

UNIVERSITE DE NANTES
UFR DE MEDECINE ET DE TECHNIQUES MEDICALES

***CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA NUTRITION ENTERALE
ET DE LA PREVENTION DES PNEUMOPATHIES
NOSOCOMIALES EN MILIEU DE REANIMATION***

THESE DE DOCTORAT

Ecole Doctorale Biologie-Santé
Discipline Biologie – Médecine - Santé
Spécialités Réanimation (48-02)

Présentée et soutenue publiquement par

Jean REIGNIER

Le 24 novembre 2008, devant :

Président :

M. Alain MERCAT, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Angers

Rapporteurs :

M. Bertrand GUIDET, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier,
Paris

M. René ROBERT, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Poitiers

Directeur de thèse :

M. Gilles POTEL, professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Nantes

Table des matières

INTRODUCTION	page 5
--------------------	--------

LE CHOIX DE LA NUTRITION ENTERALE PRECOCE CHEZ LE PATIENT TRAITE PAR VENTILATION MECANIQUE.....	page 9
--	--------

Nutrition entérale ou parentérale ?	page 10
---	---------

Nutrition entérale précoce ou retardée ?	page 12
--	---------

PREVENTION DE L'INTOLERANCE A LA NUTRITION ENTERALE DU PATIENT TRAITE PAR VENTILATION MECANIQUE : INTERET DE L'ERYTHROMYCINE EN PRATIQUE CLINIQUE.....	page 15
--	---------

Introduction	page 15
--------------------	---------

Résumé des caractéristiques de l'étude et principaux résultats	page 18
--	---------

Publication : "Erythromycin and early enteral nutrition in mechanically ventilated patients"	page 19
---	---------

Discussion	page 25
------------------	---------

IDENTIFICATION D'UNE POPULATION A RISQUE ELEVE D'INTOLERANCE A LA NUTRITION ENTERALE PRECOCE : LES PATIENTS TRAITES PAR VENTILATION MECANIQUE EN DECUBITUS VENTRAL.....	page 28
---	---------

Introduction	page 28
--------------------	---------

Résumé des caractéristiques de l'étude et principaux résultats	page 31
--	---------

Publication : "Early enteral nutrition in mechanically ventilated patients in the prone position"	page 32
--	---------

Discussion	page 39
------------------	---------

PROCEDURES PREVENTIVES, DELIVRANCE DE LA NUTRITION ENTERALE PRECOCE ET RISQUE INFECTIEUX NOSOCOMIAL PULMONAIRE CHEZ LE PATIENT EN DECUBITUS VENTRAL.	page 42
---	---------

Introduction	page 42
Résumé des caractéristiques de l'étude et principaux résultats	page 46
Publication : "Before–After Study of a Standardized ICU Protocol for Early Enteral Feeding in Patients Turned in the Prone Position"	page 47
Discussion	page 71
LA SURVEILLANCE DU VOLUME GASTRIQUE RESIDUEL DOIT-ELLE ENCORE ETRE PRECONISEE ?	page 74
Introduction	page 74
Résumé des caractéristiques de l'étude et principaux résultats	page 77
Publication : "Impact of Not Measuring Residual Gastric Volume in Mechanically Ventilated Patients Receiving Early Enteral Feeding. A Prospective Before-After Study"	page 78
Discussion	page 101
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	page 103
BIBLIOGRAPHIE	page 105

INTRODUCTION

Dans la pratique quotidienne de la réanimation, la nutrition fait partie des traitements de base prescrits et administrés en routine. La voie d'administration entérale est recommandée et est habituellement privilégiée [1-4]. Elle semble en effet associée à une meilleure préservation des muqueuses digestives, un moindre taux de translocations bactériennes, une réduction des infections secondaires et, selon certaines études, à une réduction de la durée de séjour et de la mortalité [5-23]. Ses effets bénéfiques seraient d'autant plus perceptibles qu'elle est administrée précocement après l'admission en réanimation et à des patients graves, multi-défaillants [24, 25].

Néanmoins, malgré des bénéfices *a priori* établis et des recommandations professionnelles largement diffusées, les études montrent 1) que l'usage de la nutrition entérale précoce est loin d'être systématique, 2) que ses modalités d'administration sont très variables d'un service à l'autre, et 3) que, même dans des unités avec une pratique établie, l'atteinte des objectifs nutritionnels est aléatoire [9, 26-33]. Une étude multicentrique allemande récente sur une cohorte de patients graves (mortalité de 54%) a ainsi montré que 35,1% des patients étaient nourris exclusivement par nutrition parentérale, 34,6% ont reçu une nutrition combinée entérale et parentérale et seulement 20,1% ont reçu une nutrition entérale exclusive [9]. Ces difficultés de généralisation et d'utilisation d'un traitement aux bénéfices supposés peuvent être attribuées à plusieurs facteurs. Certains sont liés aux études publiées elles-mêmes : bénéfices de la nutrition entérale démontrés avant tout chez des patients chirurgicaux ; absence d'étude randomisée de grande ampleur ; conclusions des recommandations reposant de ce fait sur des méta-analyses d'interprétation délicate [34, 35]. Ce point est discuté dans le chapitre suivant. D'autres sont liés aux difficultés d'instauration de la nutrition entérale dues à l'intolérance dont font preuve environ 50% des patients et à ses

risques associés de pneumopathies nosocomiales et de sous-nutrition [26, 30, 32, 36]. Cette intolérance est attribuée à une hypokinésie gastrique responsable d'une mauvaise vidange gastrique, d'un résidu gastrique augmenté avec un risque élevé de reflux gastro-oesophagien et donc d'inhalation du contenu gastrique et de pneumopathie nosocomiale [37-44]. Cette filiation a été confortée par des études montrant une association entre intolérance à la nutrition entérale et risque accru de pneumopathie liée à la ventilation mécanique. La surveillance attentive de la tolérance de la nutrition entérale par la mesure du volume gastrique résiduel est de ce fait un élément « phare » de la surveillance de la nutrition entérale, régulièrement cité dans les recommandations ou textes d'experts [24, 45-51]. La gestion et la crainte de ces complications ont été clairement reportées comme des freins majeurs à l'instauration correcte d'une nutrition entérale précoce [30, 32, 36, 51-54]. Les interruptions itératives d'administration de la nutrition entérale liées au dépassement d'une valeur donnée de volume gastrique résiduel sont en effet un élément contrariant fortement l'atteinte des objectifs nutritionnels. Ceci est à mettre en parallèle avec la facilité d'instauration de la nutrition parentérale, son absence de complication immédiatement décelable et la facilité avec laquelle elle permet d'atteindre les objectifs nutritionnels.

Cette situation est renforcée par l'absence de standardisation de la pratique de la nutrition entérale précoce. S'il est bien établi que l'instauration de protocoles de service permet de mieux nourrir les patients, la rédaction de protocoles pertinents est entravée par la quasi-absence de travaux portant sur sa réalisation quotidienne au chevet du patient. De nombreux problèmes pratiques restent ainsi sans solution précise : peu voire aucun travail ne s'est attaché à évaluer en pratique clinique les différents prokinétiques, leur utilisation et leur impact ; les patients les plus graves ne font pas l'objet d'une attention particulière dans les publications qui mélangent le plus souvent les patients ventilés et les non ventilés ; la mesure du volume résiduel gastrique, élément clé de la surveillance selon la plupart des

recommandations, n'a jamais été standardisée ou même validée et aucune valeur du résidu gastrique n'a été associée à un risque accru de vomissement et donc de pneumopathie ; le choix du débit d'instauration de la nutrition entérale, progressif ou d'emblée maximal, n'a fait l'objet d'une étude que très récemment [55]. Or ces points sont régulièrement cités dans les recommandations comme des éléments cruciaux de la gestion de la nutrition entérale.

Dans ce contexte, j'ai développé plusieurs travaux successifs de recherche clinique dont l'objectif premier était de standardiser la délivrance de la nutrition entérale précoce chez les patients traités par ventilation mécanique invasive. Les objectifs sous-jacents étaient de permettre de mieux garantir les apports nutritionnels de ces patients et de maîtriser le risque infectieux pulmonaire théoriquement associé à l'intolérance à la nutrition entérale.

Dans un premier travail, l'objectif fut d'évaluer l'impact d'un traitement prokinétique au chevet du patient sur la tolérance de la nutrition entérale précoce. Le prokinétique était de l'érythromycine administrée à titre prophylactique dans le cadre d'un protocole standardisé de délivrance de la nutrition entérale précoce. Cette étude monocentrique, randomisée, en simple aveugle, contre placebo a permis de montrer que l'administration prophylactique d'érythromycine permettait de réduire le taux d'intolérance à la nutrition entérale précoce. Ce travail a été publié dans *Critical Care Medicine*.

L'objectif d'un deuxième travail fut d'étudier la tolérance à la nutrition entérale précoce des patients traités par ventilation mécanique en décubitus ventral. L'hypothèse était que les patients en décubitus ventral cumulaient des facteurs (absence de proclive et hyperpression abdominale notamment) pouvant les rendre très intolérants à la nutrition entérale. Cette étude prospective observationnelle a permis de montrer que les patients en décubitus ventral étaient effectivement plus intolérants à la nutrition entérale, vomissaient plus et recevaient moins de nutrition entérale que ceux restant sur le dos. Ce travail a été publié dans *Critical Care Medicine*.

