale
		gynécologie médicale
		Chirurgie orthopédique et traumatologique
Herzberg	Guillaume	Neurologie
Honorat	Jérôme	Médecine interne
Hot	Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
Jacquin-Courtois	Sophie	Biophysique et médecine nucléaire
Janier	Marc	Pédiatrie
Javouhey	Etienne	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Jegaden	Olivier	Dermato-vénérologie
Jullien	Denis	Ophtalmologie
Kodjikian	Laurent	Chirurgie infantile
Kohler	Rémy	Médecine interne ; gériatrie et biologie du
Krolak Salmon	Pierre	Pédiatrie
Lachaux	Alain	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Laville	Maurice	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lehot	Jean-Jacques	Biologie et médecine du développement et de la
Lejeune	Hervé	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lermusiaux	Patrick	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lina	Gérard	Chirurgie générale
Mabrut	Jean-Yves	Urologie
Martin	Xavier	Neurologie
Mauguière	François	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Mellier	Georges	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Merle	Philippe	Anatomie
Mertens	Patrick	Hématologie ; transfusion
Michallet	Mauricette	Physiologie
Mion	François	Immunologie
Miossec	Pierre	Chirurgie générale
Monneuse	Olivier	Biochimie et biologie moléculaire
Morel	Yves	Néphrologie
Morelon	Emmanuel	Pneumologie ; addictologie
Mornex	Jean-François	Nutrition
Moulin	Philippe	Chirurgie infantile
Mure	Pierre-Yves	Cytologie et histologie
Nataf	Serge	Hématologie ; transfusion
Négrier	Claude	

Négrier	Marie-Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Perrin	Gilles	Neurochirurgie
Peyramond	Dominique	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Pugeat	Michel	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ;
Raudrant	Daniel	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; reproduction ; gynécologie médicale
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Rossetti	Yves	Physiologie
Rousson	Robert-Marc	Biochimie et biologie moléculaire
Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Ruffion	Alain	Urologie
Ryvlin	Philippe	Neurologie
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Scoazec	Jean-Yves	Anatomie et cytologie pathologiques
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie technologies de communication
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Tilikete	Caroline	Physiologie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention vieillesse ; médecine générale ; addictologie vieillesse ; médecine générale ; addictologie vieillesse ; médecine générale ; addictologie
Vukusic	Sandra	Neurologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeur des Universités - Médecine Générale

Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain

Professeurs associés de Médecine Générale

Flori	Marie
Zerbib	Yves

Professeurs émérites

Bérard	Jérôme	Chirurgie infantile
Boulanger	Pierre	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Bozio	André	Cardiologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Itti	Roland	Biophysique et médecine nucléaire
Kopp	Nicolas	Anatomie et cytologie pathologiques
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Rousset	Bernard	Biologie cellulaire
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Tissot	Etienne	Chirurgie générale
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Paul	Neurologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Benchaib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Bricca	Giampiero	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Bui-Xuan	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Buzluca Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
Cellier	Colette	Biochimie et biologie moléculaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charbotel-Coing-Boyat	Barbara	Médecine et santé au travail
Charrière	Sybil	Nutrition
Chevallier-Queyron	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention clinique ; addictologie clinique ; addictologie clinique ; addictologie
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Cozon	Grégoire	Immunologie
Davezies	Philippe	Médecine et santé au travail
Dubourg	Laurence	Physiologie
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Escuret Poncin	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Franco-Gillioen	Patricia	Physiologie
Germain	Michèle	Physiologie
Hadj-Aissa	Aoumeur	Physiologie
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Jouvet	Anne	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lasset	Christine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Laurent	Frédéric	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Lesca	Gaëtan	Génétique
Lièvre	Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et médecine d'urgence (stag.)
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Peretti	Noel	Nutrition
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Pharaboz-Joly	Marie-Odile	Biochimie et biologie moléculaire
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et reproduction ; gynécologie médicale
Rheims	Sylvain	Neurologie (stag.)
Rigal	Dominique	Hématologie ; transfusion
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ;
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Thibault	Hélène	technologies de communication
Timour-Chah	Quadiri	technologies de communication
Tristan	Anne	Physiologie
Vasiljevic	Alexandre	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie
Venet	Fabienne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Anatomie et cytologie pathologiques (stag.)
Voiglio	Eric	Immunologie
Wallon	Martine	Biochimie et biologie moléculaire
		Anatomie
		Parasitologie et mycologie

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Figon	Sophie
Lainé	Xavier

LE SERMENT HIPPOCRATE

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Etienne JAVOUHEY,

Merci pour votre soutien et vos encouragements dès le début de mon projet professionnel en réanimation pédiatrique. Vous m'avez accordé votre confiance et j'espère en être digne. Merci aussi pour vos conseils et votre aide dans la réalisation de ce travail. Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

A Monsieur le Professeur Dominique Robert,

Merci pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, votre disponibilité et votre aide précieuse dans l'analyse des tracés. C'est un honneur de vous compter dans mon jury de soutenance.

A Monsieur le Professeur Vincent Piriou,

A Monsieur le Professeur Dominique Chassard,

Vous avez aimablement accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Robin Pouyau,

Merci Robin d'avoir accepté la direction de ce travail. Merci pour les heures passées au chevet de nos petits patients pour l'acquisition des courbes... Tu m'as consacré beaucoup de temps et je t'en suis extrêmement reconnaissant. En espérant que ce travail ne soit que le début de notre collaboration.

A Fleur et Julien,

Merci à tous les deux pour votre appui méthodologique et votre aide à la rédaction du protocole.

A Monsieur le Dr Bernard Floccard et tout le service de réanimation du pavillon G.

Merci Bernard de m'avoir donné le goût de la réanimation pendant mon externat... et mon internat. J'admire tes compétences et ton dévouement exemplaire. Tu es un modèle pour beaucoup d'entre nous. Merci.

A Monsieur le Dr Florent Wallet,

Merci Flo de m'avoir transmis la passion de la ventilation. Merci pour ce semestre passé en Réa Nord aux cotés de Candice.

A Claire,

Merci pour tous ces stages passés en ta compagnie. Merci pour ta gentillesse, ton amitié, ta bonne humeur et pour tous ces bons moments que l'on passe ensemble depuis Annonay.

A Roumi et à Maître Tran,

La Dream Team... merci à tous les deux pour votre amitié. Que de complicité partagée!! ...
Because « we are the champions... »

A Fafa,

Merci pour ta simplicité, tes coups de gueule et tes blagues. Reste comme tu es...

A toutes les équipes de Valence, d'Annonay, de Bourg, de Lyon sud, de G-Réa, d'anesthésie de l'HFME, du Val d'Ouest,... merci pour tout ce que vous m'avez enseigné et pour votre accueil.

A tout le service de réanimation pédiatrique de l'HFME : les médecins, les IDE, les auxiliaires, IDE techniques, les kinés, les secrétaires (Annick et Gladys) et la psychologue (Emilie on te regrette déjà)... J'ai appris beaucoup à vos cotés. Merci pour pour toutes ces journées et ces nuits passées avec vous. Je suis impatient de revenir...

A mes parents,

Qui m'ont accompagné et porté depuis le début de mes études... A ma maman qui a lu, relu et re-relu mes « écrits » sans rien comprendre parfois... Sans votre aide je n'en serais pas là aujourd'hui. Merci

A mon frère Nico et à Domitille,

Merci pour vos encouragements et votre soutien. Que 2014 soit l'année de toutes les réussites !

A mes grands-mères Mady et Germaine,

Parce que vous avez l'impression que les études de médecine ne sont jamais terminées, parce que vous m'avez toujours témoigné votre amour et parce que je n'ai pas toujours pris le temps... Que ce travail soit le témoin de toute mon affection.

A tous les membres de ma famille et à Arthur mon filleul que je ne vois pas assez. Merci d'être là à mes côtés.

A tous mes amis de longues dates,

Rémi, Aude, Manue, Loris, Lili, Diego, Christophe, JC, Christina... et vos chères têtes blondes... Merci pour votre présence, votre écoute durant toutes ces années. Que notre amitié dure toujours.

A toi Mathieu, merci pour ton amitié sincère. Malgré la distance, nous partageons encore de belles choses.

A Minus, Tételle, Seb, Catherine, Steph, Flo... pour tous les bons moments.

A vous tous, gymnastes du CRAN, à Georgette notre 2^{ème} maman et à toi Aymerixm le 2^{ème} « Doc » de l'équipe... parce que le sport est nécessaire à notre équilibre !

A tous ceux que j'oublie...

SOMMAIRE

LE SERMENT HIPPOCRATE	9
REMERCIEMENTS	10
SOMMAIRE	13
ABBREVIATIONS	15
RESUME	16
INTRODUCTION	17
1. GENERALITES SUR LA BRONCHIOLITE	18
1.1. Définition	18
1.2. Epidémiologie	18
1.3. Microbiologie.....	19
1.4. Physiopathologie	19
1.4.1. <i>Transmission</i>	19
1.4.2. <i>Histopathologie</i>	19
1.4.3. <i>Conséquences physiopathologiques</i>	21
1.5. Manifestations cliniques et critères de gravité	22
1.5.1. <i>Facteurs de risques de bronchiolite sévère</i>	22
1.5.2. <i>Facteurs de gravité cliniques, radiographiques et biologiques</i>	23
1.5.3. <i>Critères d'assistance respiratoire</i>	24
1.6. Principes généraux de la prise en charge	24
2. GENERALITES SUR L'ASSISTANCE RESPIRATOIRE	26
2.1. Principe de la ventilation mécanique	26
2.1.1. <i>Les interfaces : Ventilation invasive – ventilation non invasive</i>	26
2.1.2. <i>Les modes ventilatoires</i>	26
2.2. Les asynchronies patient-ventilateur	26
2.2.1. <i>« Trigger » et délai de réponse du respirateur</i>	27
2.2.2. <i>Principales asynchronies</i>	27
2.2.3. <i>Conséquences des asynchronies</i>	28
2.3. La nCPAP au cours de la bronchiolite	28
2.3.1. <i>Définition et particularité de la CPAP</i>	28

2.3.2. Effet physiologique de la CPAP dans la bronchiolite	29
2.3.3. Efficacité clinique	32
2.3.4. Place dans la prise en charge de la bronchiolite	33
2.4. Autres modes ventilatoires utilisés dans la bronchiolite	34
2.5. Canules à haut débit dans la bronchiolite	35
2.6. Neurally adjusted ventilatory assist.....	36
2.6.1. Principe de la NAVA	36
2.6.2. Intérêt de la NAVA	37
2.6.3. La NAVA dans la bronchiolite.....	38
3. ETUDE COMPARATIVE DE LA PAC ET DE LA NAVA EN VNI CHEZ LE NOURRISSON PRESENTANT UNE BRONCHIOLITE SEVERE EN ECHEC DE CPAP	39
3.1. Matériel et méthode	39
3.1.1. Population.....	39
3.1.2. Prise en charge standard de la bronchiolite.....	39
3.1.3. Interface et respirateur.....	40
3.1.4. Protocole d'étude.....	40
3.1.5. Mesures et enregistrements	41
3.1.6. Analyse statistique.....	42
3.2. Résultats	42
4. DISCUSSION ET PERSPECTIVES	46
4.1. Discussion de l'étude	46
4.2. Intérêt et limites de la NAVA	49
4.3. Place des différentes techniques d'assistance respiratoire et stratégie de prise en charge.....	49
CONCLUSION	52
REFERENCES	54
ANNEXE 1: ARTICLE ORIGINAL.....	61
ANNEXE 2 : NOTICE SONDE NAVA	76
ANNEXE 3 : ACCORD DU CPP.....	77
ANNEXE 4 : LETTRE D'INFORMATION	79

ABBREVIATIONS

ARN = Acide ribonucléique
BiPAP = Bilevel Positive Airway Pressure
CHD = canules à haut débit
CO₂ = Dioxyde de carbone
CPAP = Continuous positive airway pressure ou PPC (pression positive continue)
nCPAP = CPAP par interface nasale
CRF = Capacité résiduelle fonctionnelle
Eadi = Activité électrique du diaphragme
FiO₂ = Fraction inspirée en oxygène
H : Heures
IL = Interleukine
IT = Intubation trachéale
m-WCAS = Score de Wood pour l'asthme modifié
NAVA = Neurally adjusted ventilatory assist
O₂ = Oxygène
PAC = Pression assistée contrôlée
PEEP = Positive end-expiratory pressure (pression positive de fin d'expiration)
Pdi = Pression transdiaphragmatique
Pes = Pression œsophagienne
Pgas = Pression gastrique
PPC = Pression positive continue
TcPCO₂ = Pression partielle en dioxyde de carbone (CO₂) transcutanée
SA = Semaine d'aménorrhée
SpO₂ = saturation pulsée en oxygène
Te = Temps expiratoire
Ti = Temps inspiratoire
Ttot = Temps total
VAC = Ventilation assistée contrôlée
VAS = Voies aériennes supérieures
VI = Ventilation invasive
VNI = Ventilation non-invasive
VRS = Virus respiratoire syncytial
VS-AI = Ventilation spontanée en aide inspiratoire

RESUME

(275 mots)

La synchronisation patient-respirateur est un problème majeur en ventilation non-invasive chez le nourrisson atteint de bronchiolite. Le nouveau mode ventilatoire NAVA (*Neurally Adjusted Ventilatory Assist*) permet de synchroniser le respirateur sur l'activité électrique diaphragmatique (Eadi) du patient.

Objectif : Evaluer la faisabilité de la NAVA en mode non invasif chez les nourrissons de moins de six mois en échec de nCPAP et son impact en terme de synchronisation patient-respirateur. Définir sa place dans la prise en charge des bronchiolites.

Matériel et Méthode : Etude prospective menée dans le service de réanimation pédiatrique de l'HFME (HCL, Lyon, France) incluant onze nourrissons (35.2 ± 23 jours) atteints de bronchiolite en échec de nCPAP. Les patients étaient ventilés deux heures en VNI en mode pression assistée contrôlée (PAC) puis en NAVA. Les courbes de débit, pression et Eadi étaient enregistrées pendant dix minutes. Le délai de réponse du respirateur, les trois principales asynchronies (doubles déclenchements, auto-déclenchements et efforts inefficaces) ainsi que l'index d'asynchronies étaient comparées pendant une minute entre les deux périodes.

Résultats : L'index d'asynchronies ($3 \pm 3\%$ vs. $38 \pm 21\%$, $p < 0.0001$) et le délai de réponse (43.9 ± 7.2 vs. 116.0 ± 38.9 ms, $p < 0.0001$) étaient significativement améliorés en mode NAVA. Les efforts inefficaces étaient moins nombreux (0.54 ± 1.5 vs. 21.8 ± 16.5 events/min, $p = 0.01$). Les valeurs de base de la $TcPCO_2$ (8.6 ± 1.6 kPa vs. 8.1 ± 1.2 kPa en NAVA, $p = 0.36$) et leurs évolutions pendant deux heures (0.8 ± 1.4 kPa vs. 1.6 ± 2.3 kPa en NAVA, $p = 0.36$) n'étaient pas différentes.

Conclusion : La NAVA en mode non-invasif améliore significativement la synchronisation patient-respirateur par la réduction du délai de réponse et des principales asynchronies. La NAVA est l'alternative de première intention en cas d'échec de nCPAP dans la bronchiolite grave de l'enfant.

INTRODUCTION

La bronchiolite est l'atteinte respiratoire la plus fréquente chez le petit enfant. On estime qu'un nourrisson sur trois présentera une bronchiolite au cours de sa première année de vie. Avec près de 30 000 hospitalisations par an en France [1,2], sa prise en charge représente un véritable enjeu de santé publique. Depuis de nombreuses années, la *Continuous Positive Airway Pressure* administrée par une interface nasale (nCPAP) a montré une réduction du taux d'intubation par une diminution du travail respiratoire dans cette population [3,4]. Cette technique est aujourd'hui utilisée en première intention comme technique d'assistance respiratoire des nourrissons atteints de bronchiolite sévère en réanimation. Cependant en cas d'échec, il existe peu d'alternatives en dehors de l'intubation et de la ventilation invasive. Certaines équipes proposent le recours à la ventilation non-invasive (VNI) avec des modes ventilatoires à deux niveaux de pression : ventilation spontanée en aide-inspiratoire (VS-AI), pression assistée contrôlée (PAC), ventilation à deux niveaux de pression positive [5-7]. Mais ces modes nécessitent une synchronisation entre le respirateur et le patient, difficile à obtenir en pédiatrie. En effet, en raison du faible volume courant, de la fréquence respiratoire très élevée et de la présence de fuites en VNI, les respirateurs ne détectent pas tous les efforts respiratoires des enfants, en particulier chez les nourrissons. Depuis quelques années, nous disposons d'un nouveau mode respiratoire : la NAVA (*Neurally Adjusted Ventilatory Assist*) [8]. Le principe innovant de cette technologie repose sur la synchronisation du respirateur à partir de l'activité électrique du diaphragme. Les premières études ont montré une amélioration très significative de la synchronisation en ventilation invasive et non invasive chez l'adulte [9,10] comme chez l'enfant [11]. L'objectif de notre travail a été d'évaluer, pour la première fois, l'apport de la NAVA dans la réduction des asynchronies en ventilation non-invasive chez le nourrisson atteint de bronchiolite sévère en échec de nCPAP et de définir sa place dans la stratégie de prise en charge de ces enfants.

1. GENERALITES SUR LA BRONCHIOLITE

1.1. Définition

La bronchiolite est une infection virale responsable d'une inflammation des voies aériennes supérieures et inférieures notamment des petites bronches (bronchioles) chez l'enfant de moins de deux ans [12-14]. Les symptômes cliniques suffisent à poser le diagnostic.

1.2. Epidémiologie

En France, on estime que la bronchiolite touche chaque hiver près de 30 % des nourrissons soit 460 000 cas par an [1].

Elle se transmet sur un mode épidémique saisonnier avec un pic hivernal d'hospitalisation (fig. 1).

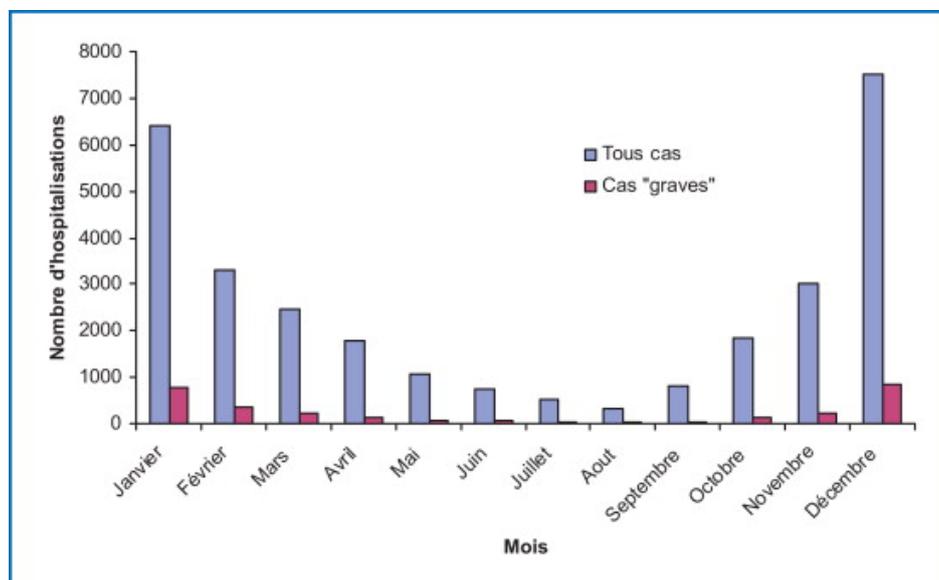


Figure 1. Répartition mensuelle du nombre de nourrissons de moins d'un an hospitalisés pour une bronchiolite aiguë en 2009 en France (n= 29 784). [2]

Le taux d'hospitalisation est d'environ 35.8 pour 1000 nourrissons de moins de un an, ce qui représente 30 000 hospitalisations par an en France [2]. Ces chiffres sont en augmentation sur les dernières années [2,15].

L'enfant de moins de six mois est particulièrement vulnérable avec une incidence encore plus élevée d'hospitalisation.

Parmi les enfants hospitalisés, 2 à 5 % nécessitent une hospitalisation dans un service de soins critiques (réanimation, soins intensifs, surveillance continue) [16,17]. Des données plus

récentes, notamment en France, suggèrent une augmentation du nombre d'hospitalisation en soins critiques pouvant atteindre 8 à 9 % [2].

La mortalité chez l'enfant sans comorbidité reste très faible de l'ordre de 0,08% soit 2.6/100 000 enfants de moins d'un an en 2009 en France.

Ces données sont similaires dans tous les pays industrialisés notamment en Amérique du nord [13,17-19].

1.3. Microbiologie

Dans plus de 70% des cas, la bronchiolite est due au virus respiratoire syncytial (VRS) [1,20,21].

Le VRS est un virus qui appartient à la famille des Paramyxoviridae et définit le genre Pneumovirus. Il s'agit d'un virus à ARN enveloppé à capsidе hélicoïdale [22]. Il existe deux sérotypes A et B qui se distinguent essentiellement par des variations au niveau de la protéine G et à moindre échelle au niveau de la protéine F.

D'autres virus peuvent également être responsables de tableaux de bronchiolites: Rhinovirus [21,23], Entérovirus (picornaviridae) [24], Influenzae et parainfluenzae virus [25], Metapneumovirus humain (hMPV) dont la structure est très proche du VRS [26], ...

1.4. Physiopathologie

1.4.1. Transmission

La transmission du VRS est essentiellement interhumaine. La contamination se fait par inoculation au niveau des muqueuses rhinopharyngées ou oculaires de sécrétions ou de gouttelettes contaminées par le VRS [27]. L'excrétion virale débute en général 48h après le contagе et dure une dizaine de jours mais certains enfants peuvent être contaminants jusqu'à trois semaines [28]. La contamination manuportée notamment dans les structures de soins semblent également être importante et on estime que le taux d'infection nosocomiale pourrait atteindre 45% en périodes épidémiques [29,30]. En effet, le VRS a la capacité de survivre une trentaine de minutes sur les mains et plusieurs heures sur le linge et certaines surfaces.

1.4.2. Histopathologie

Après contamination et une période d'incubation de deux à huit jours, le VRS va se répliquer intensément au sein de l'épithélium nasopharyngé. Les cellules ciliées restent la cible

principale du VRS même s'il a été décrit une infection possible d'autres cellules comme les macrophages [31] et les polynucléaires éosinophiles.

La synthèse des ARN viraux atteint son pic vers la quinzième heure et la production de nouveaux virions est maximale au bout de 24h [28].

La propagation du virus de proche en proche lui permet d'atteindre les voies aériennes respiratoires inférieures trois jours plus tard. Cette prolifération virale est à l'origine d'une destruction de l'épithélium respiratoire [13,22], d'une infiltration de monocytes et lymphocytes T autour des bronchioles mais également de polynucléaires neutrophiles en périphérie des vaisseaux [28,32]. La destruction de l'épithélium respiratoire associée à une infiltration cellulaire et une hyper sécrétion de mucus entraînent une obstruction des bronchioles (fig. 2) [22].