Dans un troisième travail, il s'agissait de déterminer si l'application d'un protocole dédié prenant en compte les spécificités des patients en décubitus ventral permettait d'améliorer la délivrance de la nutrition entérale chez ces patients. Les mesures appliquées étaient un traitement prophylactique par érythromycine, la mise en position proclive lors des séances de décubitus ventral et un rythme accéléré d'augmentation du débit de la nutrition entérale. Il s'agissait d'une étude prospective de type avant/après comparant un groupe de patient avant la mise en place du protocole et un groupe de patients après son institution. Cette étude a montré que l'instauration de ce protocole dédié permettait d'augmenter le volume journalier de nutrition entérale administrée aux patients, sans augmenter la fréquence des vomissements et des pneumopathies nosocomiales liées à la ventilation mécanique. Ce travail est actuellement soumis pour publication.

Enfin, l'objectif d'un dernier travail fut d'évaluer l'impact de l'absence de surveillance du volume gastrique résiduel sur la délivrance de la nutrition entérale et la survenue de pneumopathies nosocomiales chez les patients traités par ventilation mécanique. Plusieurs travaux expérimentaux ont en effet suggéré l'absence de lien entre volume gastrique résiduel et risques de régurgitation, puis d'inhalation et de pneumopathies. Il s'agissait d'une étude prospective de type avant/après comparant un groupe de patients avant la mise en place du protocole ne comportant plus de mesure du volume gastrique résiduel et un groupe de patients après son institution. Cette étude a montré que l'instauration de ce protocole permettait d'administrer plus de nutrition entérale, sans augmenter les risques de vomissements et de pneumopathies nosocomiales. Ce travail est actuellement soumis pour publication.

LE CHOIX DE LA NUTRITION ENTERALE PRECOCE CHEZ LE PATIENT TRAITE PAR VENTILATION MECANIQUE.

Lecture critique des recommandations.

La nutrition du patient de réanimation a fait l'objet de plusieurs « guidelines », recommandations ou consensus. Celles-ci ont été réalisées le plus souvent sous l'égide de sociétés savantes de nutrition. Leur méthodologies sont loin d'être uniformes notamment pour ce qui concerne le choix des études et la gradation des recommandations. La conférence de consensus française intitulé « Nutrition de l'agressé » a eu lieu en 1997 [4]. Les recommandations n'étaient pas gradées et la bibliographie n'apparaissait pas dans le texte. Les principales recommandations internationales concernant la nutrition du malade de réanimation datent de 1997 (USA : American College of Chest Physician), 2003 (Canada) et 2006 (Europe : ESPEN) [1-3]. Les recommandations américaines n'ont pas utilisé de classification non plus, et la bibliographie n'est pas citée dans le texte, mais uniquement présentée comme une « sélection » en fin de document [1]. Les recommandations canadiennes classent les études en niveau 1 (randomisé, aveugle et analyse en intention de traiter) et 2 (au moins un des 3 critères manquant) et les recommandations en « fortement recommandée », « recommandée », « peut être envisagée » ou « pas de recommandation (données insuffisantes) » [2]. Les recommandations de la société européenne de nutrition ont utilisé une classification en 3 niveaux : A : recommandation reposant sur au moins une étude contrôlée avec randomisation ou une méta-analyse d'études randomisées ; B : recommandation reposant tout autre type d'études ; C : recommandation à dire d'expert et/ou reposant sur l'expérience clinique [3].

Nutrition entérale ou parentérale ?

Les recommandations américaines stipulent que « la voie entérale doit être préférée sur la base d'études l'associant à une préservation de la muqueuse intestinale et de son rôle de barrière immunitaire, et à une réduction des complications infectieuses » [1]. Le texte du consensus français stipule que « lorsqu'elle est utilisable, la voie entérale est la voie préférentielle de la nutrition du patient agressé », en précisant que « les avantages de la nutrition entérale sont une diminution du risque infectieux constaté chez le polytraumatisé et un moindre coût » [4]. Dans le texte canadien, la nutrition par voie entérale est « fortement recommandée » sur la base de 12 études de niveau 2 et d'une étude de niveau 1 qui permettent de conclure à une absence de différence de mortalité par rapport à la voie parentérale, mais à une réduction nette du nombre des complications infectieuses avec la voie entérale [2, 10, 12, 17, 23, 56-64]. Un paradoxe est que l'étude classée niveau 1 dans ces recommandations montrait que la nutrition entérale était associée à plus d'échecs dans l'atteinte des objectifs nutritionnels et à une mortalité plus élevée [63]. Mais c'était une étude non randomisée où le type de nutrition était attribuée selon que le patient avait une contre-indication à la nutrition entérale ou non. Elle a inclus 562 patients dont 199 (35%) étaient chirurgicaux. L'absence de randomisation et les critères d'allocation des modes de nutrition groupes faisaient que les caractéristiques des patients recevant la nutrition entérale et de ceux ayant reçu la parentérale étaient très différentes. En particulier, le taux de patients chirurgicaux étaient beaucoup plus élevé dans le groupe nutrition parentérale (85% contre 5% dans le groupe nutrition entérale). Dans le texte européen, le choix de la voie entérale au lieu de la voie parentérale est une recommandation de niveau C « à dire d'experts » considérant que « lorsqu'ils peuvent l'être, les patients doivent être nourris par voie entérale » et reposant sur une méta-analyse, une revue de la littérature et 7 études cliniques, présentant toutes des limites méthodologiques et

permettant uniquement se statuer, selon les auteurs, que « les données disponibles ne montrent aucun avantage déterminant de la nutrition entérale en comparaison de la parentérale, sauf en termes de coûts » [3, 10, 12, 19, 56-58, 60, 65, 66]. Il est précisé par ailleurs dans le texte que « la nutrition entérale doit être instituée chez tous les patients dont la durée prévue de jeun excède 3 jours » (Niveau C). La méta-analyse de Braunschweig a inclus 27 études représentant un total 1828 patients [19]. Les résultats suggéraient une réduction des complications infectieuses avec la nutrition entérale, mais aucune différence de mortalité avec la nutrition parentérale. Le caractère extrêmement hétérogène des patients inclus (la majorité n'étaient pas des patients de réanimation) et des modes de nutrition (une proportion non négligeable de patients étaient nourris par la bouche) rendent en fait toute conclusion concernant les patients de réanimation très difficile à partir de cette étude. La revue de la littérature de Lipman concluait que la nutrition entérale ne réduisait ni les complications, ni la mortalité et que son seul intérêt était de réduire les coûts [65]. Une très récente étude multicentrique allemande a inclus 399 patients en sepsis sévère ou choc septique et a montré une mortalité significativement moins élevées chez les patients nourris par voie entérale que chez ceux nourris par voie parentérale [9]. L'analyse multivariée a montré que la nutrition parentérale était un facteur indépendant de mortalité. La principale limite de cette étude est de n'être qu'observationnelle. Le mode de nutrition ayant été choisi par les médecins des patients, il est impossible d'exclure que la nutrition entérale n'était pas réservée aux patients les moins graves. Cette étude a aussi montré un résultat a priori inattendu : 35% des patients étaient nourris exclusivement par voie parentérale, ce qui est une proportion élevée.

En conclusion, la préférence accordée à la nutrition entérale résulte d'un accord professionnel fort résultant cependant lui-même d'études très hétérogènes et à la méthodologie imparfaite. Les bénéfices que peuvent en tirer les patients les plus graves et médicaux ne sont pas clairement établis. Par contre, au minimum, la nutrition entérale ne

présente pas d'inconvénient pour les patients en comparaison de la nutrition parentérale et elle est associée à un coût moindre. Dans notre service, nous avons choisi, avec les recommandations et malgré leurs limites, de privilégier la nutrition entérale d'en faire une des priorités de la prise en charge des patients.

Nutrition entérale précoce ou retardée ?

Les recommandations américaines mentionnent que « les données disponibles sont en faveur d'une institution aussi précoce que possible de la nutrition entérale après le début de la réanimation » [1]. La conférence de consensus française précise que « la nutrition entérale précoce semble réduire l'apparition d'infections. Il est conseillé de recourir, de façon préférentielle, à la nutrition entérale précoce plutôt qu'à la nutrition parentérale » [4]. La définition de la nutrition entérale précoce n'est pas précisée. Selon les recommandations canadiennes, le début précoce (défini par un délai de 24 à 48 heures après l'admission) de la nutrition entérale est « recommandée » sur la base de 8 études jugées de niveau 2 [11, 67-73]. Les recommandations européennes stipulent que « la nutrition entérale doit être débutée précocement (dans un délai de 24 après l'admission en réanimation) » [3]. C'est une recommandation de niveau C seulement qui repose sur 10 publications incluant 6 études cliniques (dont 4 retenues dans les recommandations canadiennes), 2 revues critiques de la littérature et 2 méta-analyses [11, 23, 25, 67, 68, 70, 74-78]. Il est précisé que ces travaux n'apportent « aucune donnée démontrant une amélioration de critères pronostiques pertinents avec la nutrition entérale précoce ».

La méta-analyse de Lewis a retenu 11 études ayant inclus un total de 837 patients de chirurgie abdominale lourde. La nutrition post-opératoire précoce était associée à une réduction du nombre des complications infectieuses et de la durée de séjour, en comparaison de

l'absence d'alimentation par voie digestive jusqu'à la reprise du transit [78]. Cette étude ne s'adressait pas nécessairement à des patients graves : dans 5 des études incluses dans l'analyse, les patients étaient nourris par voie orale. La méta-analyse de Marik a retenu 15 études randomisées contrôlées ayant inclus 753 patients au total : six études chez des patients de chirurgie digestive, trois chez des traumatisés, deux chez des traumatisés du crâne et une chez des brûlés [25]. Les résultats montrent une réduction du risque infectieux et de la durée de séjour hospitalière avec la nutrition entérale précoce. Il n'était pas observé d'effet sur la mortalité. Les résultats de cette méta-analyse sont d'interprétation délicate en raison de l'hétérogénéité des populations étudiées et ne sont peut-être pas transposables chez les patients médicaux.

Les recommandations canadiennes et européennes reposent donc globalement sur 17 études dont 2 analyses critiques de la littérature et 2 méta-analyses. Aucune des études cliniques publiées ne répond aux critères d'une étude contrôlée, randomisée, double aveugle, de qualité ; la plupart ont inclus un nombre réduit de patients ; les critères de jugement varient beaucoup d'une étude à l'autre ; la définition du caractère précoce de la nutrition entérale est aussi variable ; la nutrition entérale précoce a parfois été comparée à la parentérale ou à pas de nutrition du tout, et non à la nutrition entérale tardive ; enfin, ces études portent pratiquement exclusivement sur des patients chirurgicaux. Réalisées sur ce même socle d'études hétérogènes et portant sur des patients pas toujours graves mais presque toujours chirurgicaux, les méta-analyses, même si leurs résultats sont en faveur d'une instauration précoce de la nutrition entérale, ne permettent pas de conclure définitivement sur l'intérêt de la nutrition entérale précoce chez le patient médical présentant une ou plusieurs défaillances viscérales. Une seule étude, citée dans les recommandations européennes, concernait spécifiquement des patients de réanimation traités par ventilation mécanique [77]. Elle n'a été prise en compte dans aucune des méta-analyses. Dans cette étude, les patients

nourris précocement faisaient plus de pneumopathies nosocomiales et avaient des durées de séjour plus longues. Mais elle n'était pas randomisée et les patients étaient affectés dans les groupes nutrition entérale précoce ou tardive en fonction du moment où la nutrition entérale avait été débutée. Récemment, l'étude d'Artinian a analysé rétrospectivement un important effectif de 4049 patients traités par ventilation mécanique [24]. Dans cette étude, la nutrition entérale précoce (débutée moins de 48 heures après l'instauration de la ventilation mécanique) a été identifiée comme un facteur de risque indépendant de pneumopathie nosocomiale, mais était associée à une réduction de la mortalité hospitalière de 25%. Néanmoins, le caractère rétrospectif de cette étude limite considérablement l'interprétation de ses résultats. En effet, il est fréquemment d'usage que les réanimateurs retardent l'initiation de la nutrition entérale chez les patients les plus graves. Ce type d'étude ne permet donc pas de déterminer certitude si les patients meurent moins parce qu'ils ont reçu de la nutrition entérale très tôt, ou s'ils en ont reçu tôt parce qu'il ne devaient pas mourir.

Cette analyse montre bien le caractère scientifique très mince de l'argumentaire en faveur d'un début très précoce de la nutrition entérale chez le patient en état critique. Néanmoins, l'analyse de ces recommandations et des études récentes, montre que la balance penche assez nettement en faveur d'une institution précoce. Ceci explique le choix de l'appliquer dans notre pratique quotidienne. Les études présentées par la suite ont donc été réalisées sur la base de ce choix et en sachant que la preuve définitive de sa pertinence reste à apporter.

PREVENTION DE L'INTOLERANCE A LA NUTRITION ENTERALE DU PATIENT TRAITE PAR VENTILATION MECANIQUE : INTERET DE L'ERYTHROMYCINE EN PRATIQUE CLINIQUE.

Introduction

L'intolérance à la nutrition entérale affecte 30 à 60% des patients de réanimation nourris par cette voie [32, 36, 51, 79-81]. L'âge, un score APACHE II élevé à l'admission, le diabète, l'hyperglycémie, les amines vasoactives, les sédatifs, un sepsis sévère, un traumatisme crânien, un polytraumatisme, des brûlures étendues ont été identifiés comme facteurs favorisant [81].

L'intolérance à la nutrition entérale est liée à un retard de vidange gastrique consécutif à des anomalies de la contractilité antro-pylorique associant une hypotonie antrale et une hyperactivité pylorique, alors que la contractilité duodénale semble préservée [37-39, 82]. Ces anomalies existent au jeun, et sont accentuées par l'arrivée de nutriments même en faible quantité dans l'intestin proximal, traduisant une exagération du réflexe entérogastrique [83]. Les mécanismes physiopathologiques neuro-humoraux et musculaires à l'origine de ces anomalies de contractilité digestive sont mal connus. La motricité gastro-intestinale est régulée par un ensemble complexe de médiateurs neuraux et hormonaux agissant sur la musculature lisse digestive [43]. Le principal acteur nerveux est le système parasympathique via le nerf vague dont l'activation accentue la motricité gastro-intestinale. Le système sympathique a une action inhibitrice. Les principales hormones impliquées dans la régulation de la motricité digestive sont la motiline, la cholecystokinine CCK), le peptide YY (PYY), le glucagon like peptide-1 (GLP-1) et les ghrelines. Parmi ces hormones, la cholecystokinine

(CCK) et le peptide YY (PYY) sont retrouvées à des taux plasmatiques anormalement élevées chez les patients de réanimation et pourraient intervenir dans l'exagération du réflexe entéro-gastrique [83-86].

Il existe deux moyens pour surmonter l'intolérance digestive liée à la gastroparésie : un moyen pharmacologique, le recours à des prokinétiques gastriques et un moyen non pharmacologique, l'administration du soluté de nutrition directement au-delà du pylore. Cette dernière solution est justifiée par les caractéristiques de l'atteinte motrice digestive : hypotonie antrale et hypertonie pylorique contrastant avec une motricité duodénale conservée. Son intérêt et sa pratique ont été fortement réduits pour 3 raisons : les difficultés de passage du pylore nécessitant le plus souvent un contrôle par radioscopie ou fibroscopie, l'absence de réduction du risque infectieux pulmonaire et son absence de supériorité par rapport à un traitement prokinétique pour améliorer la délivrance de la nutrition [87-97]. En comparaison, l'utilisation d'un traitement prokinétique, visant à augmenter la motricité gastro-intestinale et accélérer la vidange gastrique, permet l'utilisation de sondes naso-gastriques posées en routine par les infirmières. Cette stratégie est plus simple et moins coûteuse. Un traitement prokinétique apparaît donc beaucoup plus facilement généralisable au chevet du patient. La nutrition post-pylorique est actuellement réservée aux échecs de la nutrition persistants malgré l'utilisation d'un prokinétique.

Trois traitements prokinétiques ont été préférentiellement étudiés et utilisés : le cisapride, le métoclopramide et l'érythromycine. Le cisapride favorise la libération d'acétylcholine par les neurones parasympathiques du tube digestif. Il n'est plus utilisé en raison de troubles du rythme ventriculaire parfois mortels qui lui ont été imputés [98, 99]. Le métoclopramide antagonise les effets inhibiteurs de la dopamine sur la motricité gastro-intestinale; il favorise aussi la libération d'acétylcholine par les neurones du tube digestif. L'efficacité du métoclopramide pour améliorer la contractilité gastrique et accélérer la vidange gastrique de

patients en état critique a été démontrée [86, 100, 101]. Par contre, il ne semble pas efficace chez le traumatisé crânien et pourrait accentuer une hypertension intracrânienne [102]. L'érythromycine est un antibiotique de type macrolide, qui stimule la motricité gastrique par son action agoniste sur les récepteurs à la motiline. L'érythromycine augmente la contractilité de l'estomac et accélère sa vidange chez le sujet sain, le diabétique, l'insuffisant rénal, le prématuré et le patient en état critique [103-110]. L'érythromycine peut aussi être utilisée pour faciliter le passage d'une sonde à travers le pylore, ou améliorer la vidange de l'estomac avant une fibroscopie pour hémorragie digestive ou avant une anesthésie générale [103, 111-115]. Un traitement par érythromycine est aussi efficace qu'une sonde transpylorique pour atteindre les objectifs nutritionnels lors de la nutrition entérale précoce de patients de réanimation [95]. L'érythromycine est ainsi considérée par certains auteurs comme le prokinétique de premier choix chez le patient de réanimation [116]. Pour d'autres, le métoclopramide doit être privilégié en raison des effets antibiotiques de l'érythromycine, de leurs conséquences théoriques sur la flore bactérienne des patients et des risques d'induction de résistance [117]. Néanmoins, les doses d'érythromycine utilisée à visée prokinétique sont très inférieures à celles utilisées pour un usage antibiotique de la molécule et, à ce jour, aucune étude n'a rapporté d'effets délétère sur ce point. De plus, l'efficacité de l'érythromycine a été rapportée supérieure à celle du métoclopramide dont les effets s'atténuent en quelques jours [118-120].

Dans notre travail, l'objectif était d'évaluer l'intérêt d'un traitement par érythromycine administrée de façon prophylactique pour améliorer la tolérance à la nutrition entérale précoce de patients traités par ventilation mécanique et nourris par voie entérale exclusivement. Cette étude était justifiée par le fait qu'aucun travail clinique n'avait antérieurement étudié l'efficacité de l'érythromycine pour améliorer la délivrance de la nutrition entérale précoce au

chevet du patient. Les travaux antérieurs reposaient en effet sur des modèles expérimentaux de mesure du résidu gastrique ou de quantification de la vidange gastrique.