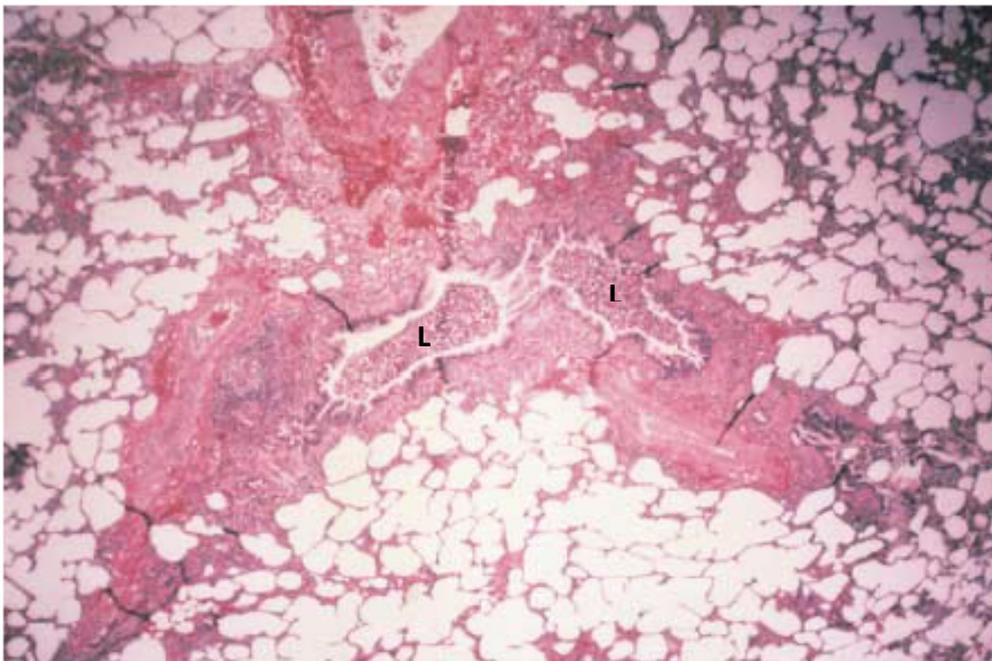


Figure 2. Lumières (L) obstruées par les débris cellulaires. Infiltration lymphocytaire péribronchiolaire. (Hematoxyline and Eosine, x40). [22]

Les voies aériennes inférieures sont alors le siège d'une intense réaction inflammatoire médiée par les lymphocytes T avec un déséquilibre de la balance Th1/Th2 au profit d'une réponse Th2 [33] avec les lymphocytes T CD4 + [34]. Les trois cytokines pro-inflammatoires majoritaires sont IL8, RANTES (*regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted*) et MIP 1 α (*macrophage inflammatory protein-1*) [35]. L'intensité de la réponse inflammatoire est clairement impliquée dans la gravité de l'atteinte respiratoire. Enfin, le surfactant serait également altéré au cours de l'infection [36].

1.4.3. Conséquences physiopathologiques

La présence de débris cellulaires, de fibrine et de mucus, associée à une atteinte du système broncho-ciliaire est responsable d'une obstruction intra-bronchiolaire. L'infiltration cellulaire péri-bronchiolaire et l'œdème réduisent le diamètre des bronchioles aggravant l'obstruction.

- **Augmentation des résistances:**

Selon la loi de Poiseuille, les résistances qui s'opposent à l'écoulement laminaire d'un fluide dans un conduit sont inversement proportionnelles à son rayon à la puissance quatre. Si on considère que le flux au niveau bronchiolaire est laminaire alors on peut appliquer la formule suivante [37]:

$$R = 8 \eta l / r^4$$

R= résistance, η = viscosité des gaz (constante), l= longueur des VAS, et r= rayon des VAS

Ainsi, une réduction de 50% du calibre bronchique multiplie par 16 les résistances respiratoires.

- **Limitation du débit expiratoire:**

Les bronchioles sont des structures souples (absence de cartilage) et sont particulièrement compliantes chez le jeune enfant. Elles sont maintenues ouvertes grâce aux forces élastiques du tissu conjonctif des alvéoles adjacentes et sont donc soumises aux contraintes mécaniques environnantes. Au cours de l'expiration, l'augmentation des pressions intrathoraciques réduit le calibre bronchique et augmente encore les résistances à l'écoulement de l'air [3,38].

- **Hyperinflation dynamique et PEEP intrinsèque:**

L'expiration complète (96% du volume courant) est obtenue après trois constantes de temps tau (τ) :

$$\tau = \text{résistance} \times \text{compliance}$$

L'augmentation des résistances (particulièrement à l'expiration) est responsable d'une augmentation de la constante de temps et donc d'un allongement de la durée nécessaire pour l'expiration. La fréquence respiratoire élevée n'autorise pas cet allongement du temps expiratoire. Il en résulte une expiration incomplète avec une augmentation de la CRF : c'est l'hyperinflation dynamique.

En raison des forces rétractiles cette augmentation de volume intrathoracique s'accompagne d'une pression expiratoire positive : la PEEP intrinsèque [39].

- **Augmentation du travail respiratoire:**

L'hyperinflation dynamique entraîne une diminution de la compliance ainsi qu'une augmentation du travail respiratoire. Elle génère une charge élastique supplémentaire et impose un surcroît de travail musculaire dans des conditions biomécaniques défavorables [40-42]. L'enfant devra fournir un effort supplémentaire lors de l'initiation de la respiration pour vaincre la différence entre la pression alvéolaire (PEEP intrinsèque) et la pression atmosphérique [3,43]. En réponse à l'augmentation du travail, l'enfant augmentera sa fréquence respiratoire et donc son rapport temps inspiratoire / temps total. Il en découle une diminution du temps expiratoire et donc une majoration des phénomènes de séquestration d'air et de distension. Il existe alors un véritable cercle vicieux qui auto-entretient le phénomène.

- **Atélectasie:**

En cas d'obstruction complète de la lumière bronchiolaire, certains territoires peuvent ne plus être ventilés, d'autant que les pores de Kohn et les canaux de Lambert sont absents chez le nouveau né [13,44].

1.5. Manifestations cliniques et critères de gravité

La symptomatologie débute par une atteinte des voies aériennes supérieures avec des symptômes ORL (rhinite, toux, fièvre inconstante). Les signes cliniques d'atteinte des voies aériennes respiratoires inférieures apparaissent secondairement (frein expiratoire, tirage, ...) [13,22] et ne sont pas systématiques (environ 20% des cas). [12]. A l'auscultation, on retrouve des crépitations et des sous-crépitations. Les râles bronchiques et les sibilants (*Wheezing*) apparaissent précocement.

1.5.1. Facteurs de risques de bronchiolite sévère

Les facteurs de risques anamnestiques d'évolution vers une bronchiolite sévère sont bien documentés et motivent souvent une hospitalisation précoce [12] [45,46]:

- prématurité < 34 SA et âge corrigé < 3 mois
- Age < 6 semaines
- Comorbidité cardiaque et pulmonaire
- Reflux gastro-œsophagien
- Déficit immunitaire

1.5.2. Facteurs de gravité cliniques, radiographiques et biologiques

Les facteurs de gravité cliniques doivent être systématiquement recherchés dès l'admission aux urgences:

- signes de lutte (battement des ailes du nez, tirage intercostal et sus claviculaire, balancement thoraco-abdominal, geignement expiratoire). Ils témoignent d'une augmentation importante du travail respiratoire.
- Silence auscultatoire
- Fréquence respiratoire > 60 /min
- Altération importante de l'état général, hypotonie, trouble de conscience
- Présence d'apnées [47]
- Cyanose ou SpO₂ < 94% en air ambiant
- Refus d'alimentation, diminution des rations alimentaires et/ou perte de poids > 5%
- Présence d'anomalie radiographique

Sur les examens biologiques on recherchera essentiellement une acidose témoignant d'une impossibilité pour l'enfant de compenser l'augmentation du travail respiratoire. Des valeurs de pH <7,30 et de pCO₂ > 8-9 kPa [5,12] sont associées à une assistance ventilatoire.

	0	0,5	1	2
Saturation	SpO ₂ ≥ 95% en air	90% ≤ SpO ₂ < 95% en air	SpO ₂ ≥ 90% avec FiO ₂ > 21%	SpO ₂ < 90% avec FiO ₂ > 21%
Murmure vésiculaire	normal	légèrement variable	Variable	diminué ou absent
Muscles accessoires *	<5	5 ≤ EN < 10	10 < EN ≤ 15	>15
Frein expiratoire *	<5	5 ≤ EN < 10	10 < EN ≤ 15	>15
Conscience	normale	irritable	agitée ou diminuée	coma

*sur une échelle numérique (EN) de 1 à 20

Tableau 1 : Score m-WCAS (*modified Wood's clinical asthma score*)

Plusieurs scores de gravité ont été utilisés mais peu ont été validés. Le score m-WCAS [48] (*modified Wood's clinical asthma score*) est un score clinique adapté de l'asthme et utilisé dans plusieurs études dans la bronchiolite (Cf tab. 1). Il est calculé à partir de la somme des

scores obtenus pour les cinq items. Un m-WCAS > 5 est considéré comme une détresse respiratoire très sévère.

1.5.3. Critères d'assistance respiratoire

En France, deux critères parmi les suivants sont habituellement requis pour débiter une assistance respiratoire en ventilation invasive ou non-invasive [5] :

- Fréquence respiratoire > 70/min
- SpO₂<92% quelque soit l'oxygénation
- Acidose respiratoire avec un pH< 7,30 et/ou une pCO₂ > 9 kPa
- Apnées significatives (avec bradycardie < 90/min ou désaturation avec SpO₂<90%)
- Apathie, hypotonie en l'absence de stimulation

En cas de troubles graves de la conscience, d'une hypoxie réfractaire ou d'arrêt respiratoire, l'intubation et la ventilation invasive seront systématiques [5].

1.6. Principes généraux de la prise en charge

Le nourrisson présente une ventilation nasale quasi exclusive. L'atteinte ORL peut à elle seule être responsable d'une détresse respiratoire. De plus, la part des résistances des voies aériennes supérieures dans les résistances globales est plus importante que chez les adultes. La désobstruction rhinopharyngée est essentielle et indispensable pour diminuer le travail respiratoire [12,14].

Il est recommandé de coucher l'enfant en position proclive à 30°. L'arrêt de l'alimentation orale doit être systématique particulièrement lors du recours à une assistance respiratoire. Une hydratation intraveineuse avec du glucose est alors indiquée temporairement selon la gravité et la tolérance de l'enfant. Une alimentation entérale continue est proposée dès que possible. Les apports hydriques doivent tenir compte des besoins de l'enfant mais également des pertes majorées par la détresse respiratoire.

L'oxygénothérapie doit être adaptée à la SpO₂ de l'enfant et la plus basse possible. Les objectifs de saturation se situent entre 92 et 98%. Certaines équipes préconisent l'utilisation d'enceintes de Hood [49,50] qui permettent une humidification continue des gaz. Il faudra alors faire attention de régler un débit de gaz suffisant pour prévenir le risque d'accumulation de CO₂ [51].

Enfin, la kinésithérapie respiratoire est recommandée par la conférence de consensus [12] mais son utilisation est plus que controversée, notamment dans les pays anglo-saxons. Une

grande étude internationale publiée en 2012 par la *Cochrane Library* conclut à son inefficacité [52]. Des données récentes suggèrent que la kinésithérapie peut avoir un intérêt en fonction des techniques pratiquées et des indications au cours de la bronchiolite [53]. Elle continue donc à être prescrite et utilisée en France, notamment dans les services de réanimation mais n'est plus systématique.

2. GENERALITES SUR L'ASSISTANCE RESPIRATOIRE

2.1. Principe de la ventilation mécanique

La ventilation mécanique regroupe l'ensemble des techniques nécessaires à la suppléance ou à l'assistance de la respiration [54].

2.1.1. Les interfaces : Ventilation invasive – ventilation non invasive

On oppose classiquement la ventilation invasive nécessitant une sonde d'intubation (ou une canule de trachéotomie) à la ventilation non-invasive dont l'interface est nasale, buccale ou nasobuccale [55,56]. En ventilation non invasive, il est nécessaire d'utiliser les algorithmes disponibles dans les respirateurs afin de compenser les fuites et d'assurer une ventilation efficace [57].

2.1.2. Les modes ventilatoires

La ventilation dite contrôlée impose au patient les paramètres (fréquence respiratoire) réglés par le médecin sur le respirateur. La ventilation assistée en revanche autorise le respirateur à déclencher des cycles supplémentaires après avoir détecté un effort respiratoire du patient. Selon le type de fonctionnement des valves, on distingue deux grands modes ventilatoires : les modes de régulation en débit (ventilation en volume assistée contrôlée) et les modes de régulation en pression (aide inspiratoire et ventilation assistée en pression contrôlée) [58].

L'aide inspiratoire est un mode uniquement assisté, cyclé sur un signal de débit [59]. Le patient impose ses constantes de temps (temps inspiratoire et temps expiratoire) [43,60]. Il en découle une meilleure synchronisation et une plus grande efficacité [61] notamment au cours de la ventilation non-invasive.

2.2. Les asynchronies patient-ventilateur

Lors du recours à la ventilation mécanique en mode assisté ou en VS-AI, la synchronisation patient-respirateur est indispensable. Les phases inspiratoires et expiratoires doivent être parfaitement concordantes pour le confort du patient mais aussi pour l'efficacité de l'assistance respiratoire.

2.2.1. « Trigger » et délai de réponse du respirateur

Le *trigger* inspiratoire est le seuil à partir duquel le respirateur est capable de détecter un effort inspiratoire du patient. Il peut être en pression (variation de pression nécessaire pour déclencher un cycle ventilatoire) ou en débit. Il joue un rôle fondamental dans la synchronisation patient-respirateur. Le délai de réponse est le temps entre le début de l'effort respiratoire du patient et le début du cycle déclenché par le respirateur. De la qualité du *trigger* dépend le temps de réponse qui est extrêmement variable (du simple au double) d'un respirateur à l'autre [62].

2.2.2. Principales asynchronies

On distingue classiquement cinq types d'asynchronies décrits par Thille et al. [63] :

- **les efforts inefficaces** sont définis par des efforts générés par le patient mais non détectés et donc non récompensés par le ventilateur (fig. 12).
- **les doubles déclenchements** surviennent lorsque la demande du patient (et son T_i) est supérieure au T_i réglé sur le respirateur avec pour conséquence deux cycles extrêmement rapprochés (fig. 12).
- **les auto-déclenchements** sont des cycles générés par le respirateur en l'absence d'effort du patient (fig. 12).
- **les cycles courts** : ils apparaissent lorsque le respirateur ouvre sa valve expiratoire alors que le patient n'a pas terminé son cycle inspiratoire.
- **les cycles prolongés** sont l'inverse des cycles courts avec l'impossibilité pour le respirateur de détecter la fin de l'inspiration. Les fuites sont souvent à l'origine de ce phénomène.

Les asynchronies peuvent être étudiées précisément grâce à l'utilisation d'un ballonnet œsophagien ou grâce à l'électromyographie diaphragmatique. Un index d'asynchronie (AI) peut donc être calculé selon la formule:

$$AI (\%) = \text{Nombre d'évènements (asynchronies)} / \text{FR totale} \times 100$$

En ventilation invasive, on estime qu'un patient sur quatre présente un taux d'asynchronies élevé (index > 10%) [63] et 43 % en ventilation non-invasive [11]. Cet index est beaucoup plus élevé (entre 40 et 65,5%) en pédiatrie dans la seule étude publiée en ventilation non-invasive chez l'enfant [64].

2.2.3. Conséquences des asynchronies

La présence d'asynchronies entraîne en plus de l'inconfort du patient, une augmentation significative du travail respiratoire [43,63]. Elles sont également associées à une augmentation de la durée de ventilation mécanique [63].

2.3. La nCPAP au cours de la bronchiolite

2.3.1. Définition et particularité de la CPAP.

La CPAP ou PPC (*pression positive continue*) est le mode ventilatoire le plus simple. Le patient ventile de manière spontanée à un niveau de pression positif constant de l'inspiration à l'expiration [58]. Elle peut être dispensée à l'aide d'une interface nasale (nCPAP) par des canules ou un masque ou à l'aide d'une interface naso-buccale.

Il n'y a pas d'assistance respiratoire à proprement parler et ce mode ne nécessite pas à priori de synchronisation.

Les dispositifs utilisés en réanimation pédiatrique sont de deux types :

- **la CPAP à eau** : le réglage du niveau de pression est réalisé par une colonne d'eau et exprimé en cmH_2O (fig. 3). Ce dispositif à l'avantage d'être simple d'utilisation et peu coûteux.

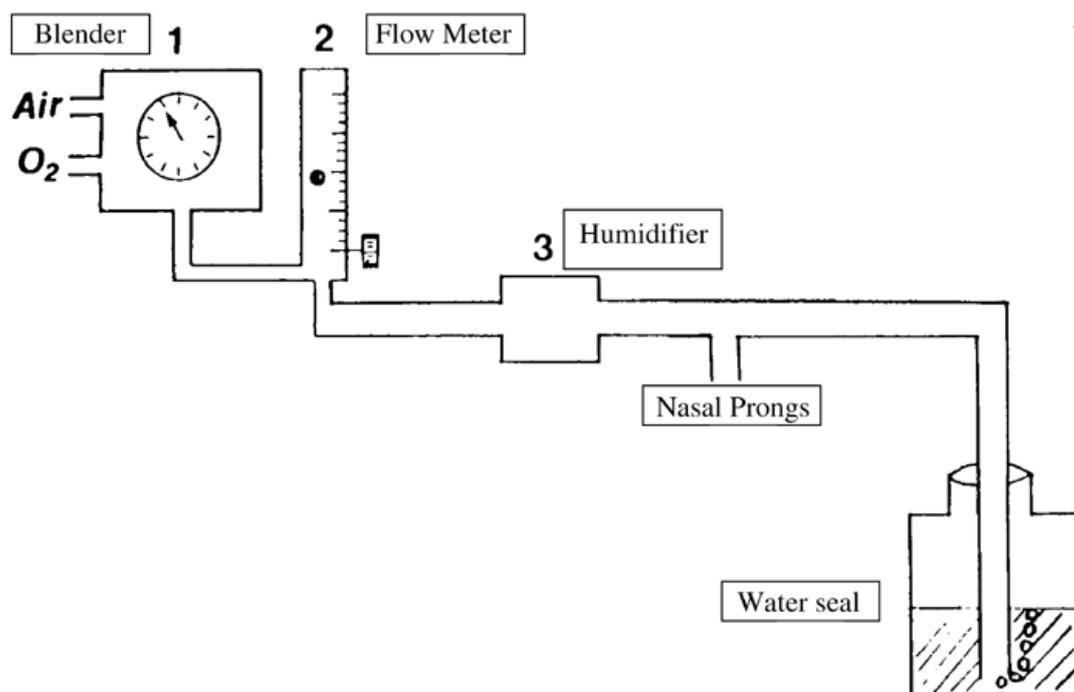


Figure 3. Schéma de fonctionnement d'une CPAP à eau [65]

1 : réglage de la FiO_2 , 2 : réglage du débit, 3 : humidificateur chauffant.

- **la CPAP sur ventilateur** : la pression est alors maintenue grâce à l'ouverture de la valve de débit lorsque le patient réalise un effort inspiratoire ou lors de la présence de fuites. Tous les ventilateurs disposent de ce mode de ventilation avec des performances plus ou moins bonnes [57].

Plusieurs études ont comparé ces deux dispositifs en néonatalogie et il semblerait que le dispositif de CPAP à eau soit légèrement plus performant que la CPAP sur le ventilateur [66,67]. Cependant la qualité de maintien de la PPC dépend essentiellement de la performance du respirateur (trigger, algorithme de compensation des fuites) et il est difficile de conclure à partir de ces études.

2.3.2. Effet physiologique de la CPAP dans la bronchiolite

Les travaux sur l'effet physiologique de la CPAP dans la bronchiolite sont assez récents.

- **Estimation de l'effort musculaire**

L'utilisation d'une sonde munie de ballonnets œsophagien et gastrique permet d'évaluer les pressions et les caractéristiques du système respiratoire. La pression œsophagienne (P_{es}) est considérée comme une bonne estimation de la pression pleurale et la pression gastrique (P_{gas}) de la pression intra-abdominale. Les variations mesurées de la pression œsophagienne sont le reflet de l'ensemble des muscles respiratoires. Pour évaluer l'effort spécifique lié au diaphragme, il faut mesurer la pression transdiaphragmatique (P_{di}):

$$Pression\ transdiaphragmatique = P_{gastrique} - P_{oesophagienne}$$

Il est possible de déterminer précisément les temps inspiratoires (T_i), expiratoires (T_e) et totaux (T_{tot}) et de calculer le rapport T_i/T_{tot} . Plus ce rapport est grand, plus le temps expiratoire est court entraînant une hyperinflation dynamique.

L'effort inspiratoire est proportionnel à l'amplitude des oscillations des pressions œsophagiennes (fig. 4). Le *Pressure time product* (PTP) ou produit pression-temps est un bon indicateur de l'effort musculaire. Le calcul repose sur l'intégration de la courbe de pression pleurale (ou de la courbe de pression transdiaphragmatique) en fonction du temps entre le début de l'effort inspiratoire et la fin de l'inspiration (fig. 4). Il permet une estimation de la consommation énergétique des muscles respiratoires ou du diaphragme [68]. Contrairement au travail respiratoire, ces mesures ne tiennent pas compte des débits et volumes et ne sont donc pas influencées par la présence de fuites en VNI.

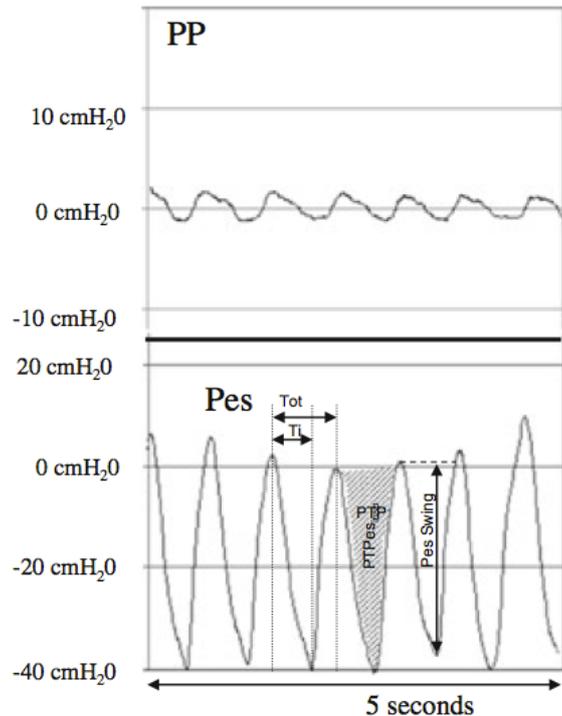


Figure 4. Enregistrement simultané de la pression œsophagienne (Pes) et de la pression pharyngée (PP). Il est alors possible de mesurer le temps inspiratoire (T_i), le temps total (T_{tot}), l'amplitude des oscillations œsophagiennes (Pes Swing) et également le produit pression-temps. D'après Milesi et al. [69].

L'effort expiratoire peut être évalué sur l'amplitude des oscillations gastriques et le calcul du PTP gastrique [70].

Il est également possible de déterminer la PEEP intrinsèque qui est la différence moyenne entre la valeur de repos de la pression œsophagienne en fin d'expiration et le zéro [3].