Résumé des caractéristiques de l'étude et principaux résultats

Il s'agissait d'une étude randomisée, contre placebo, en simple aveugle. Les soignants connaissaient le traitement administré, car il avait été impossible de réaliser un placebo non identifiable pour des raisons techniques. L'intolérance à la nutrition entérale était définie par un volume gastrique résiduel mesuré toutes les 6 heures supérieur à 250ml ou la survenue de vomissements. Compte-tenu de la fréquence de l'intolérance à la nutrition entérale dans cette population de patients et de l'impossibilité de prédire avec certitude si tel ou patient allait être intolérant, nous avons choisi d'inclure tous les patients devant être traités par ventilation mécanique pour une durée prévisible d'au moins 5 jours de ventilation mécanique.

40 patients ont été inclus : 20 dans le groupe placebo et 20 dans le groupe érythromycine. Les caractéristiques démographiques des patients de chaque groupe étaient comparables. Les volumes résiduels gastriques des patients traités par érythromycine étaient moins importants que ceux ayant reçu le placebo pendant les 3 premiers jours sur les 5 que durait l'étude. Globalement, 70% des patients du groupe placebo ont été intolérants à la nutrition entérale, contre 30% du groupe érythromycine. Les vomissements n'ont été observés que chez des patients du groupe placebo.

Publication

“ERYTHROMYCIN AND EARLY ENTERAL NUTRITION IN MECHANICALLY VENTILATED PATIENTS”

Article publié dans *Critical Care Medicine* (Crit Care Med 2002 ; 30 : 1237-1241).

Erythromycin and early enteral nutrition in mechanically ventilated patients*

Jean Reignier, MD; Said Bensaid, MD; Dominique Perrin-Gachadoat, MD; Michelle Burdin, MD; Richard Boiteau, MD; Alain Tenaillon, MD

Objective: To determine whether erythromycin facilitates early enteral nutrition in mechanically ventilated, critically ill patients.

Design: Prospective, randomized, placebo-controlled, single-blind trial.

Setting: General intensive care unit in a university-affiliated general hospital.

Patients: Forty consecutive critically ill patients receiving invasive mechanical ventilation and early nasogastric feeding.

Interventions: Patients were assigned randomly to intravenous erythromycin (250 mg/6 hrs; $n = 20$) or a placebo (intravenous 5% dextrose, 50 mL/6 hrs; $n = 20$) for 5 days. The first erythromycin or 5% dextrose injection was given at 8 am on the day after intubation. One hour later, a daily 18-hr enteral nutrition regimen via a 14-Fr gastric tube was started. Residual gastric volume was aspirated and measured every day at 9 am, 3 pm, 9 pm, and 3 am. Enteral nutrition was discontinued if residual gastric volume exceeded 250 mL or the patient vomited.

Measurements and Main Results: On the first day, residual

gastric volume was smaller in the erythromycin than in the placebo group (3 pm, 15 ± 7 mL vs. 52 ± 14 mL, $p < .05$; 9 pm, 29 ± 15 mL vs. 100 ± 20 mL, $p < .001$; 3 am, 11 ± 4 mL vs. 54 ± 13 mL, $p < .05$). With erythromycin, residual gastric volume at 9 pm was smaller on the second day (33 ± 11 mL vs. 83 ± 19 mL, $p < .01$) and residual gastric volume at 3 pm was smaller on the third day (39 ± 15 mL vs. 88 ± 19 mL, $p < .05$) than with placebo. On the fourth and fifth days, the differences in residual gastric volume were not significant. Enteral nutrition was discontinued before the end of the 5-day period in seven of the 20 erythromycin patients and 14 of the 20 placebo patients ($p < .001$).

Conclusion: In critically ill patients receiving invasive mechanical ventilation, erythromycin promotes gastric emptying and improves the chances of successful early enteral nutrition. (Crit Care Med 2002; 30:1237-1241)

KEY WORDS: enteral nutrition; erythromycin; mechanical ventilation; gastric emptying; critically ill; gastroparesis

Numerous studies have suggested that early enteral nutrition (EN) may be beneficial in critically ill patients (1). EN increases the blood flow to the gut, thus protecting the gut mucosa and possibly reducing the risk of sepsis and shock related to translocation of intestinal bacteria (2-5). Therefore, early EN is a key component of the care of critically ill, mechanically ventilated patients.

The easiest route for enteral nutrition in critically ill patients is usually a nasogastric tube. However, many critically ill patients have impaired gastrointestinal motility with poor gastric emptying, which carries a risk of regurgitation and

aspiration of EN preparations (6-8). In clinical practice, gastric emptying is assessed based on the volume of gastric aspirates, or residual gastric volume (RGV) (9).

Erythromycin, a motilin receptor agonist with gastric prokinetic effects, has been reported to increase gastric contractility and emptying in normal subjects and in patients with gastroparesis related to diabetes mellitus (10, 11). In critically ill, mechanically ventilated patients, experimental studies found that erythromycin increased antral motility and accelerated gastric emptying (12). In critically ill patients with large gastric aspirates, a single dose of erythromycin improved gastric emptying in the short term (13). However, to our knowledge, the beneficial effects of erythromycin on early EN tolerance by mechanically ventilated patients have not been evaluated.

We designed a prospective, randomized, controlled study to determine whether erythromycin facilitated early EN in critically ill patients receiving invasive mechanical ventilation (InvMV).

Tolerance of EN was assessed by repeatedly measuring RGV and by recording episodes of vomiting.

MATERIALS AND METHODS

Patients. The appropriate ethics committee (Saint-Germain-en-Laye Hospital, France) approved the study protocol. The study was performed at the Louise-Michel Hospital intensive care unit (ICU), Evry, France, during 12 consecutive months. Informed consent was obtained from all patients or their relatives before study inclusion.

All patients who were expected to require InvMV and early nutritional support for >5 days were eligible. Exclusion criteria were treatment with erythromycin within 48 hrs before ICU admission; pregnancy; diabetes mellitus; current acute pancreatitis, bleeding from the stomach or esophageal varices; facial trauma; a history of esophageal or gastric surgery; intolerance or sensitivity to erythromycin; or a need for droperidol, a tricyclic antidepressant, cisapride, atropine, or metoclopramide. No antacids, H₂-antagonists, or proton pump inhibitors were given for stress ulcer prophylaxis.

*See also p. 1386.

From the Service de Réanimation Polyvalente (JR), Centre Hospitalier Départemental, La Roche-sur-Yon, France; Département d'Anesthésie et Réanimation (SB), Hôpital Henri Mondor, Créteil, France; and Service de Réanimation Polyvalente (DP-G, MB, RB, AT), Hôpital Louise Michel, Centre Hospitalier Sud-Francilien, Evry, France.

Copyright © 2002 by Lippincott Williams & Wilkins

Protocol. Patients were included within 24 hrs of InvMV initiation, before EN was started. A sealed envelope randomization procedure was used to assign the patients to placebo or erythromycin. The following characteristics were collected for each patient: age, gender, weight, Simplified Acute Physiology Score II, outcome, diagnosis, underlying diseases, vital signs, medications, and laboratory values. Clinical and laboratory values were monitored daily. The gastric aspirate volume during the 24 hrs preceding the initiation of study drug administration and EN was recorded.

The placebo (50 mL of 5% dextrose) or erythromycin lactobionate (Abbott, Rungis, France; 250 mg in 50 mL of 5% dextrose) was prepared at the bedside by the nurse in charge of the patient and injected intravenously in 15 mins. The first injection was given at 8 am on the day after InvMV initiation, and subsequent injections were given at 6-hr intervals for 5 days.

An EN preparation (Enterodrip; Diepal, Jacquemaire, Villefranche-sur-Saône, France) was administered intragastrically via a 14-Fr nasogastric tube. A chest radiograph was taken at the bedside daily before EN to check that the tip of the tube was in the stomach. An electrical infusion pump injected the preparation into the tube at a continuous rate, from 9 am to 3 am on the following day. The amount of EN preparation was increased from 500 mL on the first day to 1000 mL on the second day, 1500 mL on the third day, and 2000 mL on the fourth and fifth days. Tolerance of EN was assessed based on repeated RGV measurements and on episodes of vomiting. RGV was measured at 6-hr intervals (at 9 am, 3 pm, 9 pm, and 3 am). EN was discontinued if a 6-hr RGV exceeded 250 mL or if the patient vomited.

The patients were supine with the head of the bed elevated 15°. Body position was not changed during the study. All patients received the treatments appropriate for their condition, as well as intravenous sedation with midazolam and fentanyl.

Statistical Analysis. Data are expressed as mean $\pm$ SEM. Groups were compared by using Student's *t*-test and categorical variables with the chi-square test. The treatment effects of erythromycin and placebo on RGV were compared by using repeated measures analysis of variance. We considered *p* < .05 to be considered significant.

RESULTS

Of the 48 patients included in the study, 25 were randomized to erythromycin and 23 to the placebo. Five patients in the erythromycin group and three in the placebo group were excluded from the data analysis because they did not receive InvMV for >5 days. Of the 40 remaining patients, 50% were women. Mean age was 68 yrs (range, 29–86) and mean Simpli-

fied Acute Physiology Score II was 46 (range, 10–86). Table 1 shows the characteristics of the two groups; there were no significant differences for age, gender ratio, Simplified Acute Physiology Score II, weight, mortality rate, diagnoses, or risk factors for gastroparesis. The gastric aspirate volume during the 24 hrs before enteral nutrition was similar in the erythromycin group (420 ± 101 mL) and in the placebo group (333 ± 67 mL). No between-group differences were found regarding risk factors for intolerance to early EN.

Figure 1 shows RGV variations over time in the two groups. On day 1, all mean RGVs were significantly smaller in the erythromycin group than in the placebo group (RGV3pm, 15 ± 7 mL vs. 52 ± 14 mL, *p* < .05; RGV9pm, 29 ± 15 mL vs. 100 ± 20 mL, *p* < .001; RGV3am, 11 ± 4 mL vs. 54 ± 13 mL, *p* < .05). Compared with the placebo group, the erythromycin group had significantly smaller RGV values on day 2 at 9 pm (33 ± 11 mL vs. 83 ± 19 mL, *p* < .01) and on day 3 at 3 pm (39 ± 15 mL vs. 88 ± 19 mL, *p* < .05). No significant differences were found on days 4 and 5.

EN was discontinued during the study period in seven patients (35%) receiving erythromycin and 14 (70%) patients receiving the placebo (*p* < .001; Fig. 2). The reason for stopping EN was vomiting in three patients (all in the placebo group) and RGV >250 mL in 18 patients (11 in the placebo group and seven in the erythromycin group). In 16 of the 21 (76%) patients who were unable to tolerate EN, intolerance occurred within the first

three study days (Fig. 3). Of the five remaining patients, four were in the placebo group (four of 14 with intolerance, 31%) and only one in the erythromycin group.

DISCUSSION

In this study, we demonstrated that erythromycin improved tolerance to early EN in a heterogeneous population of mechanically ventilated patients in a single ICU. Erythromycin improved gastric emptying, as assessed based on RGV, and facilitated early EN. These effects may reduce the need for total parenteral nutrition. In a variety of clinical situations such as major abdominal surgery, acute head injury, major abdominal trauma, burn injury, or severe acute pancreatitis, total parenteral nutrition has been associated with higher rates of infection and death, longer hospital stays, and higher costs, compared with EN (14–20). A large body of experimental data indicate that early EN in critically ill patients is associated with maintenance of gut mucosa integrity, and total parenteral nutrition is associated with progressive gut mucosa alterations (2, 3). These alterations compromise the barrier function of the gut mucosa and promote translocation of pathogenic bacteria from the gastrointestinal lumen to the systemic bloodstream, thus increasing the risk of nosocomial pneumonia, multiorgan failure, and sepsis. EN is associated with improvements in gut mucosa immune function, a decreased risk of bacterial translocation, and a reduced rate of infections (21–23).

Table 1. Characteristics of study patients

	Erythromycin (n = 20)	Placebo (n = 20)	<i>p</i> Value
Age, yrs	70 $\pm$ 2	66 $\pm$ 3	NS
Gender, male/female	9/11	11/9	NS
SAPS II	47 $\pm$ 4	46 $\pm$ 3	NS
Weight, kg	77 $\pm$ 5	72 $\pm$ 3	NS
Mortality rate, %	30	40	NS
Causes of acute respiratory failure, n			
Sepsis	2	1	
COPD	8	7	
Left heart failure	3	4	
Pneumonia	3	3	
Neuromuscular disease	4	5	
Risks factors for early EN intolerance			
Sedative agents, n	20	20	
NMB, n	3	4	
Catecholamines, n	6	8	
BS, mmol/L	12.0 $\pm$ 1.5	11.2 $\pm$ 1.7	NS

SAPS, Simplified Acute Physiologic Score; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; EN, enteral nutrition; NMB, neuromuscular blocking agent; BS, blood sugar (maximum concentration recorded during EN); NS, nonsignificant.

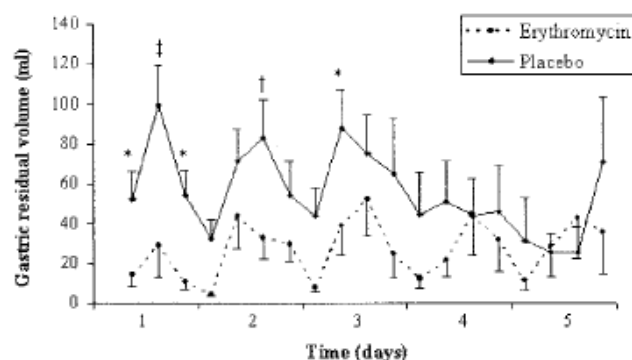


Figure 1. Changes over time in gastric residual volume measured at 6-hr intervals. * $p < .05$; † $p < .01$; ‡ $p < .001$.

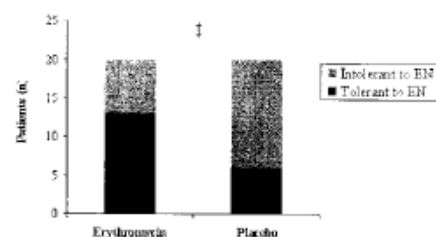


Figure 2. Success of early enteral nutrition (EN) in patients receiving erythromycin ($n = 20$) or a placebo ($n = 20$). ‡ $p < .001$.

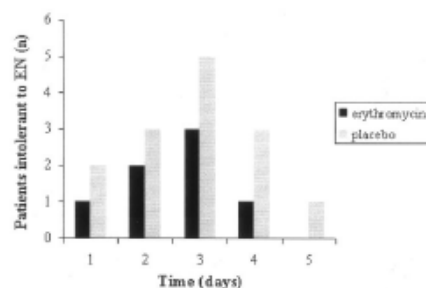


Figure 3. Number of patients intolerant to early enteral nutrition (EN) on each of the five study days. Impaired gastric emptying after the third day was more common in the placebo group than in the erythromycin group.

Furthermore, EN has been found safe, cost-effective, and capable of meeting the nutritional requirements of critically ill patients (1, 24). These data strongly suggest that early EN should be a key component of the care of critically ill patients.

EN often is postponed or discontinued in critically ill patients because of impaired gastric emptying, a well-documented concomitant of critical illness (25, 26). Antral hypomotility is the main mechanism, and causal factors include medications such as opiates or catecholamines, hyperglycemia, increased intracranial pressure, decreased gastric blood flow, and the response to stress and pain. Manifestations consist of vomiting, abdominal distension, and abundant gastric aspirates (6–8). In one study, EN was withheld on 17% of study days because of manifestations of gastric hypomotility (7). In our study conducted during the first 5 days of early EN in mechanically ventilated patients, EN was stopped in 14 of the 20 (70%) placebo patients. Furthermore, inadequate gastric emptying may predispose patients to gastroesophageal reflux and aspiration, which have been incriminated in the pathophysiology of nosocomial pneumonia during mechanical ventilation (27, 28).

To bypass the hypokinetic stomach, the feeding tube can be pushed beyond the pylorus. However, this requires endoscopy or radiographic monitoring and is time consuming. Furthermore, bypassing the stomach may not reduce the risk of aspiration associated with EN (29, 30).

A gastrokinetic agent can be given to increase gastric emptying. The agents most widely used in this indication are erythromycin, cisapride, and metoclopramide (31). Cisapride, the best-studied alternative to erythromycin, has been found effective in enhancing gastric emptying in critically ill patients (32–34). However, cisapride may increase the risk of serious cardiac events, including life-threatening ventricular arrhythmia (35). This severely limits the usefulness of cisapride in the ICU. The efficacy of metoclopramide in improving gastric emptying in critically ill patients remains controversial. Studies with metoclopramide were conducted during short periods, did not assess the tolerance of EN in everyday practice, and produced conflicting results (36, 37).

Erythromycin, a macrolid antibiotic, is a widely available gastrokinetic agent that interacts directly with the receptors of motilin, a gastrointestinal peptide involved in inducing antral contraction (38). Erythromycin enhances gastric contractility and emptying in normal subjects and has beneficial effects in patients with diabetic gastroparesis (10, 11). Prophylactic administration of intravenous erythromycin before laparoscopy under general anesthesia has been reported to decrease the RGV (39, 40). In critically ill patients, intravenous erythromycin increased antral motility and accelerated gastric emptying; however, this study, which was carried out in patients who were not receiving EN, evaluated gastric emptying based on acetaminophen absorption and did not investigate the role of gastrokinetic agents in facilitating EN (12). In a recent study, the effects of erythromycin were evaluated in mechanically ventilated patients with intolerance to EN, defined as a RGV of ≥ 250 mL (13). Gastric aspirate was decreased 1 hr and 12 hrs after a single erythromycin dose. However, this short-term study was conducted in patients selected based on intolerance to EN and, consequently, does not provide information on whether erythromycin improves the success rate of early EN in unselected critically ill patients.