- **Résultats des études physiologiques:**

En 2005, une première étude montre que la CPAP réduit le travail respiratoire en comparaison à la VNI à deux niveaux de pression dans les pathologies obstructives des voies aériennes supérieures [71]. En 2008, Cambonie et al. à Montpellier démontrent l'effet de la CPAP au cours de la bronchiolite [70] et retrouvent à la fois une diminution des efforts respiratoires (Diminution significative du rapport T_i/T_{tot} , des amplitudes des oscillations et des PTP) mais également une amélioration clinique significative. Ils démontrent aussi l'abolition des efforts musculaires expiratoires. En 2011, Essouri et al. sont les premiers à déterminer la valeur de la PEEP intrinsèque (6.05 cmH₂O) chez les nourrissons atteints de bronchiolite. Leur étude retrouve une diminution significative des amplitudes des oscillations (fig. 5) et un PTP minimal pour une PPC à + 7cmH₂O (fig. 6).

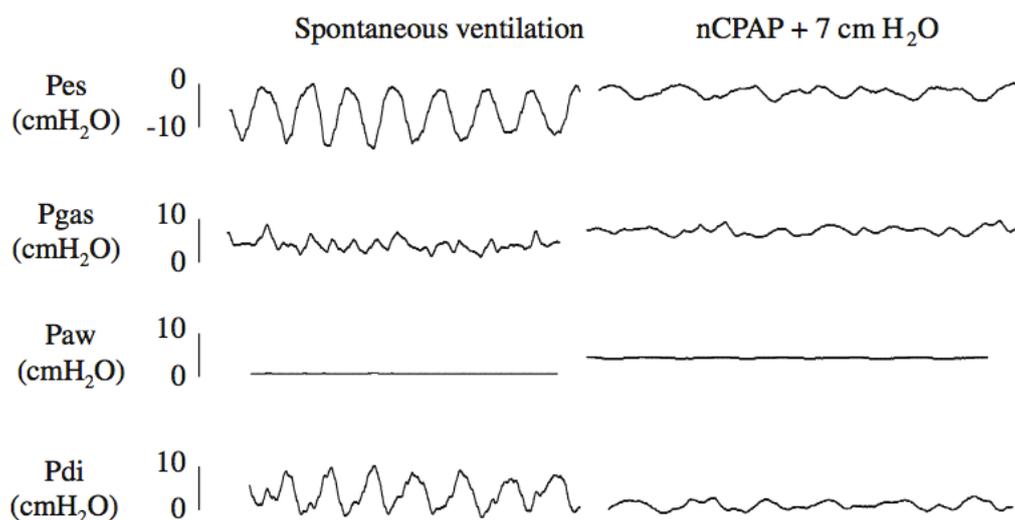


Figure 5. Courbes de pression oesophagienne (Pes), gastrique (Pgas), des voies aériennes (Paw) et transdiaphragmatique (Pdi) en ventilation spontanée et en nCPAP à + 7 CmH₂O. On note une diminution très significative des amplitudes correspondant à la diminution du PTP. [3]

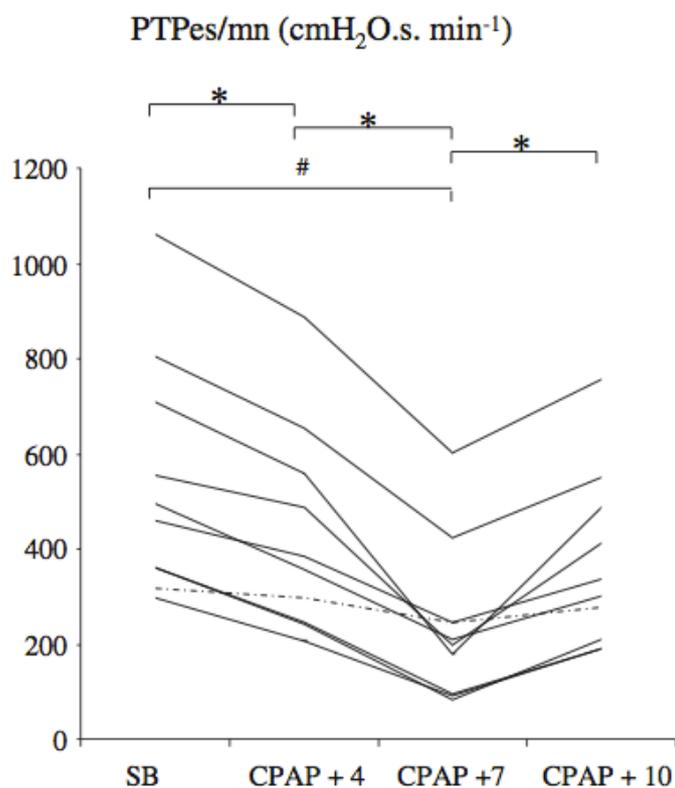


Figure 6. Variation des PTP sur une minute en ventilation spontanée et en nCPAP à différents niveaux de pression. Le niveau de PTP minimal (reflet de l'effort inspiratoire) est obtenu pour un niveau de pression à +7cmH₂O.

Ces résultats seront confirmés en 2012 par l'équipe de Montpellier[72] avec une PPC à + 6 CmH₂O.

– Impact de la PPC sur le travail inspiratoire:

L'explication repose sur la théorie de la cascade d'eau développée par Tobin en 1989 [42] qui permet de comprendre l'effet de la CPAP sur la PEEP intrinsèque. L'application d'une PEEP externe permet de diminuer le gradient entre la pression atmosphérique et la pression alvéolaire et diminue ainsi le travail inspiratoire (fig. 7).

Ainsi par les diminutions des conséquences de l'auto-PEEP, la nCPAP diminue le travail respiratoire induisant une réduction de la fréquence respiratoire. Cette diminution de fréquence entraîne un allongement du temps expiratoire (et une réduction du rapport T_i/T_{tot}) responsable d'une diminution de la PEEP-intrinsèque [3,70].

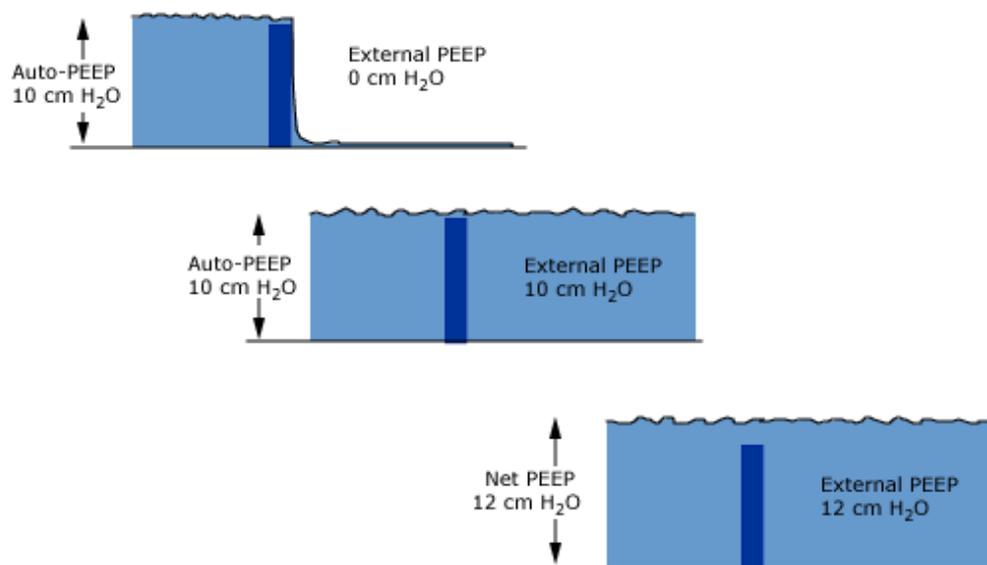


Figure 7. La théorie du *waterfalls*. L'auto-PEEP est représentée par le mur et la hauteur d'eau représente la distension thoracique. La présence d'une PEEP externe permet de compenser le travail inspiratoire à condition qu'elle ne dépasse pas le niveau de la PEEP intrinsèque. Si la PEEP externe est supérieure alors elle entraîne une surdistension (augmentation du niveau d'eau).

2.3.3. Efficacité clinique

Une revue de la littérature [73] parue en 2011 qui concluait à un niveau de preuve faible ne retenait que cinq études [70,74-76] dont une seule étude randomisée [77]. Ces études retrouvent essentiellement un effet sur la pCO_2 , relativement modeste, et seulement trois études se sont intéressées au taux d'intubation et aux signes cliniques. Depuis, plusieurs études ont été publiées dont l'étude de Essouri et al. [3] qui apporte une explication physiologique, et plus récemment, deux travaux sont à mentionner :

Borckink et al. [78] démontrent dans un travail comparant deux réanimations pédiatriques, une réduction de la durée de ventilation (invasive et non invasive) dans le centre où les enfants bénéficient de nCPAP par rapport à une stratégie où seule la ventilation invasive était proposée. La principale critique réside dans la différence de gravité significative entre les deux groupes et les auteurs concluent sur la nécessité de réaliser une étude randomisée contrôlée.

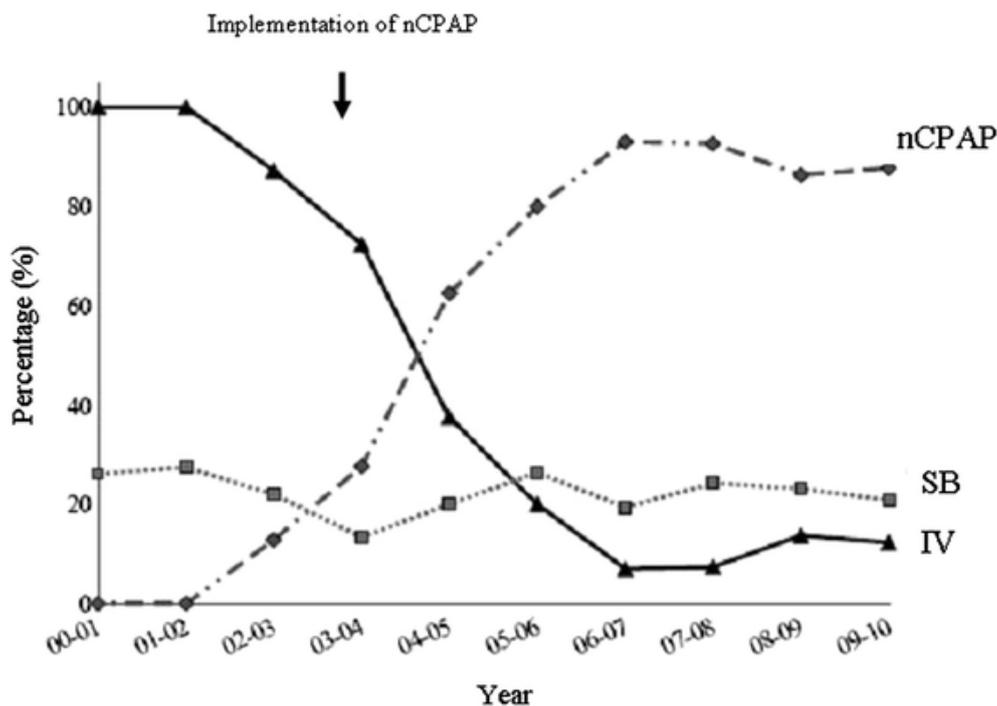


Figure 8. Distribution des modes ventilatoires dans la réanimation du Kremlin-Bicêtre depuis 2000. La courbe IV montre une diminution du taux de ventilation invasive au profit de la nCPAP. La courbe en pointillés (SB) représente le pourcentage des enfants n'ayant aucun support ventilatoire qui reste constant au cours du temps.

Un autre travail de Essouri et al. à Paris [4], sur un modèle avant-après l'utilisation systématique de la nCPAP, s'est intéressé à la durée de ventilation mécanique, la durée de séjour en réanimation, la durée d'hospitalisation et les coûts totaux. Il conclut à une réduction significative de toutes les durées et à une réduction des coûts d'hospitalisation pouvant atteindre 715 000€/ an. Il démontre une réduction très significative des taux d'intubation (depuis l'instauration systématique de la nCPAP) (fig. 8), données comparables à celles publiées par l'équipe lyonnaise [6].

2.3.4. Place dans la prise en charge de la bronchiolite

La première utilisation de CPAP dans la bronchiolite a été rapportée il y a plus de trente ans [75]. Il faudra attendre les travaux physiologiques d'équipes françaises pour voir sa

généralisation dans la prise en charge de la bronchiolite en France. La nCPAP est utilisée comme technique d'assistance respiratoire de première intention d'autant plus qu'elle est peu invasive, de mise en place rapide et simple et d'un coût relativement faible. Les critères retenus pour introduire la nCPAP sont ceux présentés dans plusieurs études [5] et répertoriés dans le paragraphe 1.5.3.

Son utilisation est loin d'être généralisée dans le monde. Certaines équipes réclament un niveau de preuve supplémentaire [78].

2.4. Autres modes ventilatoires utilisés dans la bronchiolite



Figure 9. Capture d'écran d'un respirateur Servo-I chez un enfant en PAC en ventilation non invasive. Les courbes mesurent de haut en bas : la pression des voies aériennes, le débit instantané, le volume et l'Eadi. Entre les deux lignes verticales jaunes, on note la présence d'un effort inefficace et au niveau des cercles, la présence d'un effort inefficace suivi d'un auto-déclenchement. La fréquence respiratoire du patient (courbe d'Eadi) est deux fois plus élevée que celle du respirateur (courbe pression).

En cas d'échec de nCPAP, aucune stratégie n'est clairement définie dans la littérature. Le *gold-standard* reste l'intubation et la ventilation invasive [4,5,79]. Certaines équipes rapportent cependant l'utilisation de la ventilation non-invasive à deux niveaux de pression (VS-AI, PAC, BiPAP) comme alternative en cas d'échec [6,7,76,80]. Cependant, la nécessité

d'une synchronisation patient-respirateur est un véritable problème même avec la modernisation des respirateurs (fig. 9). Du fait de ces difficultés, peu d'équipes ont recours à ces modes ventilatoires et les données publiées sont plus rares.

2.5. Canules à haut débit dans la bronchiolite

Les canules à haut (CHD) et très haut débit sont des supports ventilatoires relativement récents. Contrairement aux lunettes nasales habituelles, les CHD couvrent les besoins inspiratoires du patient en terme de débit tout en offrant un réglage précis de la FiO₂, même lorsque la bouche est ouverte [81]. Chez l'adulte on atteint des débits de l'ordre de 60 L/min. De plus, le phénomène de « lavage » au niveau du pharynx limite la ré-inhalation du CO₂. Les CHD permettraient de créer une réserve au niveau du pharynx de gaz frais disponible pour chaque inspiration et réduiraient ainsi l'espace mort anatomique [82]. Les CHD diminuent également les résistances à l'écoulement de l'air au niveau du nasopharynx et amélioreraient ainsi le travail inspiratoire [82,83]. Lors de l'expiration, le débit élevé maintient une pression pharyngée expiratoire positive de l'ordre de 2 à 7 cmH₂O [82,84]. Il se crée alors une pression positive expiratoire au niveau des voies aériennes inférieures dont le niveau est très variable selon que la bouche est ouverte ou fermée et que les canules sont ou non obstructives.

Dans la bronchiolite, deux études rétrospectives ont montré une réduction du taux d'intubation et une amélioration clinique suggérant son efficacité dans cette pathologie [85,86]. Plus récemment, Milési et al. ont étudié ses conséquences physiologiques à partir de sondes œsophagiennes. De cette étude ressort que la pression alvéolaire est proportionnelle au débit et de l'ordre de 4 cmH₂O pour un débit à 7L/min. Entre 1L/min et 7L/min il existe une diminution significative du rapport Ti/Tot, de l'amplitude des oscillations et des PTP témoignant d'une réduction des efforts inspiratoires. Ils montrent parallèlement une amélioration clinique avec une diminution du score m-WCAS et de la fréquence respiratoire. Dans cette étude les enfants présentent une atteinte moins sévère comparativement aux études sur la nCPAP.

2.6. Neurally adjusted ventilatory assist

La *neurally adjusted ventilatory assist* (NAVA) est un mode ventilatoire innovant décrit pour la première fois en 1999 par Sinderby et al. [8]. Actuellement, cette technologie est la propriété de la société MAQUET et n'est disponible que sur un seul type de respirateur le SERVO-I (Maquet Critical care, Solna, Sweden).

2.6.1. Principe de la NAVA

En physiologie respiratoire le *trigger* optimal pour synchroniser un respirateur correspondrait à l'initiation de la commande centrale et serait situé au niveau du bulbe et de la protubérance qui contiennent les centres de la respiration [87], mais ces centres sont inaccessibles à un monitoring. Les informations suivent une voie descendante depuis ces centres respiratoires jusqu'aux muscles de la respiration dont le principal est le diaphragme. L'activité électrique du diaphragme (EMG) est directement associée à l'activité des nerfs phréniques et donc à l'activité des centres respiratoires [88].

Sinderby et al. ont utilisé ce signal, qui après traitement numérique pour le nettoyer du bruit des autres activités musculaires cardiaque et œsophagienne [89], permet d'asservir le respirateur [8].

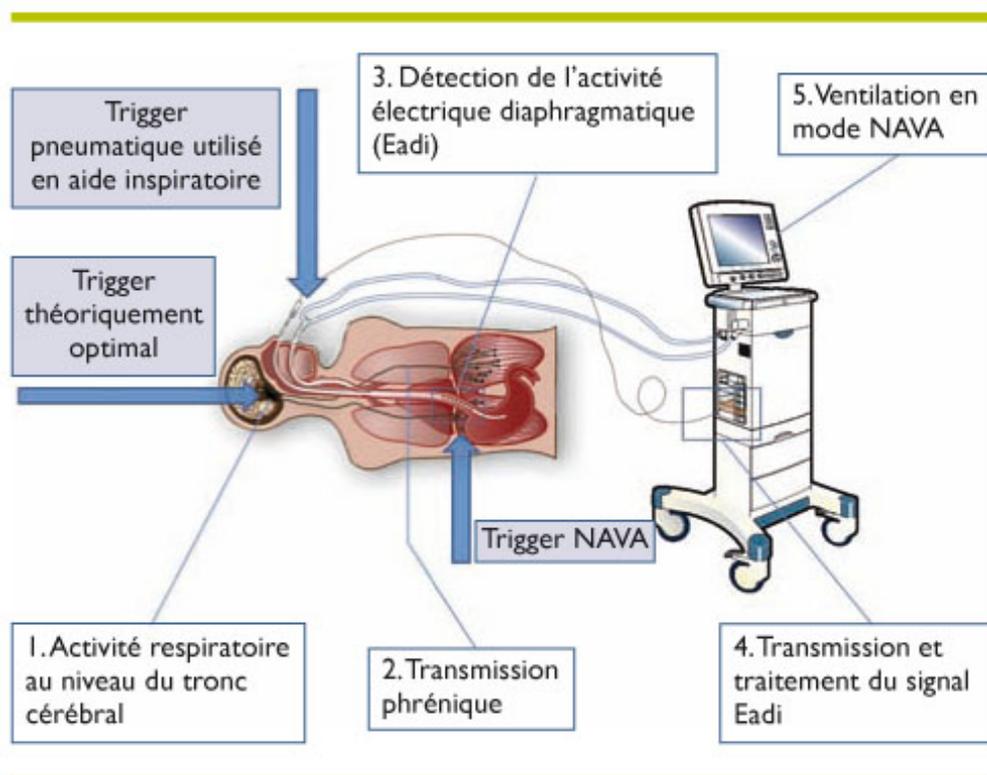


Figure 10. Schéma de synthèse sur le système NAVA [90]

La NAVA détecte l'activité électrique du diaphragme (Eadi) grâce à une sonde gastrique munie d'électrodes spécifiques placées en regard du diaphragme. Elle transmet ensuite le signal au respirateur qui l'intègre et délivre une ventilation proportionnelle à cette activité. Le respirateur synchronise parfaitement son cycle (déclenchement, expiration, durée,...) sur l'Eadi (fig. 10).

Le médecin en charge du patient positionne la sonde à l'aide d'un écran d'accueil et selon les recommandations du fabricant [91]. Il règle ensuite trois paramètres (fig. 11) : la FiO₂, le niveau de PEEP et le gain NAVA permettant de convertir le niveau d'activité diaphragmatique en niveau de pression.

$$P \text{ (CmH}_2\text{O)} = \text{gain (cmH}_2\text{O}/\mu\text{V)} \times [\text{Eadi max } (\mu\text{V)} - \text{Eadi min } (\mu\text{V})].$$

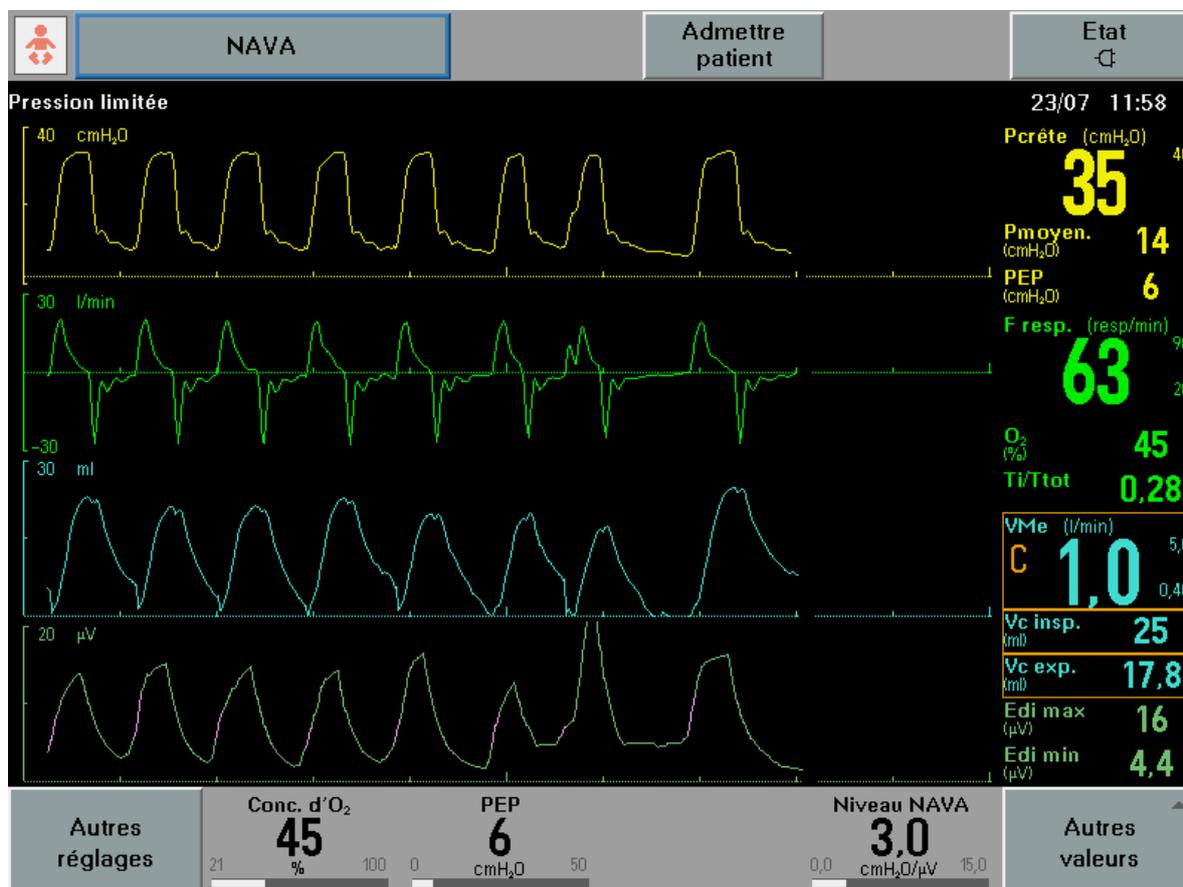


Figure 11. Capture d'écran d'un respirateur SERVO-I en mode NAVA chez un nourrisson en ventilation invasive.