Our study was conducted during the first 5 days of EN started on the day after InvMV initiation in ICU patients. Compared with the placebo, erythromycin was associated with early significant decreases in RGV, suggesting enhanced gastric emptying. Gastric emptying is difficult to quantify in ICU patients. A small RGV does not necessarily indicate normal gastric emptying (24). Experimental techniques for evaluating gastric emptying in critically ill patients include scintigraphy, ultrasonography, gastric fluid challenge, and the acetaminophen absorption test. Of these, the acetaminophen absorption test is the easiest to perform and the most widely used in published studies (41). In healthy humans, acetaminophen is absorbed only in the small bowel and, consequently, serial plasma acetaminophen concentrations after nasogastric administration of a single acetaminophen dose reflect gastric emptying. However, the distribution and metabolism of the drug also affect plasma acetaminophen concentrations, which therefore may be abnormal in critically ill patients. Furthermore, the acetamino-

Given the high rate of gastroparesis in critically ill patients, the absence of a reliable predictor of poor gastric emptying, the ability of erythromycin to improve gastric emptying, and the beneficial effects of enteral nutrition (EN) on morbidity, our study findings support routine use of erythromycin to facilitate early EN in critically ill, mechanically ventilated patients.

phen absorption test requires collection of multiple blood samples, and its results are not available immediately, two characteristics that make it unsuitable for bedside monitoring of gastric emptying in critically ill patients. Thus, repeated RGV measurement remains the technique used in clinical practice to monitor gastric emptying (7). Measurement at intervals of ≤ 8 hrs and discontinuation of EN when the RGV exceeds 50–200 mL have been recommended (9). In our study, we used a higher cutoff of 250 mL, and we started with a small amount of enteral preparation, which we increased slowly over several days. These conditions may reduce the risk of premature EN discontinuation. Furthermore, patients with risk factors for impaired gastric emptying before their critical illness (pregnancy, diabetes, or esophageal or gastric surgery) were not included in our study. Patient characteristics, including risk factors for impaired gastric emptying related to the critical illness, were similar in the two groups. Thus, impairment of gastric emptying at baseline was similar in the two groups and was related to the acute critical illness. Regarding the clinical conditions of our study (including recordings of vomiting and repeated bedside measurements of RGV during 5

days of early EN), we designed a single-blind protocol. The nurses in charge of the patients received specific training about this protocol and RGV monitoring, although RGV monitoring is performed routinely in our ICU. We are confident that these conditions minimized the likelihood that variability across the nurses regarding RGV measurement accounted for our findings. Therefore, we conclude that, compared with a placebo, erythromycin enhanced gastric emptying in critically ill patients receiving mechanical ventilation. Subsequently, EN was discontinued in seven of the 20 (35%) erythromycin patients and 14 of the 20 (70%) placebo patients. These results strongly suggest that erythromycin may increase the success rate of early EN. No studies have found variations in erythromycin effects on gastric motility according to the formulation of enteral feedings. Furthermore, erythromycin is administered intravenously, a route that may reduce pharmacologic interference. In addition, there is no evidence to date that various EN formulations affect gastroparesis. It is therefore reasonable to suggest that erythromycin may have similar favorable effects on gastric emptying whatever the EN formula.

Erythromycin has very few side effects (31). However, antibiotics can increase the risk of bacterial resistance. On the other hand, at the dosage used in our study, erythromycin has only minimal antibiotic effect, whereas an improvement in gastric emptying lasting 12 hrs has been reported after a single intravenous injection of 250 mg of erythromycin (13). Thus, 250 mg twice daily may be as beneficial as 250 mg four times a day. In our study, although the amount of EN preparation was increased slowly, six of the 20 (31%) placebo group patients had impaired gastric emptying after the third EN day. This suggests that erythromycin treatment may be advisable throughout the period of increasing EN and, presumably, in patients who remain intolerant to EN after this period. However, in patients treated with erythromycin who remain tolerant to EN throughout the period of increasing EN, erythromycin treatment should be stopped at the end of this period (day 5).

CONCLUSION

Given the high rate of gastroparesis in critically ill patients, the absence of a reliable predictor of poor gastric empty-

ing, the ability of erythromycin to improve gastric emptying, and the beneficial effects of EN on morbidity, our study findings support routine use of erythromycin to facilitate early EN in critically ill, mechanically ventilated patients. Further studies are needed to evaluate the impact of this treatment on bacterial resistance, infection, and patient outcomes.

REFERENCES

1. Heyland DK, Cook DJ, Guyatt GH: Enteral nutrition in the critically ill patient: A critical review of the evidence. *Intensive Care Med* 1993; 19:435–442
2. Hadfield RJ, Sinclair DJ, Houldsworth PE, et al: Effects of enteral and parenteral nutrition on gut mucosal permeability in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1545–1548
3. Saito H, Trocki O, Alexander JW, et al: The effect of route of nutrient administration on the nutritional state, catabolic hormone secretion, and gut mucosal integrity after burn injury. *JPN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11:1–7
4. Li J, Kudsk KA, Gocinski B, et al: Effects of parenteral and enteral nutrition on gut-associated lymphoid tissue. *J Trauma* 1995; 39:44–52
5. Kudsk KA, Minard G, Wojtysiak SL, et al: Visceral protein response to enteral versus parenteral nutrition and sepsis in patients with trauma. *Surgery* 1994; 116:516–523
6. Ott L, Young B, Phillips R, et al: Altered gastric emptying in the head-injured patient: Relationship to feeding intolerance. *J Neurosurg* 1991; 74:738–742
7. Adam S, Batson S: A study of problems associated with the delivery of enteral feed in critically ill patients in five ICUs in the UK. *Intensive Care Med* 1997; 23:261–266
8. Heyland D, Cook DJ, Winder B, et al: Enteral nutrition in the critically ill patient: A prospective survey. *Crit Care Med* 1995; 23: 1055–1060
9. Kirby DF, Delegge MH, Fleming CR: American gastroenterological association technical review on tube feeding for enteral nutrition. *Gastroenterology* 1995; 108:1282–1301
10. Tack J, Janssens J, Vantrappen G, et al: Effect of erythromycin on gastric motility in controls and in diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 1992; 103:72–79
11. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, et al: Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. *N Engl J Med* 1990; 322:1028–1031
12. Dive A, Miesse C, Galanti L, et al: Effect of erythromycin on gastric motility in mechanically ventilated critically ill patients: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1995; 23:1356–1362
13. Chapman MJ, Fraser RJ, Kluger MT, et al: Erythromycin improves gastric emptying in

- critically ill patients intolerant of nasogastric feeding. *Crit Care Med* 2000; 28:2334–2337
14. Braga M, Gianotti L, Vignali A, et al: Artificial nutrition after major abdominal surgery: Impact of route of administration and composition of the diet. *Crit Care Med* 1998; 26: 24–30
 15. Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ, et al: Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications. *Ann Surg* 1992; 216:172–183
 16. Wicks C, Somasundaram S, Bjarnason I, et al: Comparison of enteral feeding and total parenteral nutrition after liver transplantation. *Lancet* 1994; 344:837–840
 17. Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, et al: Enteral versus parenteral feeding. Effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma. *Ann Surg* 1992; 215: 503–530
 18. Grahm TW, Zadrozny DB, Harrington T: The benefits of early jejunal hyperalimentation in the head-injured patient. *Neurosurgery* 1989; 25:729–735
 19. Pettignano R, Heard M, Davis R, et al: Total enteral nutrition versus total parenteral nutrition during pediatric extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med* 1998; 26: 358–363
 20. Braga M, Gianotti L, Gentilini O, et al: Early postoperative enteral nutrition improves gut oxygenation and reduces costs compared with total parenteral nutrition. *Crit Care Med* 2001; 29:242–248
 21. Shirabe K, Matsumata T, Shimada M, et al: A comparison of parenteral hyperalimentation and early EN regarding systemic immunity after major hepatic resection—The results of a randomized prospective study. *Hepatogastroenterology* 1997; 44:205–209
 22. Beier-Holgersen R, Boesby S: Influence of postoperative enteral nutrition on postsurgical infections. *Gut* 1996; 39:833–835
 23. Windsor ACJ, Kanwar S, Li AGK, et al: Compared with parenteral nutrition, EN attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42:431–435
 24. Frost P, Edwards N, Bihari D: Gastric emptying in the critically ill—The way forward? *Intensive Care Med* 1997; 23:243–245
 25. Dive A, Moulart M, Jonard PH, et al: Gastrointestinal motility in mechanically ventilated critically ill patients: A manometric study. *Crit Care Med* 1994; 22:441–447
 26. Montejo JC: Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: A multicenter study. *Crit Care Med* 1999; 27:1447–1453
 27. Pingleton SK, Hinthorn DR, Liu C: Enteral nutrition in patients receiving mechanical ventilation: Multiple source of tracheal colonization include the stomach. *Am J Med* 1986; 80:827–832
 28. Inglis T, Sherratt M, Sproat L, et al: Gastrointestinal dysfunction and bacterial colonization of the ventilated lung. *Lancet* 1993; 341:911–913
 29. Strong RM, Condon SC, Solinger MR, et al: Equal aspiration rates from post-pylorus and intragastric-placed small-bore nasoenteric feeding tubes: A randomized, prospective study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16:59–63
 30. Spain DA, DeWeese RC, Reynolds MA, et al: Transpyloric passage of feeding tubes in patients with head injuries does not decrease complications. *J Trauma* 1995; 39: 1100–1102
 31. Zaloga GP, Marik P: Proton pump inhibitors in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28: 2657–2659
 32. Spapen HD, Duinslager L, Diltor M, et al: Gastric emptying in critically ill patients is accelerated by adding cisapride to a standard EN protocol: Results of a prospective, randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 1995; 23:481–485
 33. Heyland DH, Tougas G, Cook DJ, et al: Cisapride improves gastric emptying in mechanically ventilated, critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1678–1683
 34. Goldhill DR, Toner CC, Tarling MM, et al: Double-blind, randomized study of the effect of cisapride on gastric emptying in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997; 25:447–451
 35. Wysowski DK, Bacsanyi J: Cisapride and fatal arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 290–291
 36. Jooste CA, Mustoe J, Collee G: Metoclopramide improves gastric motility in critically ill patients. *Int Care Med* 1999; 25:464–468
 37. Heiselman DE, Hofer T, Vidovich RR: Enteral feeding tube placement success with intravenous metoclopramide administration in ICU patients. *Chest* 1995; 107:1686–1688
 38. Parkman HP, Pagano AP, Vozzelli MA, et al: Gastrokinetic effects of erythromycin: Myogenic and neurogenic mechanisms of action in rabbit stomach. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1995; 269:G418–G426
 39. Narchi P, Benhamou D, Elhaddoury M, et al: Interactions of preoperative erythromycin administration with general anaesthesia. *Can J Anaesth* 1993; 40:444–447
 40. Kopp VJ, Mayer DC, Shaheen NJ: Intravenous erythromycin promotes gastric emptying prior to emergency anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87:703–705
 41. Tarling MM, Toner CC, Withington PS, et al: A model of gastric emptying using paracetamol absorption in intensive care patients. *Intensive Care Med* 1997; 23:256–260

Discussion

Cette étude montre qu'un traitement prophylactique par érythromycine de patients traités par ventilation mécanique permet de réduire leur volume résiduel gastrique et d'améliorer leur tolérance à la nutrition entérale précoce. Venant à la suite de travaux expérimentaux d'autres équipes ayant démontré les capacités de l'érythromycine pour améliorer la motricité et la vidange gastriques, notre travail constitue un argument clinique en faveur de l'utilisation de l'érythromycine comme prokinétique chez les patients traités par ventilation mécanique. Dans notre service, elle a contribué à inclure ce traitement dans le cadre du protocole de délivrance de la nutrition entérale précoce. Néanmoins, ce travail, au-delà des limites méthodologiques usuelles, comporte des limitations qui ont motivé le développement de nos autres travaux de recherche clinique.

En premier, l'administration d'un traitement à l'ensemble des patients ventilés ne paraît pas justifiée en routine; un traitement préventif étant certainement inutile pour les patients devant correctement tolérer la nutrition entérale précoce. Dans notre groupe placebo, c'était le cas pour 30% des patients ; dans les études antérieures, les taux varient de 30 à 70%, en sachant que les critères d'intolérance et les types de patients inclus varient d'une étude à l'autre. Dans notre protocole de délivrance de la nutrition entérale au chevet du patient, nous avons ainsi, dans un premier temps, limité l'usage de l'érythromycine aux patients intolérants ; l'intolérance étant déterminée par un volume gastrique résiduel supérieur à 250 ml et/ou la survenue de vomissements. Par contre, la question d'un traitement prophylactique peut être posée pour les populations de patients les plus graves, potentiellement très intolérants car cumulant de nombreux facteurs de risque d'intolérance à la nutrition entérale précoce. C'est pourquoi, dans un second travail, nous avons cherché à définir le risque d'intolérance à la nutrition entérale et son impact sur sa délivrance dans une population de

patients particulièrement sévères : les patients profondément hypoxémiques traités par ventilation mécanique en décubitus ventral.

En second, cette étude repose sur une vision classique de l'intolérance et du monitoring de la nutrition entérale : l'intolérance génère un résidu gastrique élevé censé être mesurable par simple aspiration par la sonde gastrique. Nous verrons par la suite que ceci est probablement faux et que la mesure répétée du résidu gastrique au chevet du patient est trop imprécise pour être un reflet fiable du risque de vomissement puis de ceux d'inhalation du contenu gastrique et de pneumopathies associées à la ventilation mécanique [121]. De plus, si, dans cette étude, la tolérance à la nutrition entérale précoce a été évaluée, l'impact du traitement par érythromycine sur le volume de soluté reçu par les patients n'a pas été mesuré.

Enfin, les infections respiratoires nosocomiales n'ont pas non plus été étudiées en elle-même dans ce travail. L'hypothèse était que l'amélioration de la tolérance à la nutrition entérale était l'objectif premier devant *de facto* conduire à la réduction des pneumopathies nosocomiales. La filiation intolérance à la nutrition entérale – pneumopathie associée à la ventilation mécanique paraissait en effet solidement étayée et reste très présente dans les recommandations sur la prévention des pneumopathies liées à la ventilation mécanique. Elle est néanmoins remise en cause par des travaux plus récents dont les auteurs contestent que la régurgitation de soluté de nutrition soit l'élément déterminant d'une pneumopathie infectieuse, mais plutôt la stagnation puis l'inhalation de sécrétions oropharyngées contaminées. Ainsi, un traitement prokinétique ne serait pas à même de réduire le taux de pneumopathies associées à la ventilation mécaniques, sans que lui soient associées les autres mesures de prévention démontrées efficaces, telles que, notamment, la position proclive, voire l'aspiration des sécrétions sus-glottiques. Quoiqu'il en soit, il s'agit clairement d'une lacune de notre étude qui n'était pas conçue pour évaluer directement une réduction du risque infectieux nosocomial et doit être considérée comme un travail à l'objectif limité mais bien

défini d'évaluer l'impact d'un prokinétique sur la tolérance de la nutrition entérale précoce, dans le but, secondairement, de mieux nourrir les patients et de réduire leur risque infectieux nosocomial.

IDENTIFICATION D'UNE POPULATION A RISQUE ELEVE D'INTOLERANCE A LA NUTRITION ENTERALE PRECOCE : LES PATIENTS TRAITES PAR VENTILATION MECANIQUE EN DECUBITUS VENTRAL

Introduction

Depuis 1977, date de la première publication rapportant ses effets bénéfiques chez les patients traités par ventilation mécanique pour un Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue (SDRA), le décubitus ventral est un moyen thérapeutique qui reste d'actualité [122]. Il permet d'améliorer l'oxygénation de 60 à 70% des patients traités par ventilation mécanique pour un SDRA, voire un œdème pulmonaire d'origine cardiaque ou une décompensation d'insuffisance respiratoire chronique obstructive [123-131]. Cette amélioration persiste après le retour en décubitus dorsal dans deux tiers des cas [132]. Les mécanismes en cause sont, en particulier, une redistribution de la ventilation vers les zones « dépendantes » des poumons et une uniformisation concomitante de la circulation pulmonaire entre les zones « dépendantes » et les zones « non dépendantes », permettant une meilleure adéquation entre ventilations et perfusions régionales et une amélioration des rapports ventilation/perfusion (V_A/Q) [133-138]. Par ailleurs, des travaux expérimentaux ont suggéré que le décubitus ventral permettait de réduire les lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique [139-141]. Cet effet n'a pas directement été étudié chez l'homme. Cependant, une étude conduite chez des patients comateux non hypoxémiques, montre que le retournement systématique en décubitus ventral limite le risque de complications pulmonaires secondaires [142]. Un autre effet bénéfique est un meilleur drainage des sécrétions trachéo-bronchiques [125]. Le décubitus ventral est bien toléré, notamment sans effet circulatoire délétère, et ses complications (escarres, œdèmes de

la face, ablation accidentelle de cathéter ou de sondes d'intubation) sont très peu fréquentes lorsqu'il est réalisé par des équipes entraînés [129, 143-147]. Enfin, ses contre-indications sont rares, limitées aux lésions rachidiennes instables, aux lésions cérébrales avec hypertension intracrânienne non contrôlée et aux hémoptysies massives.

Néanmoins, malgré ses effets bénéfiques théoriques ou avérés, le décubitus ventral n'a pas été à ce jour clairement associé à une réduction de mortalité. Les deux principales études multicentriques, française et italienne, n'ont pas montré de différence de pronostic entre les patients tournés sur le ventre et ceux laissés sur le dos et les résultats des méta-analyses sont contradictoires [143, 144, 148, 149]. Les raisons invoquées pour expliquer ces échecs sont l'inclusion de patients pas assez graves (rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inférieur à 300), des durées insuffisantes des séances de décubitus ventral (7 heures par jour dans l'étude italienne et 8 dans l'étude française) et, pour l'étude italienne, la non application des principes de ventilation mécanique « protectrice ». Des séances de décubitus ventral de plus de 16 heures par jour pourraient améliorer le devenir de patients sévèrement hypoxémiques ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ en FiO_2 0,6) [146, 149]. Ces résultats seront peut-être confirmés par les études en cours.

Compte-tenu de son potentiel thérapeutique intéressant, il paraît néanmoins nécessaire de rechercher d'autres facteurs limitant l'efficacité du décubitus ventral, au risque sinon de le voir confiner à un « simple » traitement de l'hypoxémie [150]. Notre hypothèse est que les difficultés d'administrer la nutrition entérale constatées lors de la simple observation clinique quotidienne des patients en décubitus ventral pourraient être un de ces facteurs limitant. Cette hypothèse est confortée par une étude antérieure montrant le décubitus ventral comme un facteur de risque indépendant de résidu gastrique élevé [51]. En effet, les patients en décubitus ventral cumulent le plus souvent nombre des facteurs de risque d'intolérance à la nutrition entérale des patients de réanimation les plus graves : IGS élevé, sédation profonde,

traitement par amines vasoactives, déséquilibre glycémique [86]. Ils associent aussi des facteurs de risque propres qui augmentent le risque de reflux gastro-oesophagien et d'inhalation : augmentation des pressions intra-abdominales et position à plat strict sans proclive [151]. Le reflux gastro-oesophagien, fréquent chez les patients traités par ventilation mécanique, est attribué à une hypotonie œsophagienne et favorisé par la présence d'une sonde naso-gastrique, une pression intra-gastrique augmentée et l'absence de proclive [152-155].