2.6.2. Intérêt de la NAVA

Concernant la sécurité d'utilisation, aucune étude ne rapporte d'effets indésirables liés à l'utilisation de ce mode ventilatoire. La NAVA présente donc un intérêt théorique majeur en

terme de synchronisation [92]. En pratique, ces résultats sont confirmés avec en ventilation invasive, une réduction significative du délai de réponse du respirateur et une diminution des asynchronies chez le lapin initialement[93], puis chez l'adulte [9,94-96] et enfin chez l'enfant [97-102]. Il en découle une amélioration du confort [99] et de la qualité du sommeil [103].

En ventilation non invasive les résultats sont encore plus significatifs avec une réduction de l'ordre de 60 à 70% des index d'asynchronies [9,10].

Chez l'enfant, la première étude en VNI a été publiée en octobre 2013 [11]. L'équipe de Genève a enregistré six enfants âgés de quatre semaines à cinq ans en aide inspiratoire avant et après optimisation (*trigger* expiratoire) et en NAVA. Elle démontre une réduction de l'index d'asynchronie de 65,5% à 40% après optimisation en aide inspiratoire et à 2,3% en NAVA. L'effectif est faible et la population est très hétérogène, mais ces résultats sont très encourageants.

La NAVA permet de délivrer des volumes extrêmement variables d'un cycle respiratoire à l'autre en raison de sa ventilation proportionnelle à l'effort du patient. Cette ventilation variable plus physiologique entrainerait moins de lésions induites par la ventilation (VILI) sur des modèles animaux [104] et réduirait les apnées d'origine centrale chez l'adulte [105].

2.6.3. La NAVA dans la bronchiolite

La faisabilité de la NAVA au cours de la prise en charge des bronchiolites a été rapportée lors de plusieurs communications au cours de congrès (*6th World Congress on Pediatric Critical Care, Sydney 2011* ; 41^{ème} Congrès de la SRLF, Paris 2013) mais aucune étude n'a été encore publiée.

Au vu des difficultés de synchronisation en aide inspiratoire et en PAC, la NAVA apporte un bénéfice certain dans l'interaction patient-respirateur. Ce mode ventilatoire est régulièrement utilisé depuis 2010 en réanimation pédiatrique de l'HFME.

3. ETUDE COMPARATIVE DE LA PAC ET DE LA NAVA EN VNI CHEZ LE NOURRISSON PRESENTANT UNE BRONCHIOLITE SEVERE EN ECHEC DE CPAP

La CPAP est l'assistance respiratoire de première intention. Mais en cas d'échec, le recours à d'autres modes ventilatoires se révèle difficile. L'objectif de notre étude est d'évaluer la faisabilité de la NAVA dans la prise en charge des bronchiolites en échec de CPAP et comparer son impact par rapport à la PAC en terme de synchronisation patient-respirateur.

3.1. Matériel et méthode

Nous avons mené une étude prospective dans la réanimation pédiatrique de l'HFME (HCL, Lyon, France) comportant 23 lits entre décembre 2012 et mars 2013. Le comité de protection des personnes (Sud-est II, Lyon, France) a donné un avis favorable au protocole (N° 2012-A01409-34, Annexe 3). La non-opposition des parents ou des représentants légaux a été recueillie après information orale individuelle et remise d'un formulaire écrit (Annexe 4).

3.1.1. Population

Les enfants de moins de six mois présentant un tableau de bronchiolite aiguë sévère (signes cliniques et ou radiologiques) et admis en réanimation étaient éligibles après confirmation de l'infection par le VRS (technique immuno-enzymologique). Les enfants étaient inclus en cas d'échec de nCPAP défini par au moins deux heures de ventilation et :

- Plus de trois apnées significatives avec désaturation ($SpO_2 < 90\%$) et ou bradycardie ($< 90/\text{min}$)
- Aggravation des signes cliniques associée à une majoration de l'acidose respiratoire ($pH < 7.30$, $pCO_2 > 8\text{Kpa}$).

Les enfants présentant une comorbidité respiratoire, cardiaque, neuromusculaire étaient exclus de l'étude.

3.1.2. Prise en charge standard de la bronchiolite

Tous les enfants étaient langés à 30° et n'étaient pas sédatisés. Ils étaient nourris en continu sur la sonde oro-gastrique ou perfusés. Ils pouvaient bénéficier de séances de kinésithérapies si jugées nécessaires.

En accord avec la conférence de consensus [12], les enfants ne recevaient pas de glucocorticoïdes ou de caféine en prévention des apnées.

Conformément aux pratiques du service, tous étaient monitorés en continu : fréquence cardiaque et tracé électro cardiographique, fréquence respiratoire, SpO₂ et pression artérielle intermittente (Intellivue MP70 cardioscope, Philips médical system, the Netherlands). La PcO₂ transcutanée (TcPCO₂) était également mesurée en continu soit par un dispositif indépendant SDMS TcPCO₂ (SenTec, Therwil, Suisse) ou grâce à un module de TcPCO₂ relié au scope IntelliVue MP70, (Philips MedicalSystems, Eindhoven, the Netherlands).

3.1.3. Interface et respirateur

Les enfants étaient ventilés sur un respirateur SERVO-I (Maquet Critical care, Solna, Sweden) avec un mode dédié pour la VNI (algorithme de compensation des fuites). Un module NAVA spécifique était utilisé. Un circuit de ventilation pédiatrique était utilisé tout au long de l'étude relié à un humidificateur chauffant (Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, New Zealand). L'interface entre le patient et le respirateur était un masque nasal (Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, New Zealand). La sonde oro ou naso-gastrique pour la NAVA (CE 0413) munie d'électrodes spécifiques était placée selon les recommandations du constructeur [91] et de l'interface d'aide au positionnement disponible sur le respirateur.

3.1.4. Protocole d'étude

Après la mise en place de la sonde NAVA, les enfants étaient ventilés en VNI sur le respirateur SERVO-I en mode Pression assistée contrôlée puis en NAVA. Dans les deux modes, les réglages du respirateur étaient optimisés pendant une vingtaine de minutes avant de débiter l'enregistrement. La PEEP était initialement réglée à 4 ou 5 cmH₂O puis augmentée par étape de 1cmH₂O si la FiO₂ dépassait 35%. Le même niveau de PEEP était utilisé ensuite tout au long de l'étude. Le niveau de pression était ajusté pour obtenir le meilleur compromis entre la diminution des signes de détresse respiratoire et l'augmentation des fuites. Le ratio temps inspiratoire sur temps expiratoire était à 1:2. Le *trigger* en mode PAC était ajusté par le respirateur selon son algorithme et non accessible à un réglage par le médecin. En NAVA, il était réglé par défaut à 0,5 µV. Le gain NAVA était initialement à 1 puis augmenté progressivement pour obtenir le même niveau de pression qu'en PAC ne pouvant dépasser 30cmH₂O.

A la fin de la période d'étude les enfants restaient ventilés selon le mode le plus approprié d'après le médecin en charge.

3.1.5. Mesures et enregistrements

Les paramètres cliniques (fréquence cardiaque, SpO₂), la TcpCO₂ et le score de gravité mWCAS (Tableau 1) ont été recueillis au début de chaque session d'enregistrement.

Les données issues du respirateur (courbe de pression, courbe de débit instantané et courbe de l'activité électrique diaphragmatique) ont été extraites à l'aide d'une connexion RS232 et d'un logiciel fourni par le constructeur (Servo-tracker software V3.6.5, Maquet Critical Care, Solna, Sweden). Après vingt minutes de stabilisation, au moins dix minutes furent enregistrées dans chaque mode. La 5^{ème} minute de chaque enregistrement fut analysée manuellement cycle par cycle par un seul investigateur. Les fréquences respiratoires respectives du respirateur et du patient ont été déterminées à partir des courbes de débit et d'activité diaphragmatique. Le délai de *trigger* a été défini comme le délai entre l'élévation de la courbe d'Eadi et l'élévation de la courbe de débit selon les modalités décrites dans des études précédentes [99]. Les trois principales asynchronies ont été identifiées : effort inefficace, auto-déclenchement et double déclenchement (fig. 12) et l'index d'asynchronies a été calculé (critère de jugement principal) sur les trois principales asynchronies.

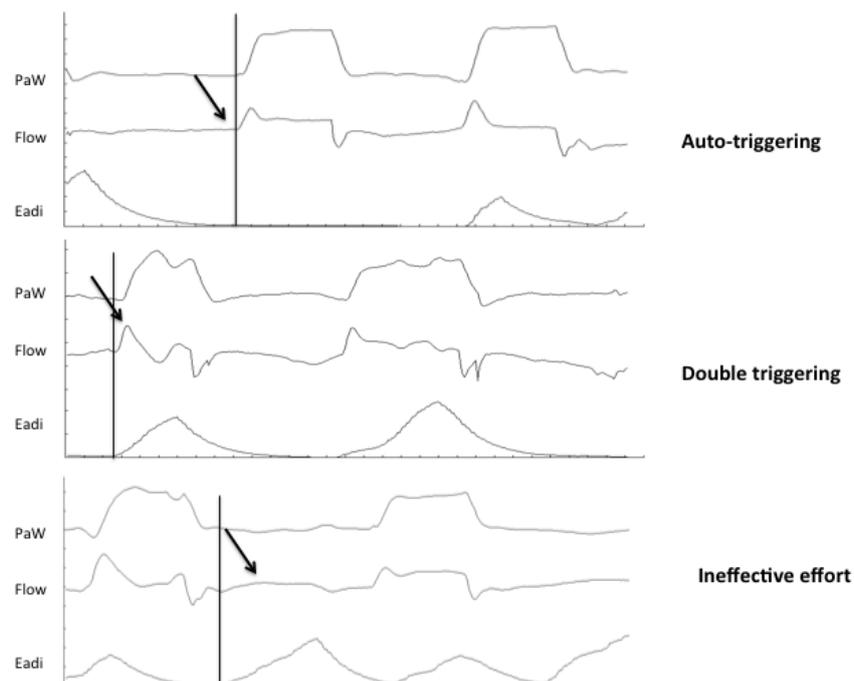


Figure 12. Exemple des 3 principales asynchronies chez un nourrisson atteint de bronchiolite sévère en ventilation non invasive. La ligne verticale indique le début du cycle et la flèche l'évènement remarquable.

3.1.6. Analyse statistique

Les variables qualitatives seront exprimées en effectif (n) et pourcentage et comparées en utilisant le test du Chi 2 ou le test exact de Fishers quand les conditions n'étaient pas réunies pour le Chi 2.

L'hypothèse de normalité de la distribution des variables quantitatives a été vérifiée à l'aide du test de *Kolmogorov-Smirnov*. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes \pm écart-type lorsque la distribution était normale. Le t test de Student pour variable appariée a permis de comparer les données entre les deux groupes. Un $p < 0,05$ a été considéré comme significatif. Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS version 9.2 (SAS Institute Inc, NC) et Medcalc version 12.3.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgium).

3.2. Résultats

Entre décembre et mars 2013, 126 enfants ont été hospitalisés en réanimation pour une bronchiolite grave. Quatorze enfants soit 11.1% ont été inclus dans notre étude.

N°	Age (J)	Poids (Kg)	Sexe	Durée CPAP (H)	Durée de VM (H)	Mode Final	IT	Durée de séjour en réanimation (J)
1	35	4.20	M	13	114	NAVA	Non	7
2	22	4.00	M	5	118	NAVA	Non	8
3	46	3.56	M	12	145	PAC	Non	10
4	14	3.45	M	31	196	PAC	Non	10
5	63	4.53	F	27	85	NAVA	Non	5
6	17	2.50	F	15	226	NAVA	Oui	11
7	27	3.80	M	2	110	NAVA	Non	5
8	15	3.50	M	2	184	PAC	Oui	10
9 *	56	3.60	M	4	320	PAC	Oui	16
10	80	5.00	M	5	81	NAVA	Non	6
11*	12	2.90	F	20	288	NAVA	Non	14
Moy.	35.2	3.73		12.36	170			9.27
(ET)	(23)	(0.70)		(10.10)	(81)			(3.55)

Tableau 2. Caractéristiques et devenir des 11 enfants inclus pour bronchiolite sévère.

Moy. = moyenne, ET= écart-type, J= jour, H= heure, IT= intubation trachéale, M=masculin, F= féminin, VPAC= ventilation en pression assistée contrôlée, * prématuré.

Trois patients ont été exclus au moment de l'analyse en raison de:

- L'absence d'enregistrement valide en NAVA
- L'absence de courbe Eadi en VPAC
- Données aberrantes liées à un problème d'acquisition avec le câble RS232.

Les caractéristiques des enfants inclus sont présentées dans le tableau 2.

Tous les enfants étaient âgés de moins de trois mois avec une moyenne d'âge à 35.2 ± 23 jours pour un poids moyen de $3.73 \pm 0,70$ Kg. Deux patients étaient nés prématurés (32 et 36 SA). Tous les enfants étaient VRS positifs et deux présentaient une co-infection à picornavirus. La durée moyenne de CPAP avant l'inclusion était 12.36 ± 10.10 heures. Deux enfants ont été ventilés uniquement deux heures en CPAP en raison d'apnées significatives avec bradycardie. Le pH moyen à l'inclusion était de 7.25 ± 0.06 et la pCO_2 9.5 ± 1.3 kPa.

Les caractéristiques au début de chaque période d'enregistrement sont présentées dans le tableau 3 :

	PAC Moy. (ET)	NAVA Moy. (ET)	P *
FC (n/min)	163.6 (14.4)	169.3 (8.2)	0.18
SpO ₂ (%)	95.3 (2.5)	96.7 (2.4)	0.07
TcpCO ₂ (kPa)	8.6 (1.6)	8.1 (1.2)	0.3
mWCAS	3.3 (1.0)	3.1 (1.9)	0.87

*Test t de Student pour données appariées.

Tableau 3. Caractéristiques des enfants présentant une bronchiolite sévère en échec de CPAP au début de chaque période d'enregistrement en VPAC et NAVA.

Moy. = moyenne, ET= écart-type, PAC= pression assistée contrôlée, FC= fréquence cardiaque

Il n'existe pas de différence significative entre les deux périodes. L'évolution des valeurs de la TcPCO₂ pendant les 2 heures d'enregistrement n'était pas statistiquement différente (0.8 ± 1.4 vs. 1.6 ± 2.3 , $p=0.36$).

Tous les enfants ont bénéficié d'une interface par masque nasal exclusivement. Aucune sédation n'a été administrée et aucun problème avec la sonde NAVA n'a été rapporté. Au total nous avons analysé 1431 cycles un à un. Les principaux résultats des enregistrements pendant la 5^{ème} minute d'enregistrement sont présentés dans le tableau 4.

	PAC Moy. (ET)	NAVA Moy. (ET)	P*
Paramètres du respirateur			
FiO ₂ (%)	31.5 (9,4)	29.2 (9.6)	0.22
Trigger	Auto	0.5 (0)	
Niveau NAVA (cmH ₂ O/μV)		1.35 (0.37)	
FR neurale (n/min)	54.3 (19.7)	60.7 (19.5)	0.16
FR pneumatique (n/min)	49.8 (8.5)	59.5 (17.9)	0.03
PEEP (cmH ₂ O)	5.4 (1.1)	5.4 (1.2)	0.95
Pression Max (cmH ₂ O)	15.2 (2.5)	18.7 (4.9)	0.09
Edi max (μV)	25.3 (15.4)	24.1 (12.8)	0.80
Delta Edi (μV)	21.5 (10.3)	20.1 (11.5)	0.70
Auto-déclenchement (n/min)	8.2 (13.3)	0.09 (0.3)	0.07
Effort inefficace (n/min)	21.8 (16.5)	0.54 (1.5)	0.001
Double déclenchement (n/min)	1.0 (0.89)	1.56 (0.62)	0.28
Index d'asynchronie (%)	0.38 (0.21)	0.03 (0.03)	<0.0001
Délai de réponse (ms)	116.0 (38.9)	43.9 (7.2)	<0.0001

*Test t de Student pour données appariées.

Tableau 4 : Principaux réglages et principaux résultats à partir de l'analyse pendant une minute (5^{ème}) des courbes extraites du respirateur chez 11 enfants ventilés en VNI en PAC puis en NAVA pour bronchiolite. Moy. = moyenne, ET= écart-type, PAC= pression assistée contrôlée, FR= fréquence respiratoire.

L'index d'asynchronies ($3 \pm 3\%$ VS $38 \pm 21\%$) de même que le délai de réponse du respirateur (43.9 ± 7.2 ms vs. 116 ± 3.8 ms) étaient significativement plus bas en NAVA qu'en PAC. Seulement un enfant avait un délai de réponse supérieur à 50 ms (51.1 ms) en NAVA. Les efforts inefficaces étaient significativement plus nombreux en PAC qu'en NAVA (21.8 ± 16.5 vs. 0.54 ± 1.5 /min). Un seul enfant n'a eu aucun effort inefficace en PAC. Les résultats individuels sont présentés sur la figure 13.

A la fin de la période d'étude, huit enfants (63.6%) ont été ventilés en NAVA. La durée moyenne de ventilation mécanique (invasive et non invasive) était de 170 heures pour une durée de séjour en réanimation de moins de dix jours (9.27 ± 3.55 jours). Le taux d'intubation dans cette population a été de 27%.

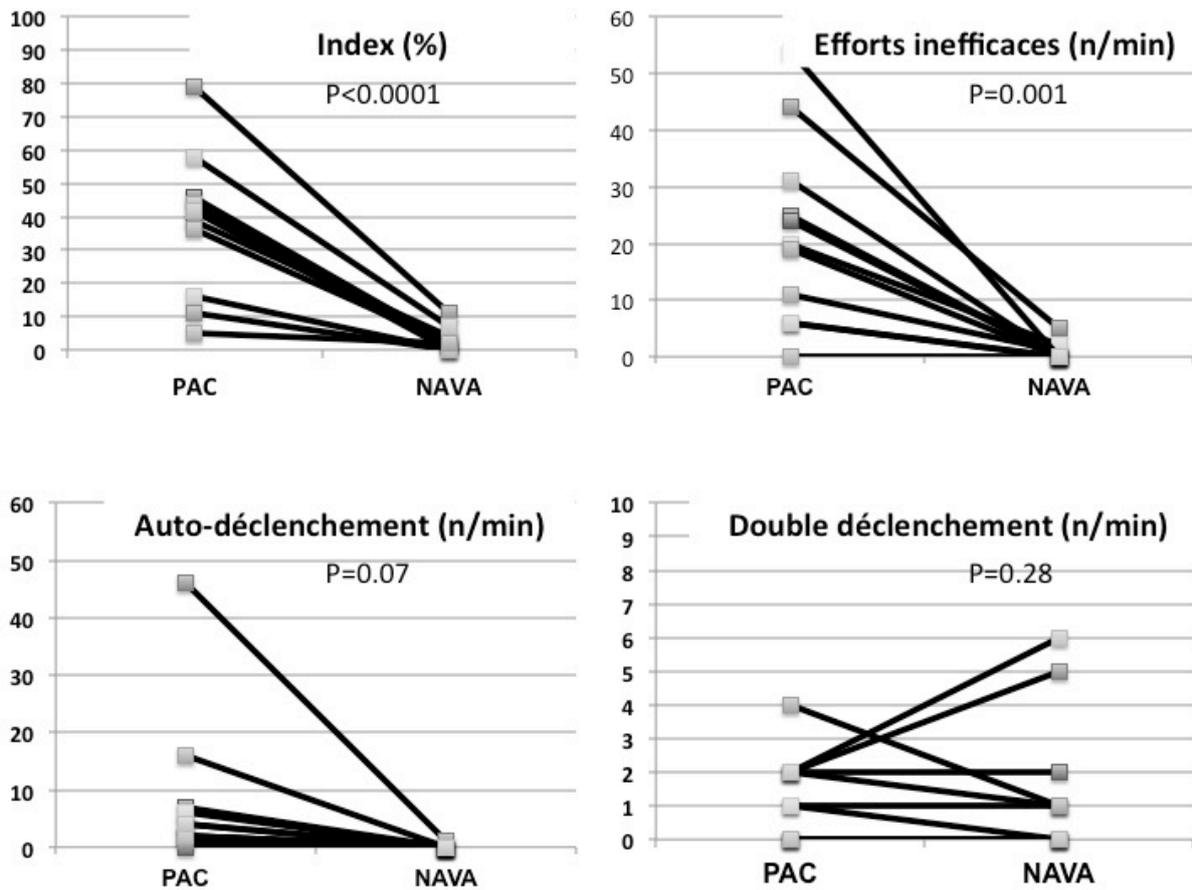


Figure 13. Répartition des 3 principales asynchronies et de l'index d'asynchronie en PAC et en NAVA chez les 11 enfants en VNI après échec de CPAP.

PAC : pression assistée contrôlée, Nava = *Neurally adjusted ventilatory assist*.

4. DISCUSSION ET PERSPECTIVES

4.1. *Discussion de l'étude*

Cette étude est la première à investiguer la VNI en mode NAVA dans la prise en charge des bronchiolites sévères chez l'enfant de moins de six mois et à démontrer l'amélioration des interactions patient–respirateur dans une population homogène en pédiatrie. En effet la seule étude publiée à ce jour en pédiatrie démontre la réduction d'asynchronies sur un effectif de seulement six enfants âgés de 4 semaines à 5 ans, ayant donc une physiologie respiratoire assez différente les uns des autres.

Ce travail confirme des niveaux d'asynchronies élevés dans les modes conventionnels en VNI et leurs réductions par l'utilisation de la NAVA ($3 \pm 3\%$ VS $38 \pm 21\%$). L'amélioration des asynchronies est du même ordre de grandeur que l'étude de Vignaux et al. (2,3% contre 40% en VS-AI). Nous retrouvons en revanche une réduction du délai de trigger encore plus significative dans notre population avec une diminution par trois (contre seulement deux dans leur étude). Nous rapportons des délais plus courts : 116 ms en VPAC et 43.9ms en NAVA contre 146 ms en VS-AI et 61ms en NAVA. Les valeurs sont assez proches de la seule étude sur la NAVA chez des enfants atteints de bronchiolite en ventilation invasive (98 ± 34 en VAC vs. 40 ± 27 en NAVA) [101]. Nous supposons que ce délai court est probablement lié à la fréquence respiratoire élevée et au niveau d'activité diaphragmatique important chez les nourrissons atteints de bronchiolite.

Les enfants inclus présentaient une détresse respiratoire sévère secondaire à une bronchiolite. Les scores mWCAS étaient supérieurs à 3 mais c'est surtout l'atteinte gazométrique qui témoignait de leur gravité (pH à 7.25 et pCO₂ à 9.5 KPa). Ces valeurs sont comparables aux études sur la CPAP (pH= 7,29 et pCO₂= 8,53 kPa pour Cambonie et al. [70] et Pco2 = 8,2 kPa pour Essouri et al. [3]) Cependant les paramètres cliniques et gazométriques de leurs nourrissons s'améliorent rapidement même après une heure de nCPAP avec une pCO₂ qui baisse de plus de 1 kPa. Notre population d'étude est donc très sélectionnée avec une acidose respiratoire sévère après au moins deux heures CPAP, expliquant le taux élevé d'intubation (27%).

Par ailleurs les réglages du respirateur sont ceux habituellement retrouvés dans les autres études. Les niveaux de pression d'insufflation (15.2 cmH₂O) et de PEEP (5.4 cmH₂O) étaient du même ordre que ceux utilisés dans l'étude de Vignaux et al. (respectivement 13 cmH₂O et 6 cmH₂O) [64]. Le niveau NAVA était légèrement plus élevé dans notre étude 1.35 contre 1 cmH₂O/ μ V.

Depuis 2008 nous utilisons régulièrement la NAVA en ventilation invasive et plus récemment en VNI. Nous ne rapportons aucune complication grave liée à l'utilisation de ce mode respiratoire. La difficulté principale réside dans le positionnement de la sonde chez le jeune enfant qui a tendance à téter la sonde oro-gastrique et donc à la mobiliser. Cette technique nécessite un repositionnement régulier par l'infirmière.

Notre travail présente certaines limites méthodologiques. La première est l'absence de randomisation des séquences d'observation. Les enfants bénéficient tous de la même séquence en PAC puis en NAVA. Nous savons que deux heures de ventilation entraînent une amélioration des paramètres biologiques et cliniques et donc que les groupes peuvent ne pas être strictement comparables. La réduction importante des asynchronies et du délai de trigger ne peut être expliqué seulement par cette amélioration et ce biais ne remet pas en cause l'interprétation des résultats. Il est également peu probable que cette différence soit liée à l'évolution naturelle de l'infection.

La seconde limite concerne la prise en charge des enfants sur le plan ventilatoire. En accord avec nos protocoles et nos pratiques, tous les enfants en échec de CPAP bénéficient de VNI dans un mode à deux niveaux de pression (PAC, BiPAP,...). Ces pratiques bien que rapportées dans plusieurs études [6,7,76,80] ne bénéficient pas d'un niveau de preuves très solides. Du fait des difficultés liées à cette technique, peu d'équipes ont recours à son utilisation et certains proposent l'intubation et la ventilation invasive d'emblée en cas d'échec de nCPAP [4]. Seulement trois enfants en échec de nCPAP ont été intubés dans notre population ce qui suggère que la VNI peut être une bonne alternative.

Par ailleurs, l'utilisation de la PAC comme élément de comparaison peut être discutée. Il a été montré que la PAC était moins performante que l'aide inspiratoire et pouvait même augmenter le travail respiratoire [61]. Mais il s'agit d'une étude chez l'adulte qui ne présente pas les mêmes difficultés de synchronisation. La détection des efforts chez un nourrisson qui respire à une fréquence très élevée (supérieur à 80 par min) avec un volume courant

inférieur à 30 ml est difficile même avec l'amélioration des respirateurs. Dans le service de réanimation pédiatrique de l'HFME, l'utilisation de la VS-AI chez le nourrisson a été abandonnée pour ces raisons mais également devant la présence d'alarmes intempestives liées aux fuites et au déclenchement de la ventilation d'apnées.

Le réglage des paramètres du respirateur est discutable. Il s'agit d'une étude observationnelle qui reflète la prise en charge habituellement réalisée par les médecins du service. Le niveau de PEEP est habituellement réglé plus bas qu'en CPAP et il n'existe pas de données physiologiques précises en VNI. Les réglages en NAVA sont aussi laissés à l'appréciation du médecin. Il existe actuellement peu de recommandations sur le réglage optimal. La titration progressive du niveau NAVA est une méthode accessible et proche de la technique que nous utilisons en pratique [92,106].

Emeriaud et al. ont publié un travail sur le réglage de la PEEP selon le niveau d'activité diaphragmatique. L'Eadi minimale serait le reflet du tonus diaphragmatique en fin d'expiration et sa valeur élevée témoignerait de la présence d'une PEEP intrinsèque. La diminution du tonus basal du diaphragme (Eadi minimale) parallèlement à la titration de la PEEP permettrait de trouver son réglage optimal [107,108]. Ces données sont intéressantes mais restent à valider sur de plus gros effectifs.

Troisièmement, nous avons décidé d'étudier uniquement les trois asynchronies majeures que sont : les auto-déclenchements, les efforts inefficaces et les doubles déclenchements. Elles sont facilement identifiables et ne nécessitent aucune mesure. Les deux autres asynchronies : cyclage précoce et inspiration prolongée nécessitent des mesures précises sujettes à une variation. Devant le taux excessivement élevé d'asynchronies et d'après des études déjà publiées chez l'enfant [11,99] nous avons estimé que leur impact était relativement limité au vu des trois principales asynchronies. Nous évitons ainsi un biais de mesure lié au recours à un seul investigateur.

Nous avons donc par ce travail physiologique démontré l'intérêt de la NAVA dans la réduction des asynchronies chez le nourrisson atteint de bronchiolite. Nous devons maintenant évaluer l'efficacité de la NAVA en VNI sur l'amélioration des paramètres cliniques et gazométriques et sur la réduction des durées de ventilation dans une étude randomisée de plus grand effectif. Ces données étaient une étape nécessaire à la réalisation d'une étude de plus grande ampleur.

4.2. Intérêt et limites de la NAVA

La NAVA est donc un mode intéressant pour la ventilation non-invasive en pédiatrie. Notre étude confirme les résultats des autres études menées en pédiatrie [64,93] mais dans une population homogène : les nourrissons de moins de six mois atteints de bronchiolite aigüe. Il en résulte une meilleure synchronisation, une réduction du délai de *trigger* qui permet au respirateur de s'adapter à la fréquence extrêmement élevée de ces enfants.

Nos résultats ne permettent pas d'avancer un effet de la NAVA et ne préjugent pas de son efficacité. A l'heure actuelle aucune étude ne conclut à la supériorité de la NAVA sur les autres modes de ventilation en terme d'efficacité. Le coût lié à cette technologie est un facteur limitant. Elle nécessite un respirateur particulier le SERVO-I et des consommables avec une sonde NAVA qui coûte 159,80 € HT. Enfin, par rapport à la CPAP sa mise en place est plus compliquée et nécessite une surveillance plus étroite.

En somme, la NAVA en VNI est une assistance respiratoire intéressante pour améliorer très significativement la synchronisation patient-respirateur. Des études supplémentaires sont nécessaires pour affirmer sa supériorité en terme d'efficacité de ventilation. Son coût et sa mise en place un peu complexe n'en font pas une technique d'assistance respiratoire de première intention dans la bronchiolite.

4.3. Place des différentes techniques d'assistance respiratoire et stratégie de prise en charge

Nous avons à notre disposition de nombreuses techniques d'assistance respiratoire dans la bronchiolite. Il existe beaucoup d'études physiologiques mais pas d'étude randomisée contrôlée bien menée démontrant la supériorité de l'une d'entre elles.

La CPAP avec son recul et sa simplicité de mise en place est l'assistance respiratoire de référence en France dans la bronchiolite sévère de l'enfant en réanimation. Elle est utilisée en première intention et a démontré son efficacité sur des paramètres physiologiques et rétrospectivement sur la réduction du taux d'intubation et de la durée de séjour entraînant une réduction des coûts.

L'utilisation des canules à haut débit est une technique d'assistance simple et peu coûteuse en pleine croissance. Elle est au croisement entre l'oxygénothérapie simple et les techniques d'assistance respiratoire plus importantes. L'utilisation d'un humidificateur chauffant laisse

supposer une moindre agression des muqueuses respiratoires et donc une meilleure tolérance comparativement à l'oxygénothérapie simple. Même utilisée avec une FiO_2 à 21%, elle a démontré des effets physiologiques avec une PEEP de 2 à 4 cmH₂O mais qui reste plus faible que pour la CPAP [69]. Nous devons donc la réserver en première intention chez les enfants présentant une détresse respiratoire modérée. Sa sécurité d'utilisation et la simplicité de l'appareillage nécessaire peuvent permettre de l'utiliser en dehors de la réanimation dans des unités de surveillance continue par exemple. L'engorgement des services de réanimation en période épidémique est un véritable problème et le recours à des canules à haut débit pourrait éviter des assistances plus lourdes. L'enfant devra bénéficier d'une surveillance étroite particulièrement dans les premières heures.

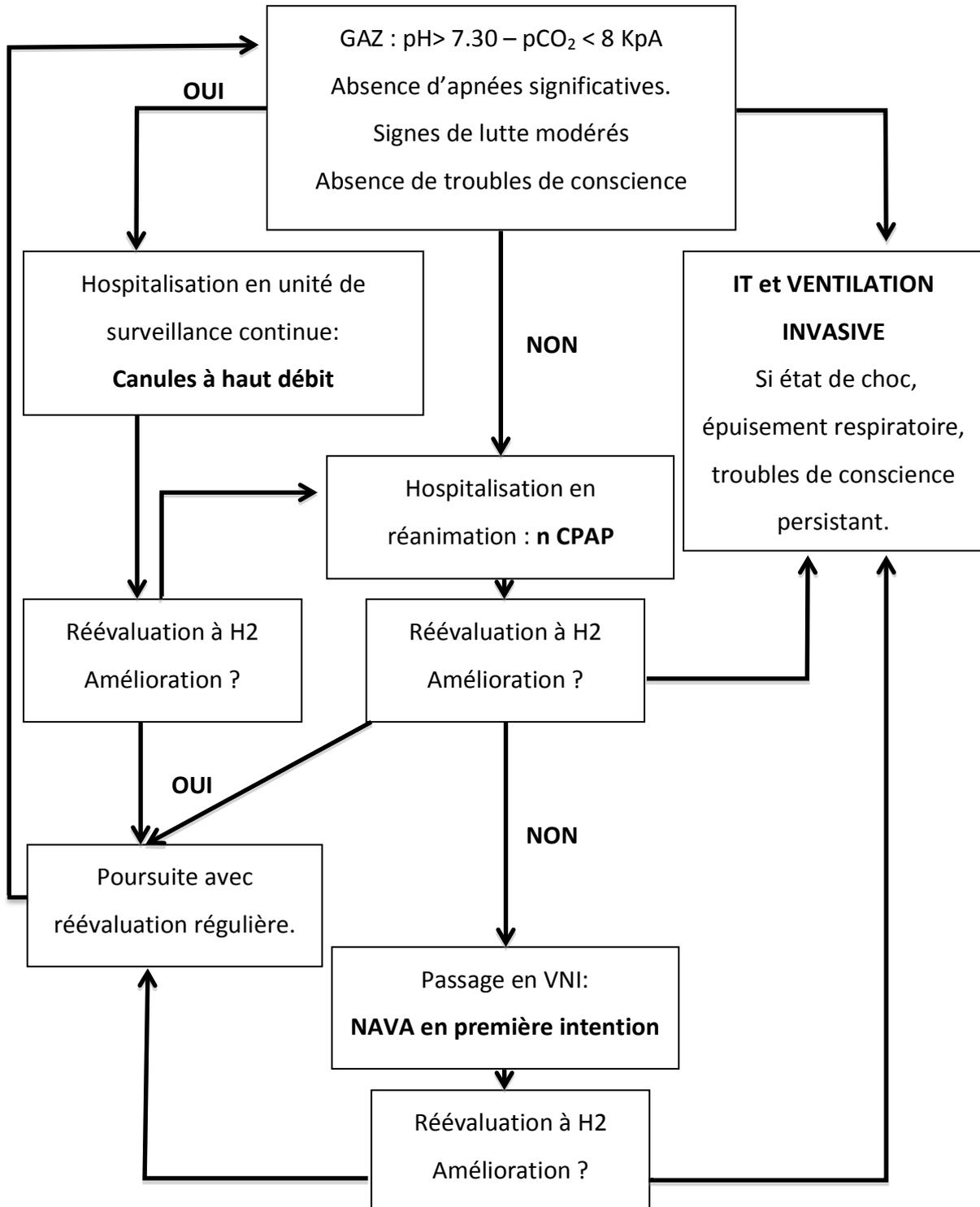
Dans tous les cas, les études ont démontré l'intérêt d'une réévaluation précoce de l'enfant. En effet la réponse à la nCPAP apparaît rapidement et l'on peut voir une amélioration clinique et gazométrique dès la première heure [70]. Il ne faut donc pas attendre l'épuisement de l'enfant et une réévaluation après deux heures semble indispensable.

En cas d'échec de la nCPAP, la prise en charge est beaucoup moins standardisée. La VNI avec deux niveaux de pression peut être une alternative à l'intubation et à la ventilation mécanique. Les études sont peu nombreuses, essentiellement publiées par des équipes françaises et portent sur une analyse rétrospective des pratiques [6,76,109]. Notre étude confirme la difficulté de synchronisation patient-respirateur en pédiatrie (taux d'asynchronies de 48% à 63% [64]). Les asynchronies sont inconfortables pour le patient et augmentent le travail respiratoire pouvant être une cause d'échec de VNI [110]. La NAVA est une alternative à ces modes en ventilation non invasive. L'amélioration impressionnante de la synchronisation (réduction de l'AI par 20) permet d'en faire l'alternative de première intention après échec de CPAP. La réduction du délai de déclenchement permet au respirateur d'augmenter sa fréquence et d'approcher au mieux la fréquence respiratoire de l'enfant. On peut alors supposer un meilleur confort et une meilleure efficacité qui restent à être démontrés dans de futures études. Cependant, elle nécessite des équipes entraînées (médecin, infirmière) et l'utilisation de respirateurs dédiés.

La disponibilité de toutes ces techniques permet de disposer pour chaque enfant d'un niveau d'assistance adapté et de réduire les durées de séjour. Cela permet de mieux organiser la gestion des places dans un service de réanimation en pleine période épidémique. Nous proposons donc un algorithme de prise en charge utilisable à l'HFME.

ALGORITHME de prise en charge respiratoire des enfants atteints de bronchiolite à l'HFME – LYON.

Evaluation clinique, biologique et radiographique de la gravité.



CONCLUSION

La bronchiolite est une pathologie extrêmement fréquente chez le nourrisson et la première cause d'hospitalisation chez l'enfant de moins d'un an. La prise en charge respiratoire repose sur l'utilisation de la nCPAP en première intention qui a démontré une réduction du travail respiratoire [3,70], une amélioration clinique, et une réduction du taux d'intubation. En cas d'échec de la nCPAP, l'intubation et la ventilation invasive sont les techniques de référence mais certaines équipes proposent d'utiliser la ventilation non invasive en alternative [6]. Le problème repose alors sur la synchronisation patient-respirateur du fait des caractéristiques physiologiques des nourrissons et de la présence de fuites liées à l'interface nasale. Ces asynchronies peuvent être responsables d'inconfort, d'une augmentation du travail respiratoire, et des durées de ventilation mécanique.

L'étude que nous avons menée sur onze enfants atteints de bronchiolite sévère en échec de nCPAP démontre une amélioration très significative des asynchronies ($3\pm 3\%$ vs. $38\pm 21\%$, $p < 0.0001$), grâce à la NAVA par rapport à la pression assistée contrôlée. Nous démontrons également une réduction par trois du délai de réponse du respirateur (43.9 ± 7.2 vs. 116.0 ± 38.9 ms, $p < 0.0001$) se traduisant par une meilleure adaptation de la fréquence du respirateur sur la fréquence du patient. Ces résultats confortent ceux de la première étude publiée chez l'enfant en VNI dans une population hétérogène de six enfants âgés de quatre semaines à cinq ans. La NAVA en ventilation non invasive semble donc très prometteuse et apporte une solution à un problème majeur en ventilation pédiatrique. De part l'amélioration des interactions patient-respirateur, nous proposons qu'en cas d'échec de nCPAP, la NAVA en ventilation non invasive soit l'assistance respiratoire de première intention. Le recours à ce mode nécessite en revanche des respirateurs spécifiques, des équipes médicales et paramédicales entraînées et habituées à ce mode ventilatoire unique. Nous devons maintenant démontrer son efficacité en termes d'amélioration gazométrique et de réduction des durées de ventilation. De même les réglages optimaux en NAVA restent à être précisés et des études sont encore nécessaires.

Par ailleurs, il existe une grande diversité de supports ventilatoires pour la prise en charge des bronchiolites (oxygénothérapie à haut débit, nCPAP, ventilation non invasive à deux niveaux de pression, NAVA, ventilation invasive,...). Hormis les études physiologiques

qui démontrent un intérêt sur la réduction du travail respiratoire ou sur la synchronisation le niveau de preuve reste faible. Nous proposons donc un algorithme décisionnel permettant de hiérarchiser leur utilisation au cours de la prise en charge des bronchiolites en attendant que d'autres études soient réalisées pour préciser leur place dans l'arsenal thérapeutique.

Le Président de la thèse,

P. Etienne JAVOUYER

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le *15/12/2013*

09 JAN. 2014

VU : Le Doyen de la Faculté de Médecine
Lyon-Est

Professeur Jérôme ETIENNE



Vu : Pour Le Président de l'Université
Le Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales

Professeur François-Noël GILLY



REFERENCES

1. Institut National de Veille Sanitaire: **BRONCHIOLITE** [<http://www.invs.sante.fr>],2013.
2. Che D, Nicolau J, Bergounioux J, Perez T, Bitar D: **Bronchiolite aiguë du nourrisson en France : bilan des cas hospitalisés en 2009 et facteurs de létalité.** *Arch Pediatr* 2012, **19**:700–706.
3. Essouri S, Durand P, Chevret L, Balu L, Devictor D, Fauroux B, Tissières P: **Optimal level of nasal continuous positive airway pressure in severe viral bronchiolitis.** *Intensive Care Med* 2011, **37**:2002–2007.
4. Essouri S, Laurent M, Chevret L, Durand P, Ecochard E, Gajdos V, Devictor D, Tissières P: **Improved clinical and economic outcomes in severe bronchiolitis with pre-emptive nCPAP ventilatory strategy.** *Intensive Care Med* 2014, **40**:84–91.
5. Javouhey E, Pouyau R, Massenavette B, Berthier JC, Floret D: **La ventilation non invasive dans les bronchiolites graves de l'enfant.** *Réanimation* 2009, **18**:726–733.
6. Javouhey E, Barats A, Richard N, Stamm D, Floret D: **Non-invasive ventilation as primary ventilatory support for infants with severe bronchiolitis.** *Intensive Care Med* 2008, **34**:1608–1614.
7. Lazner MR, Basu AP, Klonin H: **Non-invasive ventilation for severe bronchiolitis: Analysis and evidence.** *Pediatr. Pulmonol.* 2012, **47**:909–916.
8. Sinderby C, Navalesi P, Beck J, Skrobik Y, Comtois N, Friberg S, Gottfried SB, Lindström L: **Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure.** *Nat. Med.* 1999, **5**:1433–1436.
9. Bertrand P-M, Futier E, Coisel Y, Matecki S, Jaber S, Constantin J-M: **Neurally adjusted ventilatory assist vs pressure support ventilation for noninvasive ventilation during acute respiratory failure: a crossover physiologic study.** *Chest* 2013, **143**:30–36.
10. Piquilloud L, Tassaux D, Bialais E, Lambermont B, Sottiaux T, Roeseler J, Laterre P-F, Jolliet P, Revelly J-P: **Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) improves patient-ventilator interaction during non-invasive ventilation delivered by face mask.** *Intensive Care Med* 2012, **38**:1624–1631.
11. Vignaux L, Vargas F, Roeseler J, Tassaux D, Thille AW, Kossowsky MP, Brochard L, Jolliet P: **Patient-ventilator asynchrony during non-invasive ventilation for acute respiratory failure: a multicenter study.** *Intensive Care Med* 2009, **35**:840–846.
12. **Conférence de consensus: Prise en charge de la bronchiolite du nourrisson**, 2000.
13. Smyth RL, Openshaw PJ: **Bronchiolitis.** *Lancet* 2006, **368**:312–322.
14. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis: **Diagnosis and management of bronchiolitis.** *Pediatrics* 2006, **118**:1774–1793.
15. Grimprel E: **Épidémiologie de la bronchiolite du nourrisson en France.** *Arch Pediatr* 2001, **8**, **Supplement 1**:83–92.
16. Welliver RC: **Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection.** *J Pediatr* 2003, **143**:112–117.

17. Simoes EA, Carbonell-Estrany X: **Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries.** *Pediatr Infectious Dis J* 2003, **22**:S13–S20.
18. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, O'Brien KL, Roca A, Wright PF, Bruce N, et al.: **Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis.** *Lancet* 2010, **375**:1545–1555.
19. Holman RC, Shay DK, Curns AT, Lingappa JR, Anderson LJ: **Risk factors for bronchiolitis-associated deaths among infants in the United States.** *Pediatr Infectious Dis J* 2003, **22**:483–490.
20. Henrickson KJ, Hoover S, Kehl KS, Hua W: **National disease burden of respiratory viruses detected in children by polymerase chain reaction.** *Pediatr Infectious Dis J* 2004, **23**:S11–8.
21. Mansbach JM, McAdam AJ, Clark S, Hain PD, Flood RG, Acholonu U, Camargo CA Jr.: **Prospective Multicenter Study of the Viral Etiology of Bronchiolitis in the Emergency Department.** *Acad Emergency Med* 2008, **15**:111–118.
22. Hall CB: **Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus.** *N Engl J Med* 2001, **344**:1917–1928.
23. Piotrowska Z, Vázquez M, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS: **Rhinoviruses Are a Major Cause of Wheezing and Hospitalization in Children Less Than 2 Years of Age.** *Pediatr Infectious Dis J* 2009, **28**:25–29.
24. Jacques J, Bouscambert-Duchamp M, Moret H, Carquin J, Brodard V, Lina B, Motte J, Andréoletti L: **Association of respiratory picornaviruses with acute bronchiolitis in French infants.** *J Clin Virol* 2006, **35**:463–466.
25. Counihan ME, Shay DK, Holman RC, Lowther SA, Anderson LJ: **Human parainfluenza virus-associated hospitalizations among children less than five years of age in the United States.** *Pediatr Infectious Dis J* 2001, **20**:646–653.
26. Greensill J, McNamara PS, Dove W, Flanagan B, Smyth RL, Hart CA: **Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis.** *Emerging Infect. Dis.* 2003, **9**:372–375.
27. Hall CB, Douglas RGJ, Schnabel KC, Geiman JM: **Infectivity of respiratory syncytial virus by various routes of inoculation.** *Infect. Immun.* 1981, **33**:779–783.
28. Freymuth F: **Virus respiratoire syncytial, métapneumovirus et virus para-influenza humains : épidémiologie, clinique et physiopathologie.** *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris).* 2007: 4-285-A-05.
29. Gillet Y: **Prévention de l'infection par le virus respiratoire syncytial.** *Arch Pediatr* 1998, **5**:333–337.
30. Hall CB: **The nosocomial spread of respiratory syncytial viral infections.** *Annu. Rev. Med.* 1983, **34**:311–319.
31. Sarmiento RE, Tirado R, Gomez B: **Characteristics of a respiratory syncytial virus persistently infected macrophage-like culture.** *Virus Res* 2002, **84**:45–58.
32. Johnson JE, Gonzales RA, Olson SJ, Wright PF, Graham BS: **The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection.** *Mod. Pathol.* 2007, **20**:108–119.
33. Legg JP, Hussain IR, Warner JA, Johnston SL, Warner JO: **Type 1 and type 2 cytokine imbalance in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis.** *Am J Respir Crit Care Med* 2003, **168**:633–639.

34. Everard ML, Swarbrick A, Wrightham M, McIntyre J, Dunkley C, James PD, Sewell HF, Milner AD: **Analysis of cells obtained by bronchial lavage of infants with respiratory syncytial virus infection.** *Arch Dis Child* 1994, **71**:428–432.
35. Garofalo RP, Patti J, Hintz KA, Hill V, Ogra PL, Welliver RC: **Macrophage Inflammatory Protein-1 α (Not T Helper Type 2 Cytokines) Is Associated with Severe Forms of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis.** *J Infect Dis.* 2001, **184**:393–399.
36. Dargaville PA, South M, McDougall PN: **Surfactant abnormalities in infants with severe viral bronchiolitis.** *Arch Dis Child* 1996, **75**:133–136.
37. West JB: **Respiratory Physiology: The Essentials.** *Lippincott Williams & Wilkins; Ninth edition,* 2012.
38. Hammer J, Numa A, Newth CJ: **Acute respiratory distress syndrome caused by respiratory syncytial virus.** *Pediatr. Pulmonol.* 1997, **23**:176–183.
39. Essouri S, Chevret L, Durand P, Haas V, Fauroux B, Devictor D: **Noninvasive positive pressure ventilation: Five years of experience in a pediatric intensive care unit*.** *Pediatr Crit Care Med* 2006, **7**:329–334.
40. Marini JJ: **Dynamic Hyperinflation and Auto-Positive End-Expiratory Pressure.** *Am J Respir Crit Care Med* 2011, **184**:756–762.
41. Smith TC, Marini JJ: **Impact of PEEP on lung mechanics and work of breathing in severe airflow obstruction.** *J Appl Physiol* 1988, **65**:1488–1499.
42. Tobin MJ, Lodato RF: **PEEP, auto-PEEP, and waterfalls.** *Chest* 1989, **96**:449–451–3.
43. Tobin MJ, Jubran A, Laghi F: **Patient-Ventilator Interaction.** *Am J Respir Crit Care Med* 2001, **163**:1059–1063.
44. Dawson KP, Long A, Kennedy J, Mogridge N: **The chest radiograph in acute bronchiolitis.** *J Paediatr Child Health* 1990, **26**:209–211.
45. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH: **Outpatient assessment of infants with bronchiolitis.** *Am J Dis Child* 1991, **145**:151–155.
46. Chevret L, Mbieleu B, Essouri S, Durand P, Chevret S, Devictor D: **Bronchiolites en unité de réanimation pédiatrique : facteurs pronostiques et devenir respiratoire des nourrissons ventilés.** *Arch Pediatr* 2005, **12**:385–390.
47. Kneyber MCJ, Brandenburg AH, de Groot R, Joosten KFM, Rothbarth PH, Ott A, Moll HA: **Risk factors for respiratory syncytial virus associated apnoea.** *Eur J Pediatr* 1998, **157**:331–335.
48. Hollman G, Shen G, Zeng L, Yngsdal-Krenz R, Perloff W, Zimmerman J, Strauss R: **Helium-oxygen improves Clinical Asthma Scores in children with acute bronchiolitis.** *Crit. Care Med.* 1998, **26**:1731–1736.
49. Liet J-M, Millotte B, Tucci M, Laflamme S, Hutchison J, Creery D, Ducruet T, Lacroix J: **Noninvasive therapy with helium-oxygen for severe bronchiolitis.** *J Pediatr* 2005, **147**:812–817.
50. Amirav I, Oron A, Tal G, Cesar K, Ballin A, Houry S, Naugolny L, Mandelberg A: **Aerosol delivery in respiratory syncytial virus bronchiolitis: hood or face mask?** *J Pediatr* 2005, **147**:627–631.

51. Caron Salloum A, Rakza T, Diependaele JF, Depoortere MH, Delepouille F, Storme L: **Risque d'accumulation du CO2 lors de l'oxygénothérapie sous enceinte « HOOD » (Étude expérimentale sur banc d'essai).** *Ann Fr Anesth Réanim* 2011, **30**:718–721.
52. Roqué i Figuls M, Giné-Garriga M, Granados Rugeles C, Perrotta C: **Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old.** *Cochrane Database Syst Rev* 2012, **2**:CD004873.
53. Postiaux G, Zwaenepoel B, Louis J: **Chest Physical Therapy in Acute Viral Bronchiolitis: An Updated Review.** *Respir Care* 2013, **58**:1541–1545.
54. Tobin MJ: **Mechanical Ventilation.** *N Engl J Med* 1994, **330**:1056–1061.
55. Brochard L: **Mechanical ventilation: invasive versus noninvasive.** *Eur Respir J* 2003, **22**:31s–37s.
56. Moerer O, Fischer S, Hartelt M, Kuvaki B, Quintel M, Neumann P: **Influence of two different interfaces for noninvasive ventilation compared to invasive ventilation on the mechanical properties and performance of a respiratory system: a lung model study.** *Chest* 2006, **129**:1424–1431.
57. Vignaux L, Tassaux D, Jolliet P: **Performance of noninvasive ventilation modes on ICU ventilators during pressure support: a bench model study.** *Intensive Care Med* 2007, **33**:1444–1451.
58. Brochard L, Mercat A, Richard J-CM: **Ventilation artificielle.** Elsevier Masson; 2008.
59. Tobin MJ: **Principles and practice of mechanical ventilation.** McGraw-Hill New York; 1994.
60. Tassaux D: **Interactions patient-ventilateur en aide inspiratoire.** *Réanimation* 2005, **14**:104–111.
61. Mancebo J, Isabey D, Lorino H, Lofaso F: **Comparative effects of pressure support ventilation and intermittent positive pressure breathing (IPPB) in non-intubated healthy subjects.** *Eur Respir J* 1995, **8**:1901–1909.
62. Thille AW, Lyazidi A, Richard J-CM, Galia F, Brochard L: **A bench study of intensive-care-unit ventilators: new versus old and turbine-based versus compressed gas-based ventilators.** *Intensive Care Med* 2009, **35**:1368–1376.
63. Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, Lellouche F, Brochard L: **Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation.** *Intensive Care Med* 2006, **32**:1515–1522.
64. Vignaux L, Grazioli S, Piquilloud L, Bochaton N, Karam O, Levy-Jamet Y, Jaecklin T, Tourneux P, Jolliet P, Rimensberger PC: **Patient-Ventilator Asynchrony During Noninvasive Pressure Support Ventilation and Neurally Adjusted Ventilatory Assist in Infants and Children.** *Pediatr Crit Care Med* 2013, **14**:e357–e364.
65. Narendran V, Donovan EF, Hoath SB, Akinbi HT, Steichen JJ, Jobe AH: **Early Bubble CPAP and Outcomes in ELBW Preterm Infants.** *J Perinatol* 2003, **23**:195–199.
66. Huang WC, Hua YM, Lee CM, Chang CC: **Comparison between Bubble CPAP and Ventilator-derived CPAP in rabbits.** *Pediatr Neonatol* 2008, **49**:223–229.
67. Lee KS, Dunn MS, Fenwick M, Shennan AT: **A comparison of underwater bubble continuous positive airway pressure with ventilator-derived continuous positive airway pressure in premature neonates ready for Extubation.** *Biol Neonate* 1998, doi:10.1159/000013962.

68. Field S, Sanci S, Grassino A: **Respiratory muscle oxygen consumption estimated by the diaphragm pressure-time index.** *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1984, **57**:44–51.
69. Milési C, Baleine J, Matecki S, Durand S, Combes C, Novais ARB, Cambonie G, Cambonie G: **Is treatment with a high flow nasal cannula effective in acute viral bronchiolitis? A physiologic study.** *Intensive Care Med* 2013, **39**:1088–1094.
70. Cambonie G, Milési C, Jaber S, Amsallem F, Barbotte E, Picaud JC, Matecki S: **Nasal continuous positive airway pressure decreases respiratory muscles overload in young infants with severe acute viral bronchiolitis.** *Intensive Care Med* 2008, **34**:1865–1872.
71. Essouri S, Nicot F, Clément A, Garabedian E-N, Roger G, Lofaso F, Fauroux B: **Noninvasive positive pressure ventilation in infants with upper airway obstruction: comparison of continuous and bilevel positive pressure.** *Intensive Care Med* 2005, **31**:574–580.
72. Milési C, Matecki S, Jaber S, Mura T, Jacquot A, Pidoux O, Chautemps N, Novais ARB, Combes C, Picaud J-C, et al.: **6 cmH₂O continuous positive airway pressure versus conventional oxygen therapy in severe viral bronchiolitis: A randomized trial.** *Pediatr. Pulmonol.* 2012, **48**:45–51.
73. Donlan M, Fontela PS, Puligandla PS: **Use of continuous positive airway pressure (CPAP) in acute viral bronchiolitis: a systematic review.** *Pediatr. Pulmonol.* 2011, **46**:736–746.
74. Larrar S, Essouri S, Durand P, Chevret L, Haas V, Chabernaud JL, Leyronnas D, Devictor D: **[Effects of nasal continuous positive airway pressure ventilation in infants with severe acute bronchiolitis].** *Arch Pediatr* 2006, **13**:1397–1403.
75. Beasley JM, Jones SE: **Continuous positive airway pressure in bronchiolitis.** *Br Med J* 1981, **283**:1506–1508.
76. Champion A, Huvenne H, Leteurtre S, Noizet O, Binoche A, Diependaele JF, Cremer R, Fourier C, Sadik A, Leclerc F: **Non-invasive ventilation in infants with severe infection presumably due to respiratory syncytial virus: feasibility and failure criteria.** *Arch Pediatr* 2006, **13**:1404–1409.
77. Thia LP, McKenzie SA, Blyth TP, Minasian CC, Kozłowska WJ, Carr SB: **Randomised controlled trial of nasal continuous positive airways pressure (CPAP) in bronchiolitis.** *Arch Dis Child* 2008, **93**:45–47.
78. Borckink I, Essouri S, Laurent M, Albers MJJJ, Burgerhof JGM, Tissières P, Kneyber MCJ: **Infants with severe respiratory syncytial virus needed less ventilator time with nasal continuous airways pressure than invasive mechanical ventilation.** *Acta Paediatr* 2013, doi:10.1111/apa.12428.
79. Mansbach JM, Piedra PA, Stevenson MD, Sullivan AF, Forgey TF, Clark S, Espinola JA, Camargo CA, MARC-30 Investigators: **Prospective multicenter study of children with bronchiolitis requiring mechanical ventilation.** *Pediatrics* 2012, **130**:e492–500.
80. Mayordomo-Colunga J, Pons M, López Y, José Solana M, Rey C, Martínez-Cambor P, Rodríguez-Núñez A, López-Herce J, Medina A, Abadesso C, et al.: **Predicting non-invasive ventilation failure in children from the SpO₂/FiO₂ (SF) ratio.** *Intensive Care Med* 2013, **39**:1095–1103.
81. Sim MAB, Dean P, Kinsella J, Black R, Carter R, Hughes M: **Performance of oxygen delivery devices when the breathing pattern of respiratory failure is simulated.** *Anaesthesia* 2008, **63**:938–940.
82. Delisle S, Ouellet P: **Physiological and functional anatomical principles of humidified high flow therapy (HHFT).** *Réanimation* 2011, **21**:20–25.

83. Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, Shaffer TH: **Research in high flow therapy: Mechanisms of action.** *Respiratory Medicine* 2009, **103**:1400–1405.
84. Groves N, Tobin A: **High flow nasal oxygen generates positive airway pressure in adult volunteers.** *Aust Crit Care* 2007, **20**:126–131.
85. McKiernan C, Chua LC, Visintainer PF, Allen H: **High flow nasal cannulae therapy in infants with bronchiolitis.** *J Pediatr* 2010, **156**:634–638.
86. Schibler A, Pham TMT, Dunster KR, Foster K, Barlow A, Gibbons K, Hough JL: **Reduced intubation rates for infants after introduction of high-flow nasal prong oxygen delivery.** *Intensive Care Med* 2011, **37**:847–852.
87. Guyton AC, Hall JE: **Textbook of Medical Physiology.** *Enhanced E-book.* Elsevier Health Sciences; 2010.
88. Lourenco RV, Cherniack NS, Malm JR: **Nervous output from the respiratory center during obstructed breathing.** *J Appl Physiol* 1966, **21**:527–533.
89. Sinderby CA, Beck JC, Lindström LH, Grassino AE: **Enhancement of signal quality in esophageal recordings of diaphragm EMG.** *J Appl Physiol* 1997, **82**:1370–1377.
90. Piquilloud L: **Le «Neurally adjusted ventilatory assist»: vers une révolution de la ventilation mécanique?** *Soins intensifs* 2010, **275**:2416–2420.
91. 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**:1809–1814.
92. Terzi N, Piquilloud L, Rozé H, Mercat A, Lofaso F, Delisle S, Jolliet P, Sottiaux T, Tassaux D, Roesler J, et al.: **Clinical review: Update on neurally adjusted ventilatory assist - report of a round-table conference.** *Crit Care* 2012, **16**:1–13.
93. Beck J, Campoccia F, Allo J-C, Brander L, Brunet F, Slutsky AS, Sinderby C: **Improved Synchrony and Respiratory Unloading by Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA) in Lung-Injured Rabbits.** *Pediatr Res* 2007, **61**:289–294.
94. Piquilloud L, Vignaux L, Bialais E, Roeseler J, Sottiaux T, Laterre P-F, Jolliet P, Tassaux D: **Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction.** *Intensive Care Med* 2010, **37**:263–271.
95. 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**:2010–2018.
96. Schmidt M, Demoule A, Cracco C, Gharbi A, Fiamma M-N, Straus C, Duguet A, Gottfried SB, Similowski T: **Neurally adjusted ventilatory assist increases respiratory variability and complexity in acute respiratory failure.** *Anesthesiology* 2010, **112**:670–681.
97. Beck J, Reilly M, Grasselli G, Mirabella L, Slutsky AS, Dunn MS, Sinderby C: **Patient-Ventilator Interaction During Neurally Adjusted Ventilatory Assist in Low Birth Weight Infants.** *Pediatr Res* 2009, **65**:663–668.
98. Bordessoule A, Emeriaud G, Morneau S, Jouvét P, Beck J: **Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction in infants as compared with conventional ventilation.** *Pediatr Res* 2012, **72**:194–202.

99. Oliva P, Schüffelmann C, Gómez-Zamora A, Villar J, Kacmarek RM: **Asynchrony, neural drive, ventilatory variability and COMFORT: NAVA versus pressure support in pediatric patients. A non-randomized cross-over trial.** *Intensive Care Med* 2012, **38**:838–846.
100. Breatnach C, Conlon NP, Stack M, Healy M, O’Hare BP: **A prospective crossover comparison of neurally adjusted ventilatory assist and pressure-support ventilation in a pediatric and neonatal intensive care unit population*.** *Pediatr Crit Care Med* 2010, **11**:7–11.
101. Clement KC, Thurman TL, Holt SJ, Heulitt MJ: **Neurally triggered breaths reduce trigger delay and improve ventilator response times in ventilated infants with bronchiolitis.** *Intensive Care Med* 2011, **37**:1826–1832.
102. Alander M, Peltoniemi O, Pokka T, Kontiokari T: **Comparison of pressure-, flow-, and NAVA-Triggering in pediatric and neonatal ventilatory care.** *Pediatr. Pulmonol.* 2011, **47**:76–83.
103. Delisle S, Ouellet P, Bellemare P, Tétrault J-P, Arsenault P: **Sleep quality in mechanically ventilated patients: comparison between NAVA and PSV modes.** *Ann Intensive Care* 2011, **1**:42.
104. Brander L, Sinderby C, Lecomte F, Leong-Poi H, Bell D, Beck J, Tsoporis JN, Vaschetto R, Schultz MJ, Parker TG, et al.: **Neurally adjusted ventilatory assist decreases ventilator-induced lung injury and non-pulmonary organ dysfunction in rabbits with acute lung injury.** *Intensive Care Med* 2009, **35**:1979–1989.
105. Delisle S, Terzi N, Ouellet P, Bellemare P, Tétrault J-P, Arsenault P: **Effect of ventilatory variability on occurrence of central apneas.** *Respir Care* 2013, **58**:745–753.
106. Brander L: **Titration and Implementation of Neurally Adjusted Ventilatory Assist in Critically Ill Patients.** *Chest* 2009, **135**:695–703.
107. Emeriaud G, Beck J, Tucci M, Lacroix J, Sinderby C: **Diaphragm Electrical Activity During Expiration in Mechanically Ventilated Infants.** *Pediatr Res* 2006, **59**:705–710.
108. Ducharme-Crevier L, Pont-Thibodeau Du G, Emeriaud G: **Interest of Monitoring Diaphragmatic Electrical Activity in the Pediatric Intensive Care Unit.** *Crit Care Res Pract* 2013, **2013**:1–7.
109. Noizet-Yverneau O, Leclerc F, Bednarek N, Santerne B, Akhavi A, Pomédio M, David A, Morville P: **[Noninvasive mechanical ventilation in paediatric intensive care units: which indications in 2010?].** *Ann Fr Anesth Réanim* 2010, **29**:227–232.
110. Carlucci A, Richard JC, Wysocki M, Lepage E, Brochard L: **Noninvasive versus conventional mechanical ventilation. An epidemiologic survey.** *Am J Respir Crit Care Med* 2001, **163**:874–880.

ANNEXE 1: ARTICLE ORIGINAL

TITLE: Non-invasive ventilation in severe viral bronchiolitis with failure of nCPAP: neurally adjusted ventilatory assist versus pressure assist/control ventilation

Authors :

Florent BAUDIN ¹ ; Robin POUYAU, MD ¹ ; Fleur COUR-ANDLAUER, MD ^{1,2} ; Julien BERTHILLER ^{2,3} , Dominique ROBERT, MD, PhD ⁴ ; Etienne JAVOUHEY MD, PhD ^{1,4}

Authors' affiliations:

1. Pediatric Intensive Care Unit, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
2. Pôle Information Médicale Evaluation Recherche, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France;
3. Epidémiologie, Pharmacologie, Investigation Clinique, Equipe d'Accueil 4129, Hospices Civils de Lyon & Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France
4. Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France

corresponding author : Etienne JAVOUHEY

Mail: Etienne.javouhey@chu-lyon.fr

Phone: +33 (0) 4 72 12 97 35 Fax: + 33 (0) 4 27 86 92 70

Adress: Service de reanimation pédiatrique – HFME
59 Bld Pinel – 69677 BRON CEDEX

Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

This work was performed at the Paediatric Intensive Care Unit, HFME – Hospices Civils de Lyon, BRON, FRANCE

The institutional review board (Comité de Protection des Personnes Sud-Est II, Lyon, France) approved the protocol (ref. number: **2012-A01409-34**).

ABSTRACT (293 words)

Objectives: To determine the prevalence of main inspiratory asynchrony events during non-invasive intermittent positive-pressure ventilation (NIV) for severe bronchiolitis. To compare Ventilator response time and main asynchronies in neurally adjusted ventilator assist (NAVA) and in pressure assist/control (PAC) modes.

Design: Prospective physiological study.

Setting: This work was performed in a Paediatric Intensive Care Unit.

Patients: Children younger than 6 months of age with severe bronchiolitis who failed to respond to nasal continuous positive airway pressure (nCPAP).

Interventions: Patients received NIV for 2 h in PAC mode followed by 2 h in NAVA mode. Diaphragm electrical activity and pressure curves were recorded for 10 min. Trigger delay, main asynchronies (auto-triggering, double triggering, or non-triggered breaths) were analysed, and the asynchrony index was calculated for each period.

Results 11 children (aged 35.2 ± 23 days) with respiratory syncytial virus bronchiolitis with failure of nCPAP were included. Clinical characteristics at the beginning of the two periods were the same. The asynchrony index was lower during NAVA than during PAC ($3 \pm 3\%$ vs. $38 \pm 21\%$, $p < 0.0001$), and the ventilator response time was shorter (43.9 ± 7.2 vs. 116.0 ± 38.9 ms, $p < 0.0001$). Ineffective efforts were significantly less frequent in NAVA mode (0.54 ± 1.5 vs. 21.8 ± 16.5 events/min, $p = 0.01$). Patient Respiratory rates were similar, but the ventilator rate was higher in NAVA than in PAC mode (59.5 ± 17.9 vs. 49.8 ± 8.5 /min, $p = 0.03$). The TcPCO₂ baselines values (64 ± 12 mmHg vs. 62 ± 9 mmHg during NAVA, $p = 0.30$) and their evolutions during the study period (6 ± 10 mmHg vs. 12 ± 17 mmHg during NAVA, $p = 0.36$) did not differ.

Conclusion: This study provides an overview of the benefit of NAVA on synchronisation in a homogenous population: children with severe bronchiolitis. Patient-ventilator inspiratory asynchronies and ventilator response times were much lower in NAVA mode than in PAC mode during NIV in infants with bronchiolitis in failure of nCPAP.

Keywords: Bronchiolitis, neurally adjusted ventilatory assist, patient-ventilator interaction, mechanical ventilation, non-invasive ventilation, trigger delay.

INTRODUCTION

Respiratory syncytial virus bronchiolitis is one of the most important health problems in infants (1). It is the leading cause of hospitalisation in infants less than 1 year old in developed countries, with 2-6% of these infants admitted to a paediatric intensive care unit (PICU) (2-6). Airway inflammation leads to an increase in respiratory muscle load and may lead to respiratory failure (7-10).

Nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) was proposed as an effective treatment for bronchiolitis and as an alternative to transtracheal intubation to provide invasive intermittent positive pressure ventilation (10-13). Several physiological studies have reported that nCPAP decreases the load on inspiratory muscles during breathing (8, 10, 11). A randomised, cross-over study (14) detected a significant improvement in patients treated with nCPAP. nCPAP was also associated with significant reductions in ventilator time, length of stay, and economic burden (15, 16). In our centre, non-invasive intermittent positive pressure ventilation (NIV) is used as rescue assistance when nCPAP fails (12, 13), before the application of transtracheal intubation and invasive ventilation.

Patient-ventilator asynchrony is frequent in adults treated with NIV, affecting up to 43% of them(17). Asynchrony increases the work of breathing and is associated with longer periods of mechanical ventilation and more NIV failure (18, 19). In a recent study, Vignaux et al. reported an asynchrony rate of 65% for children on NIV pressure support (20).

Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) is a relatively new assisted ventilatory mode delivering inspiratory pressures in response to the electrical activity of the diaphragm (EAdi) (21). NAVA is routinely used in our PICU both for invasive ventilation and for NIV. In adults, NAVA limits patient-ventilator asynchronies compared to pressure support ventilation (22, 23). NAVA has also been shown to improve patient-ventilator asynchronies after extubation in premature infants (24). Recently, a prospective randomised, cross-over study of six infants aged 4 weeks to 5 years demonstrated the effectiveness of NAVA in reducing patient-ventilator asynchrony (20).

To our knowledge, no data have been published on the use of NAVA in NIV for infants presenting with severe bronchiolitis. The aim of this physiological study was to evaluate the feasibility of NAVA for delivering NIV to patients younger than six months with severe bronchiolitis and to compare its effects on patient-ventilator synchronisation with NIV delivering pressure assist control (PAC) ventilation.

METHODS

This prospective trial was performed in a 23-bed university-based hospital PICU (Lyon, France) between December 2012 and March 2013. The institutional review board (Comité de Protection des Personnes Sud-Est II, Lyon, France) approved the protocol (ref. number: **2012-A01409-34**), and informed consent was obtained from the parents or legal guardians of the study subjects.

Population

Patients younger than 6 months of age admitted to the PICU for acute respiratory failure associated with clinical and radiological signs of bronchiolitis due to respiratory syncytial virus infection confirmed by enzyme immunoassay were first treated with nCPAP. These patients were included in the present study in the case of failure of nCPAP applied for at least 2 h, defined as: (1) more than three apnea events in 1 h, with pulse oximetry (SpO₂) <90% or bradycardia <90 beats/min, and (2) increase of respiratory distress signs associated with worsening of blood acidosis (pH <7.30, pCO₂ or transcutaneous pCO₂ (TcPCO₂) > 60 mmHg (8 kPa)). Patients with underlying cardiopulmonary, neuromuscular, or chronic respiratory disease were excluded.

Standard treatment of bronchiolitis

All infants included were laid in dorsal 30° proclivity and given chest physiotherapy when judged necessary. They were fed continuously via orogastric tubes or received venous perfusion. Infants were not sedated. In accordance with French consensus guidelines, corticosteroids and caffeine were never used.

We carried out continuous cardiorespiratory monitoring (heart rate, SpO₂, and intermittent blood pressure) with an Intellivue MP70 cardioscope (Philips Medical Systems, Eindhoven, The Netherlands). We measured TcPCO₂ using an SDMS TcPCO₂ (SenTec, Therwil, Switzerland) or a TcPCO₂ module for an Intellivue MP70 cardioscope (Philips Medical Systems).

Ventilator and interface

Infants were ventilated with a Servo-I (Maquet Critical Care, Solna, Sweden) using the NIV software option. A dedicated module was used for NAVA.

To deliver NIV in both modes, double ventilatory circuits with heated humidifier and infant nasal masks (Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, New Zealand) were used. A specific orogastric tube with several electrodes (EAdi catheter, Maquet Critical Care) for recording diaphragmatic activity was positioned according to the manufacturer's instructions (25).

Study protocol

After positioning of the EAdi catheter, NIV was started in PAC mode. After 2 h of PAC, NAVA was applied for an additional 2 h.

For both modes, the attending physician adjusted the ventilator settings for 20 min. Positive end-expiratory pressure (PEEP) was first set to 4-5 cmH₂O and FiO₂ was set to maintain SpO₂ ≥92%.

If the inspiratory oxygen fraction (FiO₂) level was above 35%, then the PEEP level was increased by steps of 1 cmH₂O, with a maximum increase of 4 cmH₂O. After optimisation, the same level of PEEP was used during all subsequent phases of the study. FiO₂ was then decreased to the lowest possible level. The pressure level was first set to 12 cmH₂O and increased step by step to obtain a compromise between decreasing respiratory distress signs (respiratory rate, use of accessory muscles, nose flaring, intercostal and xiphoid retraction) and increasing leaks. The ratio of inspiratory time to expiratory time during PAC mode was set at 1:2 for all children. The EAdi trigger was set to the default value of 0.5 μ V; the PAC trigger was set automatically in NIV and was nonadjustable. The NAVA gain level was set to 1.0 cmH₂O/ μ V, and then increased to obtain a pressure level at least equal to the pressure in PAC mode. In each mode, the airway pressure limit was at 30 cmH₂O.

At the end of the study period, children were left in PAC or NAVA mode based on the physician's judgment. No other changes in practice have occurred.

Recordings and measurements

Data from the ventilator (EAdi curve, flow curve, tidal volume, EAdi minimum, EAdi maximum, pressure minimum, and pressure maximum) were acquired using Servo-tracker v3.6.5 (Maquet Critical Care) through a RS232 cable. After a 20-min stabilisation period, 10 min of operation were recorded in each mode. Pressure, EAdi, and flow curve of the fifth minute of operation were analysed breath by breath. Patient and ventilator rates were determined by analysing the EAdi and flow curves. Trigger delay was defined as the time between the elevation of the EAdi curve and the elevation of the flow curve, as described previously (26). The three main inspiratory asynchronies (autotriggering, double triggering, and ineffective effort) were identified (Fig. 1). The index of asynchrony was calculated as the sum of the occurrences of the three asynchrony types divided by the number of triggered and non-triggered cycles, as previously described (18, 27).

Statistical analysis

Categorical data were expressed as percentages and compared using the chi-squared test or Fisher's exact test when the conditions for application of the chi-squared test were not met. Quantitative variables were expressed as means and standard deviations (SDs). As measures were successively performed on each patient, we used Student's *t*-test for matched pairs to compare these values. Differences were considered statistically significant at 5% ($p < 0.05$). Statistical analyses were conducted using SAS version 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

RESULTS

Between December and March 2013, 126 patients were admitted for severe bronchiolitis; 14 (11.1%) children were enrolled in our study. Three patients were excluded at the time of analysis, one due to a missing recording in NAVA mode, one due to a missing EAdi curve in PAC mode, and one due to aberrant data from a defect in the RS232 cable.

Patient characteristics appear in Table 1. All patients were aged less than 3 months, with a mean age of 35.2 ± 23 days and a mean weight of 3.73 ± 0.70 kg. Two patients were born preterm (32 and 36 weeks of gestational age). Two children presented co-infection with picornavirus. The mean length of nCPAP use before inclusion was 12.36 ± 10.10 h. Two children received CPAP for only 2 h due to apnea with bradycardia. At enrolment, the blood-gas was as follows: pH 7.25 ± 0.06 and $p\text{CO}_2$ 71 ± 10 mmHg (9.5 ± 1.3 kPa).

Clinical characteristics at the beginning of the two periods of recording are presented in Table 2. The modified Wood's clinical asthma score (m-WCAS) was the same in the PAC and NAVA groups (3.3 ± 1.0 vs. 3.1 ± 1.9 , respectively, $p=0.87$). The TcPCO_2 baselines values (64.5 ± 12 mmHg (8.6 ± 1.6 kPa) vs. 62 ± 9 mmHg (8.1 ± 1.2 kPa) during NAVA, $p=0.3$) and their evolutions during the study period (6 ± 10 mmHg (0.8 ± 1.4 kPa) vs. 12 ± 17 mmHg (1.6 ± 2.3 kPa) during NAVA, $p=0.36$) did not differ.

All children received NIV with a nasal mask. No sedation was administered. No problem with the EAdi tubing occurred. A total of 22 min and 1431 respiratory cycles of data were analysed. The main respiratory parameters are presented in Table 3.

The asynchrony index, the primary endpoint of this study, significantly differed between modes: $38 \pm 21\%$ during PAC vs. $3 \pm 3\%$ during NAVA, $p < 0.0001$. The trigger delay was shorter during NAVA (116 ± 3.8 ms during PAC vs. 43.9 ± 7.2 ms, $p < 0.0001$). Only one child had a trigger delay above 50 ms (51.1 ms) during NAVA mode. Ineffective breathing efforts were significantly more frequent in PAC mode than in NAVA mode (21.8 ± 16.5 vs. 0.54 ± 1.5 events/min, respectively; Fig. 2) One child had no ineffective effort during PAC ventilation.

At the end of the study, eight children (63.6%) were left on NAVA ventilation. The mean duration of ventilation was 7.08 ± 3.38 days for a mean PICU length of stay of 9.27 ± 3.55 days. The rate of intubation in this study was 27%.

DISCUSSION

This physiological study is the first to investigate NAVA in a homogenous paediatric population of children with severe bronchiolitis. NAVA in NIV is associated with a significant improvement in patient-ventilator interactions, reducing main asynchrony and ventilator response time three-fold. Only two studies have addressed NAVA in NIV, one in premature children (24) and one in children older than four weeks (20). Ventilators have difficulties in detecting inspiratory effort in these patients due to leaks and to the physiological characteristics of young children (low tidal volume and high respiratory rate). These studies indicated that NAVA is a good alternative to the usual mode of NIV and that patient-ventilator synchronisation is better during NAVA.

Our study population was representative of the most severe patients with bronchiolitis because we selected those who failed to respond to nCPAP. This study design led to the high rate of intubation in our study population (27%). The included infants presented respiratory distress with m-WCAS >3 and severe respiratory acidosis on blood-gas analysis, with a mean pH of 7.25 at inclusion.

NAVA seems to be a safe ventilatory mode, as no adverse events have occurred in our practice, consistent with other studies in children (20, 24). In cases of long-duration ventilation with NAVA, we encountered problems with probe stability because children may suck the orogastric probe, which may lead to loss of the diaphragmatic signal. The probes were therefore replaced regularly.

Inspiratory asynchrony is one of the main limitations of NIV in infants and is known to increase the work of breathing during invasive ventilation (18, 28). The observed reductions in the main asynchrony event during the inspiratory phase were impressive, and in accordance with previous reports in children (20, 24). Moreover, reduction of the ventilator response time suggests that inspiratory synchronisation during NAVA is more effective, as reported by Vignaux et al. (20). We observed a very low trigger delay during NAVA ($43.9 \pm 7.2\%$ ms) in comparison to the previous study of NIV (20). However, our trigger delay was longer than that reported by Clement et al. (15 ± 7 ms) during invasive ventilation for children with severe bronchiolitis (26). We assume that the short trigger delay observed in children with bronchiolitis was due to the high respiratory rate and high level of diaphragm activity in these patients. It was interesting to observe that the ventilator rate was more closely approximated the patient respiratory rate due to better synchronisation.

Our study has several limitations. The main issue is that the order of the two observational sessions was not randomised, and was the same (PAC then NAVA) for all patients. Also, respiratory parameters could be improved after 2 h of ventilation in PAC mode. Since our analysis relied on paired tests and because of the very significant result on synchronisation, this bias did not impact the conclusion of our study.

A second limitation concerns the management of mechanical ventilation. In accordance with our practice, in case of nCPAP failure, NIV is attempted in order to avoid or delay intubation. Due to asynchrony issues, NIV is very difficult to manage, especially in infants; very few teams use NIV. Rather than switching directly from nCPAP to invasive ventilation, other NIV modes could be tried. Previous studies reported the use of NIV for bronchiolitis (12, 13, 29, 30), but there is no evidence of

improved efficacy from NIV compared to nCPAP. In our study, only three children with nCPAP failure were intubated.

We chose to compare PAC with NAVA due to the difficulties of using pressure-support ventilation during NIV in very young children. Because of very low tidal volume, high respiratory rate, and leaks in NIV, ventilators have difficulties with detecting inspiratory effort. In our experience, alarms and secure apnoea ventilation occurred very frequently during pressure-support ventilation, and we abandoned it for infants with severe bronchiolitis. Moreover, in bronchiolitis, apnoea are frequent and may underlie failure of CPAP or pressure-support ventilation (31).

During CPAP, the PEEP was set at 7 cmH₂O for all patients, consistent with a previous study(11). During NIV, the PEEP was lowered (5.4 cmH₂O) during both PAC and NAVA modes to decrease the risks of leaks. Patients were especially hypercapnic and not very hypoxic (FiO₂=31.5% in PAC and 29.2% in NAVA). The optimal settings in NAVA are unknown, and settings are employed mainly based on experience. Practices were not modified in this study and reflect the choices of the physicians in charge. Emeriaud et al. suggested an adjustment of ventilator settings based on EAdi values (32, 33).

Another limitation of the present investigation is that the curves were blindly analysed by only one investigator. To limit bias, we were interested only in the three main inspiratory asynchrony events (autotriggering, double triggering, and ineffective effort) addressed in a previous study (27) because they were easily and objectively identified. Other asynchronies, especially premature and late cycling, are important to consider, but they require accurate measurements that are subject to variability. Reductions in these asynchronies were negligible in other studies compared to reductions in the three main asynchronies (18, 20, 22).

In conclusion, this study provides an overview of the benefit of NAVA on synchronisation, and demonstrates the feasibility of NAVA in cases of severe bronchiolitis in a homogenous population. This physiological study included a small number of patients, but we did not seek to demonstrate the efficacy of NAVA. The clinical benefits of NAVA in children with severe bronchiolitis remain to be demonstrated. Further studies are needed to determine whether NAVA can increase the number of ventilator-free days and improve patient comfort.

ACKNOWLEDGEMENTS

Supported by a grant from the Association Générale de l'internat de Lyon.

REFERENCES

1. Smyth RL, Openshaw PJ: Bronchiolitis. *Lancet* 2006; 368:312–322
2. Brooks A-M, McBride JT, McConnochie KM, et al.: Predicting Deterioration in Previously Healthy Infants Hospitalized With Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics* 1999; 104:463–467
3. Simoes EA, Carbonell-Estrany X: Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries. *Pediatr Infectious Dis J* 2003; 22:S13–S20
4. Hall CB: Therapy for Bronchiolitis: When Some Become None. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357:402–404
5. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al.: Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:1545–1555
6. Welliver RC: Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. *J Pediatr* 2003; 143:112–117
7. Essouri S, Chevret L, Durand P, et al.: Noninvasive positive pressure ventilation: Five years of experience in a pediatric intensive care unit*. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7:329–334
8. Milési C, Matecki S, Jaber S, et al.: 6 cmH₂O continuous positive airway pressure versus conventional oxygen therapy in severe viral bronchiolitis: A randomized trial. *Pediatr. Pulmonol.* 2012; 48:45–51
9. Milési C, Baleine J, Matecki S, et al.: Is treatment with a high flow nasal cannula effective in acute viral bronchiolitis? A physiologic study. *Intensive Care Med* 2013; 39:1088–1094
10. Cambonie G, Milési C, Jaber S, et al.: Nasal continuous positive airway pressure decreases respiratory muscles overload in young infants with severe acute viral bronchiolitis. *Intensive Care Med* 2008; 34:1865–1872
11. Essouri S, Durand P, Chevret L, et al.: Optimal level of nasal continuous positive airway pressure in severe viral bronchiolitis. *Intensive Care Med* 2011; 37:2002–2007
12. Javouhey E, Barats A, Richard N, et al.: Non-invasive ventilation as primary ventilatory support for infants with severe bronchiolitis. *Intensive Care Med* 2008; 34:1608–1614
13. Champion A, Huvenne H, Leteurtre S, et al.: Non-invasive ventilation in infants with severe infection presumably due to respiratory syncytial virus: feasibility and failure criteria. *Arch Pediatr* 2006; 13:1404–1409
14. Thia LP, McKenzie SA, Blyth TP, et al.: Randomised controlled trial of nasal continuous positive airways pressure (CPAP) in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2008; 93:45–47
15. Borckink I, Essouri S, Laurent M, et al.: Infants with severe respiratory syncytial virus needed less ventilator time with nasal continuous airways pressure than invasive mechanical ventilation. *Acta Paediatr*; In Press. doi: 10.1111/apa.12428
16. Essouri S, Laurent M, Chevret L, et al.: Improved clinical and economic outcomes in severe bronchiolitis with pre-emptive nCPAP ventilatory strategy. *Intensive Care Med* 2013; In Press. doi: 10.1007/s00134-013-3129-z.
17. Vignaux L, Vargas F, Roeseler J, et al.: Patient–ventilator asynchrony during non-invasive ventilation for acute respiratory failure: a multicenter study. *Intensive Care Med*

2009; 35:840–846

18. Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, et al.: Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2006; 32:1515–1522
19. Tobin MJ, Jubran A, Laghi F: Patient–Ventilator Interaction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1059–1063
20. Vignaux L, Grazioli S, Piquilloud L, et al.: Patient-Ventilator Asynchrony During Noninvasive Pressure Support Ventilation and Neurally Adjusted Ventilatory Assist in Infants and Children. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14:e357–e364
21. Sinderby C, Navalesi P, Beck J, et al.: Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nat. Med.* 1999; 5:1433–1436
22. Piquilloud L, Tassaux D, Bialais E, et al.: Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) improves patient–ventilator interaction during non-invasive ventilation delivered by face mask. *Intensive Care Med* 2012; 38:1624–1631
23. Bertrand P-M, Futier E, Coisel Y, et al.: Neurally adjusted ventilatory assist vs pressure support ventilation for noninvasive ventilation during acute respiratory failure: a crossover physiologic study. *Chest* 2013; 143:30–36
24. Beck J, Reilly M, Grasselli G, et al.: Patient-Ventilator Interaction During Neurally Adjusted Ventilatory Assist in Low Birth Weight Infants. *Pediatr Res* 2009; 65:663–668
25. Barwing J, Ambold M, Linden N, et al.: Evaluation of the catheter positioning for neurally adjusted ventilatory assist. *Intensive Care Med* 2009; 35:1809–1814
26. Clement KC, Thurman TL, Holt SJ, et al.: Neurally triggered breaths reduce trigger delay and improve ventilator response times in ventilated infants with bronchiolitis. *Intensive Care Med* 2011; 37:1826–1832
27. Oliva P, Schüffelmann C, Gómez-Zamora A, et al.: Asynchrony, neural drive, ventilatory variability and COMFORT: NAVA versus pressure support in pediatric patients. A non-randomized cross-over trial. *Intensive Care Med* 2012; 38:838–846
28. Tobin MJ: Advances in mechanical ventilation. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344:1986–1996
29. Lazner MR, Basu AP, Klonin H: Non-invasive ventilation for severe bronchiolitis: Analysis and evidence. *Pediatr. Pulmonol.* 2012; 47:909–916
30. Mayordomo-Colunga J, Pons M, López Y, et al.: Predicting non-invasive ventilation failure in children from the SpO₂/FiO₂ (SF) ratio. *Intensive Care Med* 2013; 39:1095–1103
31. Kneyber MCJ, Brandenburg AH, de Groot R, et al.: Risk factors for respiratory syncytial virus associated apnoea. *Eur J Pediatr* 1998; 157:331–335
32. Emeriaud G, Beck J, Tucci M, et al.: Diaphragm Electrical Activity During Expiration in Mechanically Ventilated Infants. *Pediatr Res* 2006; 59:705–710
33. Ducharme-Crevier L, Pont-Thibodeau Du G, Emeriaud G: Interest of Monitoring Diaphragmatic Electrical Activity in the Pediatric Intensive Care Unit. *Crit Care Res Pract* 2013; 2013:1–7

Table 1: Characteristics data at inclusion and outcome of the eleven children with severe bronchiolitis with failure of nCPAP.

N°	Age (days)	Weight (Kg)	Sex	Lenght of nCPAP (H)	Lenght of MV (H)	Final mode	Intubation	PICU Stay (Days)
1	35	4.20	M	13	114	NAVA	No	7
2	22	4.00	M	5	118	NAVA	No	8
3	46	3.56	M	12	145	PAC	No	10
4	14	3.45	M	31	196	PAC	No	10
5	63	4.53	F	27	85	NAVA	No	5
6	17	2.50	F	15	226	NAVA	Yes	11
7	27	3.80	M	2	110	NAVA	No	5
8	15	3.50	M	2	184	PAC	Yes	10
9 ^a	56	3.60	M	4	320	PAC	Yes	16
10	80	5.00	M	5	81	NAVA	No	6
11 ^a	12	2.90	F	20	288	NAVA	No	14
Mean	35.2	3.73		12.36	170			9.27
SD	(23)	(0.70)		(10.10)	(81)			(3.55)

^a preterm children

Abbreviations: nCPAP = nasal continuous positive airway pressure, MV = Mechanical ventilation, H = hours, NAVA = Neurally adjusted ventilatory assist, PAC = pressure assist/control, PICU = Paediatric intensive care unit.

Table 2: Characteristics at the beginning of the two periods (PAC and NAVA modes) of recording in children (n=11) on NIV for severe bronchiolitis.

	PAC Mean (SD)	NAVA Mean (SD)	P *
Heart rate (n/min)	163.6 (14.4)	169.3 (8.2)	0.18
SpO ₂ (%)	95.3 (2.5)	96.7 (2.4)	0.07
TcpCO ₂ (mmHg)	64 (12)	61 (9)	0.3
m-WCAS	3.3 (1.0)	3.1 (1.9)	0.87

* Student's *t*-test for matched pairs.

Abbreviations: NAVA = Neurally adjusted ventilatory assist, PAC = pressure assist/control, SpO₂ = pulse oximetry, TcpCO₂ = transcutaneous pCO₂, m-WCAS = modified Wood's clinical asthma score.

Table 3: Respiratory parameters and measurements during a one minute recording in children (n=11) on NIV for severe bronchiolitis in PAC and NAVA modes.

	PAC Mean (SD)	NAVA Mean (SD)	P*
Respiratory parameters			
FiO ₂ (%)	31.5 (9.4)	29.2 (9.6)	0.22
Trigger	Auto	0.5 (0)	
NAVA Level (µV/ cmH ₂ O)		1.35 (0.37)	
Neural respiratory rate (n/min)	54.3 (19.7)	60.7 (19.5)	0.16
Ventilator respiratory rate (n/min)	49.8 (8.5)	59.5 (17.9)	0.03
PEEP (cmH ₂ O)	5.4 (1.1)	5.4 (1.2)	0.95
Pmax (cmH ₂ O)	15.2 (2.5)	18.7 (4.9)	0.09
Eadi max (µV)	25.3 (15.4)	24.1 (12.8)	0.80
Autotriggering (n/min)	8.2 (13.3)	0.09 (0.3)	0.07
Ineffective effort (n/min)	21.8 (16.5)	0.54 (1.5)	0.001
Double triggering (n/min)	1.0 (0.89)	1.56 (0.62)	0.28
Asynchrony index (%)	0.38 (0.21)	0.03 (0.03)	<0.0001
Trigger delay (ms)	116.0 (38.9)	43.9 (7.2)	<0.0001

* Student's *t*-test for matched pairs.

Abbreviations: NAVA = Neurally adjusted ventilatory assist, PAC = pressure assist/control, FiO₂ = inspiratory oxygen fraction, Pmax = maximal airway pressure, Eadi = electrical activity of the diaphragm

Figure 1 : Examples of the three main asynchronies in a child on non-invasive ventilation.

Arrow indicates abnormal events and vertical line indicates the beginning of the cycle.
Abbreviations: PaW = airway pressure, Eadi = electrical activity of the diaphragm.

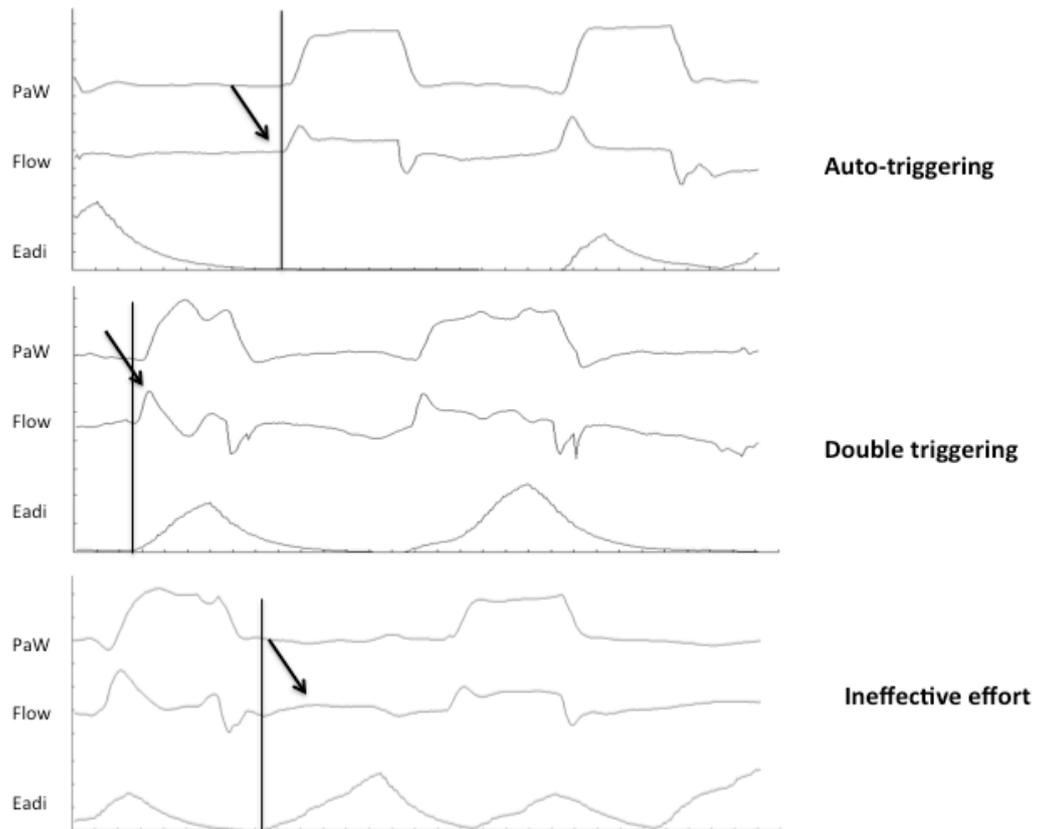
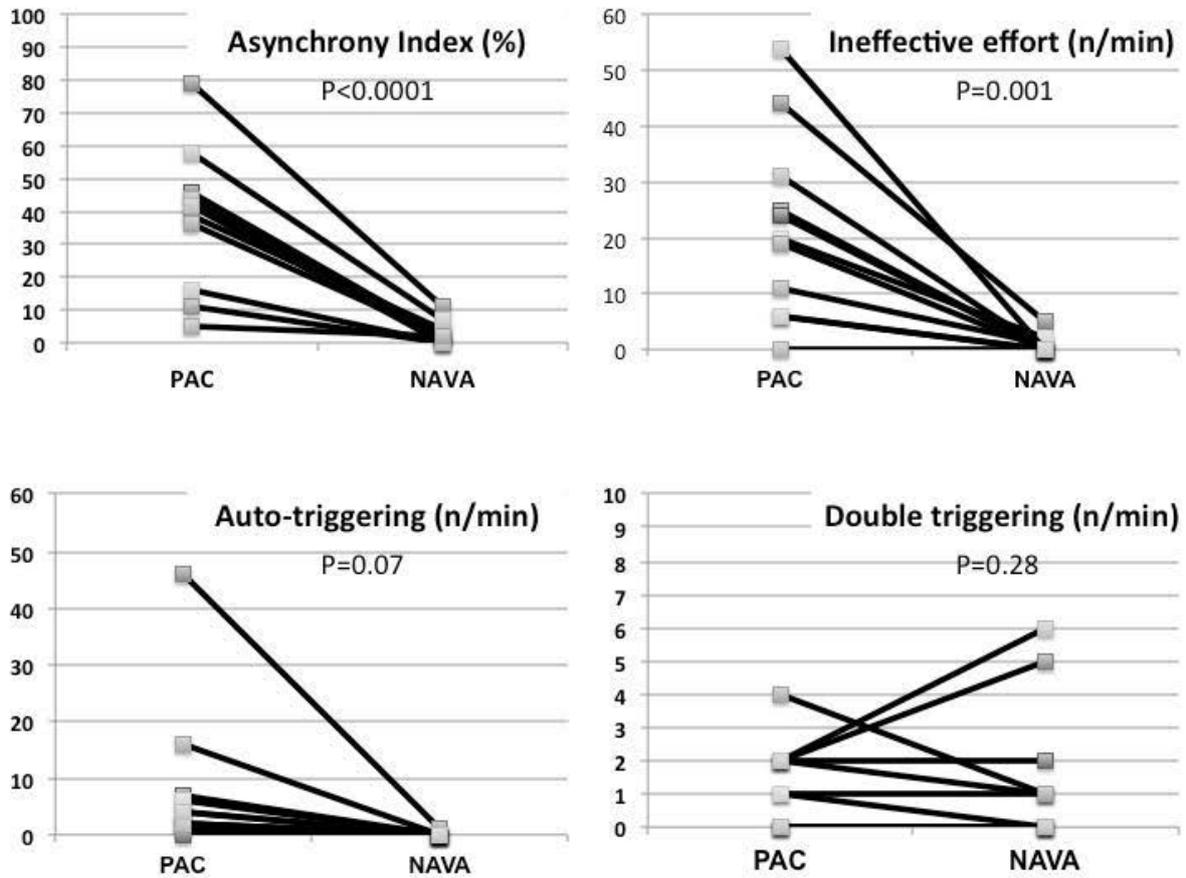
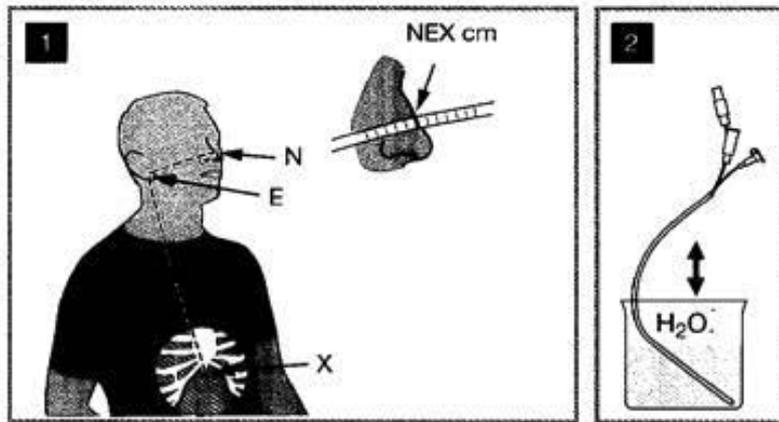


Figure 2 : Three main asynchronies and asynchrony-index children (n=11) on NIV for severe bronchiolitis in PAC and NAVA modes.

Abbreviations: NAVA = Neurally adjusted ventilatory assist, PAC = pressure assist/control, n/min = events/min



ANNEXE 2 : NOTICE SONDE NAVA



3a

Insertion distance Y for nasal insertion	
Fr/cm	Calculation of Y
16 Fr / 125 cm	$NEX\ cm \times 0.9 + 18 = Y\ cm$
12 Fr / 125 cm	$NEX\ cm \times 0.9 + 15 = Y\ cm$
8 Fr / 125 cm	$NEX\ cm \times 0.9 + 18 = Y\ cm$
8 Fr / 100 cm	$NEX\ cm \times 0.9 + 8 = Y\ cm$
6 Fr / 50 cm	$NEX\ cm \times 0.9 + 3.5 = Y\ cm$
6 Fr / 49 cm	$NEX\ cm \times 0.9 + 2.5 = Y\ cm$

3b

Insertion distance Y for oral insertion	
Fr/cm	Calculation of Y
16 Fr / 125 cm	$NEX\ cm \times 0.8 + 18 = Y\ cm$
12 Fr / 125 cm	$NEX\ cm \times 0.8 + 15 = Y\ cm$
8 Fr / 125 cm	$NEX\ cm \times 0.8 + 18 = Y\ cm$
8 Fr / 100 cm	$NEX\ cm \times 0.8 + 8 = Y\ cm$
6 Fr / 50 cm	$NEX\ cm \times 0.8 + 3.5 = Y\ cm$
6 Fr / 49 cm	$NEX\ cm \times 0.8 + 2.5 = Y\ cm$

MAQUET

GETINGE GROUP

Maquet Critical Care AB
SE-171 54 Solna, Sweden
Phone: +46 8 730 73 00

For local contact:
Please visit our website
www.maquet.com



© Maquet Critical Care AB 2007. All rights reserved. • MAQUET reserves the right to modify the design and specifications contained herein without prior notice
85 73 167 • Revision 03 Multilingual

GETINGE

GETINGE Group is a leading global provider of equipment and systems that contributes to quality enhancement and cost efficiency within healthcare and life sciences. Equipment, services and technologies are supplied under the brands ANJO for patient hygiene, patient handling and wound care, GETINGE for infection control and prevention within healthcare and life science and MAQUET for surgical workpieces, cardiac, pulmonary and orthopedic care.

ANNEXE 3 : ACCORD DU CPP

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES SUD-EST II

HOPITAL EDOUARD HERRIOT
Bâtiment 12 - 1^{er} étage
5, Place d'Arsonval
69437 LYON CEDEX
Tél : 04.78.42.94.48
Fax : 04.78.42.94.69
Email : contact@cppsuest2.com
Site internet : <http://www.cppsuest2.com>

Lyon le 6 décembre 2012

Monsieur le Professeur JAVOUHEY
Service de réanimation pédiatrique
HOPITAL FEMME MERE ENFANT
GROUPEMENT HOSPITALIER EST

Nos réf : 2012-039-2
Vos réf :
N° Eudract : 2012- A01409-34
Copie au Dr. COUR-ANDLAUER
CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE
Coordination Pédiatrie - Bât Les Tilleuls
GROUPEMENT HOSPITALIER EST

Madame, Monsieur,

Le Comité de Protection des Personnes SUD-EST II, lors de la séance du 5 décembre 2012, a pris connaissance des modifications et compléments d'informations apportés dans le cadre du protocole qualifié en soins courants et intitulé : « **Mesure de l'asynchronie patient-respirateur dans la ventilation non invasive des nourrissons atteints de bronchiolite aigue** » dont vous êtes l'investigateur coordonnateur.

Les compléments d'informations apportés sont satisfaisants et à l'issue de la délibération, le Comité a émis un :

AVIS FAVORABLE A LA REALISATION DE CETTE ETUDE VISANT A EVALUER DES SOINS COURANTS.

« L'étude est conforme aux articles du Code de la Santé Publique L1121-1 définissant les conditions de validité de la recherche »

Toutefois, concernant le nombre de sujets nécessaires, le Comité vous demande d'inclure tous les enfants de manière consécutive.

Recevez, Madame, Monsieur, nos salutations les meilleures.



Pour le CPP SUD-EST II
Le Président – Professeur B. KASSAI-KOUPAI

1/2

Membres ayant participé à la séance :

AMIET Nicole (Domaine Juridique) - BIENVENU Jacques (Recherche Biomédicale) - BOISRIVEAUD Christine (Psychologue) - CHAMBOST Véronique (Pharmacienne) - CORNU Catherine (Recherche Biomédicale-méthodologie) - CROZIER Etienne (Médecin Généraliste) - DAVID Michel (Recherche Biomédicale) - De SANDOL ROY Brice (Représentant Association Malades et Usagers) - GIMENEZ-GEAY Isabelle (Infirmière) - POIROT-HODGKINSON Isabelle (Recherche Biomédicale) - KASSAI-KOUPAI Behrouz (Recherche Biomédicale méthodologie) - MARCHAND Janine (Représentant Association Malades et Usagers) - NAGEOTTE Alain (Pharmacien) - PAULIGNAN Yves (Recherche Biomédicale) - PHILIPPE-JANON Chantal (Domaine Social) - ROHFRICTSCH Mathilde (Recherche Biomédicale) - ROUSSET Guillaume (Domaine Juridique).

Date de réception de la demande : 5 novembre 2012	Date de la demande d'informations complémentaires : Séance du 21 novembre 2012	Refus d'autorisation : / Avis défavorable <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non si oui, date :
Date du début de la procédure : 5 novembre 2012	Date de réception de la réponse du promoteur suite à la demande d'informations complémentaires formulée par le Comité : 28 novembre 2012	Autorisation : / Avis favorable : <input checked="" type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non si oui, date 5 décembre 2012

ANNEXE 4 : LETTRE D'INFORMATION

Service de réanimation pédiatrique
Hôpital Femme Mère Enfant
CHU LYON – BRON



NOTICE INFORMATION ET NOTIFICATION DROIT D'OPPOSITION
POUR LES PARENTS ou TITULAIRE DE L'AUTORITE PARENTALE

Mesure de l'asynchronie patient-respirateur dans la ventilation non invasive des nourrissons atteints de bronchiolite aigue

Investigateur Principal et Gestionnaire de la recherche : Pr Etienne JAVOUHEY ; Hôpital Femme Mère Enfant – 59 bd Pinel – 69577 Bron Cedex

Madame, Monsieur,

Nous souhaiterions proposer à votre enfant de participer à une recherche visant à améliorer nos connaissances sur sa pathologie. Lisez attentivement ce document qui a pour objectif de vous donner toutes les informations relatives à cette étude de façon à vous permettre d'exercer au mieux votre liberté de décision. Vous devez conserver ce document. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous souhaitez si vous ne comprenez pas certains éléments.

Présentation de la pathologie et objectifs de l'étude proposée

Votre enfant est hospitalisé pour une bronchiolite dans le service de réanimation pédiatrique de l'HFME – BRON.

La bronchiolite est une infection virale respiratoire responsable d'une inflammation des petites bronches (bronchioles) chez le nourrisson et le jeune enfant. Votre enfant présente des signes cliniques ou biologiques (résultats de prise de sang) pour lesquels il est recommandé de mettre en place une assistance respiratoire.

A l'heure actuelle, nous disposons de plusieurs techniques d'assistance respiratoire en ventilation non invasive. Cette ventilation s'effectue à l'aide de canules (petits tuyaux courts en plastique) placées dans le nez, ou d'un masque mis autour du nez ou d'un masque entourant à la fois le nez et la bouche. Cette technique de ventilation non invasive est utilisée dans le service de manière habituelle, et depuis près de 10 ans.

Le but de l'assistance respiratoire est de diminuer l'effort respiratoire des patients. Pour cela, nous cherchons toujours la meilleure coordination possible entre la machine et votre enfant. C'est ce que nous appelons la « synchronie ». Lorsque cette coordination n'est pas satisfaisante, nous parlons d'« asynchronie ». Il existe plusieurs réglages possibles de nos

machines, appelés modes ventilatoires. Ces différents réglages sont faits par les médecins du service en fonction de l'état de votre enfant et sont basés sur leur expérience dans ce domaine. A l'heure actuelle, il n'existe pas d'étude clinique qui permet de recommander tel ou tel mode ventilatoire.

L'objectif de notre étude est de mesurer et décrire les « asynchronies patient-machine », sans modifier la prise en charge habituelle des nourrissons. Pour cela nous enregistrons les données du respirateur ainsi que des informations cliniques et biologiques.

Certaines données seront récupérées par l'intermédiaire d'un capteur intégré dans une sonde gastrique. Tous les enfants sous assistance respiratoire, dans le cadre d'une bronchiolite, ont besoin d'une sonde gastrique. Il s'agit d'un petit tuyau mis en place par les infirmières dans le nez ou la bouche et allant jusqu'à l'estomac. Ce geste n'est pas douloureux et est indispensable pour pouvoir continuer l'alimentation (lait maternel ou artificiel) sans effort pour votre bébé. La sonde est placée dès l'admission et chez tous les enfants, indépendamment de toute étude.

La mesure des asynchronies se fera par l'intermédiaire d'une sonde gastrique munie d'un capteur (sonde déjà commercialisée). Elle est strictement identique en terme de diamètre, de souplesse ou de longueur à la sonde gastrique standard et permet d'enregistrer l'activité du muscle principal permettant la respiration : le diaphragme. La modification du type de sonde n'entraînera aucun changement pour votre enfant, en terme de confort ou de prise en charge nutritionnelle ou respiratoire.

Les données seront récupérées par un logiciel sur un ordinateur. L'analyse des enregistrements sera faite a posteriori et n'interviendra pas dans la prise en charge de votre enfant. Le mode ventilatoire et le niveau des réglages ne seront donc pas modifiés en fonction des données recueillies dans le cadre de l'étude. L'enregistrement est totalement imperceptible pour votre enfant.

Aucun prélèvement de sang supplémentaire ne sera réalisé pour les raisons de l'étude. Votre enfant bénéficiera des mêmes conditions de surveillance et de soins que tous les autres enfants. Il n'y aura aucune intervention ou modification par rapport à la prise en charge habituelle des enfants. La durée de participation à l'étude pour votre enfant dépendra de la durée nécessaire d'assistance respiratoire.

Nous espérons que cette étude permettra de progresser dans la connaissance des différents modes ventilatoires utilisés actuellement.

Nombre de participants attendus et lieu de réalisation de l'étude

Cette étude sera réalisée auprès des patients hospitalisés dans le service de Réanimation Pédiatrique et Unité de Surveillance Continue de l'Hôpital Femme Mère Enfant de Bron. Les enfants seront recrutés sur une période de 6 mois, entre fin novembre 2012 et mai 2013 (période d'épidémie de bronchiolite).

Déroulement :

Si vous acceptez que votre enfant participe à cette recherche, votre médecin vous demandera votre accord.

Les enregistrements auront lieu :

- lors de la mise en place de la ventilation non invasive,
- le lendemain,
- lors d'un changement de mode ventilatoire.

Les durées d'enregistrement seront de 40 minutes (10 premières minutes de stabilisation et 30 minutes qui seront analysées) à chaque fois.

Les données recueillies seront de plusieurs types :

- cliniques : âge, poids, sexe, antécédents médicaux, signes de bronchiolite, saturation en oxygène, état de conscience, durée d'hospitalisation et de ventilation, complications éventuelles
- biologiques : type de virus, gaz du sang,
- radiologiques : description de la radiographie
- données du respirateur : mode de ventilation, réglages du respirateur
- enregistrement des asynchronies

Aucun prélèvement de sang, ni aucune radiographie ne sera faite uniquement pour l'étude. Nous recueillerons ces résultats, uniquement si ces examens sont faits dans le cadre de la prise en charge habituelle de la bronchiolite de votre enfant.

Bénéfices et risques prévisibles

Aucun bénéfice ni risque n'est attendu pour votre enfant du fait de sa participation à cette recherche.

Frais

La participation de votre enfant à cette étude n'engendrera pour vous aucun frais. Toutefois, pour pouvoir participer à cette recherche votre enfant doit être bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.

Aspects réglementaires et confidentialité

Cette recherche est qualifiée « soins courants », c'est-à-dire qu'elle ne nécessite pas plus de visites ou d'examen que la prise en charge classique d'une bronchiolite à l'hôpital.

Vous êtes entièrement libre d'accepter ou de refuser la participation de votre enfant à cette recherche sans que cela ne modifie la qualité des soins auxquels votre enfant a droit, ou les relations existant avec son médecin.

Si vous décidez que votre enfant participe à cette recherche, mais que vous changiez d'avis au cours de celle-ci, vous pouvez à tout moment demander d'interrompre sa participation à l'étude sans aucun préjudice, sans justification de votre part et sans que votre responsabilité ne soit engagée. Par ailleurs, votre médecin, tout comme le gestionnaire de la recherche, peut interrompre à tout moment la participation de votre enfant à l'étude ou arrêter l'étude dans sa globalité pour des raisons médicales, administratives ou autre.

A tout moment, toutes les informations que vous souhaitez obtenir concernant cette recherche ou la participation de votre enfant vous seront communiquées dans la mesure du possible par votre médecin. De plus, toute information nouvelle disponible au cours de la recherche et jugée pertinente par le médecin-investigateur vous sera rapportée aussitôt.

Vous serez informé(e) des résultats globaux de cette recherche par le médecin investigateur et ce lorsqu'ils seront disponibles.

Votre enfant ne pourra pas participer simultanément à une autre recherche susceptible d'interférer avec le protocole.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud Est II, lors de sa séance du 05/12/2012.

Confidentialité

Les données concernant votre enfant et consignées dans le dossier médical, telles que les données médicales le concernant, seront reportées par le médecin-investigateur dans un cahier d'observation spécifique de l'étude, identifié par les initiales de votre enfant.

Les données concernant votre enfant resteront strictement confidentielles, elles ne seront pas rendues publiques. Les informations provenant des données du dossier de votre enfant ne seront utilisées que pour cette étude et les publications qui en découleront à partir des résultats obtenus.

Le fichier informatique utilisé pour enregistrer ces données a fait l'objet d'une déclaration auprès de la CNIL (Comité National de l'Informatique et des Libertés www.cnil.fr) en application de la loi « Informatique et Libertés » (n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978), ceci représentant des conditions garantissant la confidentialité de toutes les informations. Vous pouvez exercer vos droits d'accès et de rectification garanti par les articles 39 et 40 de la dite loi par l'intermédiaire de votre médecin.

Occasionnellement, à n'importe quel moment pendant ou après l'étude, le responsable de la recherche ou ses représentants et les autorités de santé pourront avoir un accès direct au dossier médical de votre enfant afin de pouvoir confirmer l'exactitude de l'information recueillie. Dans ces seules circonstances, son identité leur sera révélée. Toutes ces personnes sont soumises au secret professionnel.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble des données concernant votre enfant en application des dispositions de l'article L. 1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui le suit dans le cadre de la recherche et qui connaît son identité.

Lorsque vous aurez lu cette note d'information et obtenu des réponses aux questions que vous vous posez en interrogeant le médecin, il vous sera demandé, si vous êtes d'accord, de spécifier votre non-opposition.

Vous pouvez à tout moment contacter le Dr. _____ un investigateur de cette étude, si vous avez des questions (tel. : _____).

Pr Etienne JAVOUHEY et ses collaborateurs

RESPONSABLE de l'étude :
Pr Etienne JAVOUHEY
Service de réanimation pédiatrique
Fonction : Chef de service
Adresse : 59 Boulevard Pinel – 69500 BRON

Tel : 04 72 12 97 35

BAUDIN Florent : Place de la NAVA (*Neurally Adjusted Ventilatory Assist*) dans la prise en charge des bronchiolites sévères du nourrisson.

Nbr f. 83 Ill. 13 Tab. 4
Th. Méd : Lyon 2014 n° 10

Résumé :

La synchronisation patient-respirateur est un problème majeur en ventilation non-invasive chez le nourrisson atteint de bronchiolite. Le nouveau mode ventilatoire NAVA (neurally adjusted ventilatory assist) permet de synchroniser le respirateur sur l'activité électrique diaphragmatique (Eadi) du patient.

Objectif : Evaluer la faisabilité de la NAVA en mode non invasif chez les nourrissons de moins de six mois en échec de nCPAP et son impact en terme de synchronisation patient-respirateur. Définir sa place dans la prise en charge des bronchiolites.

Matériel et Méthode : Etude prospective menée dans le service de réanimation pédiatrique de l'HFME (HCL, Lyon, France) incluant onze nourrissons (35.2±23 jours) atteints de bronchiolite en échec de nCPAP. Les patients étaient ventilés deux heures en VNI en mode pression assistée contrôlée (PAC) puis en NAVA. Les courbes de débit, pression et Eadi étaient enregistrées pendant dix minutes. Le délai de réponse du respirateur, les trois principales asynchronies (doubles déclenchements, auto-déclenchements et efforts inefficaces) ainsi que l'index d'asynchronies étaient comparées pendant une minute entre les deux périodes.

Résultats : L'index d'asynchronies (3±3% vs. 38±21%, p<0.0001) et le délai de réponse (43.9±7.2 vs. 116.0±38.9 ms, p<0.0001) étaient significativement améliorés en mode NAVA. Les efforts inefficaces étaient moins nombreux (0.54±1.5 vs. 21.8±16.5 events/min, p=0.01). Les valeurs de base de la TcPCO₂ (8.6±1.6 kPa vs. 8.1±1.2 kPa en NAVA, p=0.36) et leurs évolutions pendant deux heures (0.8±1.4 kPa vs. 1.6±2.3 kPa en NAVA, p=0.36) n'étaient pas différentes.

Conclusion : La NAVA en mode non-invasif améliore significativement la synchronisation patient-respirateur par la réduction du délai de réponse et des principales asynchronies. La NAVA est l'alternative de première intention en cas d'échec de nCPAP dans la bronchiolite grave de l'enfant.

Mots clés : Ventilation mécanique, Ventilation non invasive, Neurally adjusted ventilatory assist, Bronchiolite, Pédiatrie, Asynchronies patient-respirateur.

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Etienne JAVOUHEY

Membres : Monsieur le Professeur Dominique CHASSARD
 Monsieur le Professeur Vincent PIRIOU
 Monsieur le Docteur Robin POUYAU

Membre invité : Monsieur le Professeur Dominique ROBERT

Date de soutenance : 30 janvier 2014

Adresse de l'auteur :

32 bis rue de Fontbonne
69890 LA TOUR DE SALVAGNY
fbaudin@laposte.net



 06 01 99 75 70

contact@imprimerie-mazenod.com

www.thesesmazenod.fr