En théorie, compte-tenu des effets décrits plus haut (ventilation pulmonaire plus homogène, ré-aération de zones pulmonaires collabées dans les zones dépendantes, meilleur drainage des sécrétions bronchiques), un bénéfice attendu de la mise en décubitus ventral pourrait être une réduction du risque infectieux nosocomial pulmonaire. Ceci n'a été observé que dans une seule étude dont ce n'était pas l'objectif principal et jamais dans les autres [143, 149]. Une intolérance importante à la nutrition entérale pourrait contrarier cet effet protecteur, mais aussi générer une sous-nutrition elle-même associée à un risque infectieux augmenté et une durée de ventilation mécanique prolongée [156, 157].

Néanmoins, aucune étude n'avait spécifiquement évalué la tolérance et la faisabilité de la nutrition entérale précoce chez les patients ventilés sur le ventre en référence à ceux restant sur le dos. L'objectif de ce travail était donc de vérifier l'hypothèse que les patients traités par ventilation mécanique en décubitus ventral sont à risque plus élevé d'intolérance de la nutrition entérale précoce et sont moins bien nourris que les patients sur le dos.

Résumé des caractéristiques de l'étude et principaux résultats

Il s'agissait d'une étude observationnelle prospective comparant deux groupes de patients intubés et traités par ventilation mécanique : l'un (n=34) où les patients étaient positionnés en décubitus ventral en raison d'une hypoxémie profonde ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ avec une $\text{FiO}_2 \geq 0,6$ et une $\text{PEP} \geq 10$), l'autre (n=37) où les patients ne nécessitaient pas de décubitus ventral et restaient sur le dos. Sur le dos, les patients étaient tous installés en position demi-assise ; lors des séances de décubitus ventral, les patients étaient à plat, sans inclinaison. Les caractéristiques démographiques des patients des deux groupes étaient comparables, en-dehors du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, plus bas chez les patients traités par décubitus ventral. 82% des patients en décubitus ventral étaient intolérants à la nutrition entérale précoce, contre 48% de ceux restés sur le dos. Ceux-ci avaient un volume gastrique résiduel moins important, régurgitaient moins et recevaient plus de nutrition entérale. 24% des patients traités sur dos ont développé une pneumopathie nosocomiale contre 35% de ceux retournés en décubitus ventral. Enfin, si l'on ne considérait que le groupe des patients traités par décubitus ventral, ceux-ci régurgitaient plus pendant les séances de décubitus ventral que lorsqu'ils étaient sur le dos.

Publication

“EARLY ENTERAL NUTRITION IN MECHANICALLY VENTILATED PATIENTS IN THE PRONE POSITION”

Article publié dans *Critical Care Medicine* (Crit Care Med 2004 ; 32 : 94-99).

Early enteral nutrition in mechanically ventilated patients in the prone position

Jean Reignier, MD; Nathalie Thenoz-Jost, MD; Maud Fiancette, MD; Eric Legendre, MD; Christine Lebert, MD; Frederic Bontemps, MD; Eva Clementi, MD; Laurent Martin-Lefevre, MD

Objective: To assess the tolerance of early enteral nutrition in critically ill patients receiving invasive mechanical ventilation in the prone position.

Design: Prospective, comparative study.

Setting: General intensive care unit in a university-affiliated hospital.

Patients: A total of 71 consecutive patients receiving invasive mechanical ventilation with early nasogastric enteral nutrition were studied for 5 days while being treated continuously in the supine position (supine position group, $n = 37$) or with intermittent prone positioning for severe hypoxemia (prone position group, $n = 34$).

Interventions: Inclusion occurred within 24 hrs of mechanical ventilation initiation. Daily 18-hr enteral nutrition via a 14F gastric tube was initiated. Prone position patients were turned every 6 hrs as long as $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ remained at <150 , with a FiO_2 of 0.6 and positive end-expiratory pressure of 10; the head was slightly elevated. When supine, patients in both groups were semirecumbent. Residual gastric volume was measured every 6 hrs, and enteral nutrition was discontinued if it exceeded 250 mL or vomiting occurred.

Measurements and Main Results: The groups were similar for

age, sex, Simplified Acute Physiology Score II, mortality, and risk factors for enteral nutrition intolerance. At baseline, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ was lower in prone position patients than in supine position patients (127 ± 55 vs. 228 ± 102 ; $p < .001$). As compared with supine position patients, prone position patients had significantly greater residual gastric volumes on days 1, 2, and 4 and experienced more vomiting episodes (median, 1 [interquartile range, 0–2] vs. 0 [interquartile range, 0–1]; $p < .05$). Enteral nutrition was stopped in 82% of prone position patients and 49% of supine position patients ($p < .01$) so that daily enteral nutrition volumes were lower with prone position patients. In the prone position group, vomiting occurred more frequently in the prone than in the supine position (relative risk, 2.5; 95% confidence interval, 1.5–4.0; $p < .001$).

Conclusion: In critically ill patients receiving invasive mechanical ventilation in the prone position, early enteral nutrition is poorly tolerated. Prokinetic agents or transpyloric feeding and semirecumbency should be considered to enhance gastric emptying and to prevent vomiting in patients receiving mechanical ventilation in the prone position. (Crit Care Med 2004; 32:94–99)

KEY WORDS: enteral nutrition; prone position; mechanical ventilation; gastric emptying; gastroparesis; esophageal reflux

The prone position and early enteral nutrition are being increasingly used in critically ill patients treated with invasive mechanical ventilation. Both have been demonstrated to provide major benefits and have been the focus of enthusiastic reports (1–3).

The prone position dramatically improves the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio in nearly 70% of severely hypoxemic patients receiving invasive mechanical ventilation (4–6). Moreover, the prone position has been shown to protect against ventilator-

induced lung injury (7). Although no effect on survival has been documented (8), many clinicians have included the prone position in their treatment armamentarium for acute hypoxemic patients treated with invasive mechanical ventilation.

Early enteral nutrition is a key component of the care of critically ill patients treated with invasive mechanical ventilation. Enteral nutrition has been shown to preserve the integrity of the gastrointestinal mucosa and to enhance immune function (9–11). Compared with delayed enteral nutrition, early enteral nutrition is associated with fewer infectious complications, better outcomes, and lower costs (12). These beneficial effects lead many clinicians to use early enteral nutrition in patients receiving invasive mechanical ventilation, even with the prone position. In our intensive care unit (ICU), patients turned in the prone position are fed enterally.

However, early enteral nutrition in the critically ill is often limited by gastroparesis (13), which impairs gastric emptying, thereby promoting gastroesophageal reflux and aspiration pneumonia (14). Gastroesophageal reflux is facilitated by an elevated gastric pressure and by the supine position without head elevation (15, 16). In patients receiving invasive mechanical ventilation in the supine position, semirecumbency has been associated with decreases in gastroesophageal reflux, gastric content aspiration, and ventilator-associated pneumonia (17). In the prone position, patients are usually placed flat on the bed, and the prone position has been associated with elevated intraabdominal pressure. These factors may increase the risk of gastroesophageal reflux, enteral nutrition intolerance, and ventilator-associated pneumonia. However, there are no published studies specifically designed to investigate early en-

From the Polyvalent Intensive Care Unit, District Hospital Center, La Roche-sur-Yon, France.

Address requests for reprints to: Jean Reignier, MD, Service de Réanimation polyvalente, Centre Hospitalier Départemental, 85025 La Roche-sur-Yon, France. E-mail: jean.reignier@chd-vendee.fr

Copyright © 2004 by Lippincott Williams & Wilkins

DOI: 10.1097/01.CCM.0000104208.23542.A8

teral nutrition safety in patients treated with the prone position.

We prospectively studied the tolerance of early enteral nutrition in patients with severe hypoxemia requiring invasive mechanical ventilation in the prone position and in patients receiving invasive mechanical ventilation in the supine position. The prone position was used in accordance with the invasive mechanical ventilation management protocol of our ICU. Tolerance of enteral nutrition was assessed by measuring residual gastric volume and by recording episodes of vomiting.

MATERIALS AND METHODS

Patients. The study was performed prospectively in the adult ICU of the La Roche-sur-Yon Hospital (France), during 12 consecutive months. All patients expected to require invasive mechanical ventilation, sedation, and early enteral nutrition via a nasogastric tube for >5 days were considered for inclusion in the study. Exclusion criteria were administration of prokinetic agents within 48 hrs before inclusion; bleeding from the stomach, bowel, or esophageal varices; facial trauma; a history of esophageal or gastric surgery; enteral nutrition via a jejunostomy or gastrostomy; and pregnancy.

Patients were included within 24 hrs of invasive mechanical ventilation initiation. They were divided into two groups according to the need for the prone position. The following characteristics were collected for each patient: age, sex, Simplified Acute Physiology Score II, outcome, diagnosis, underlying diseases, vital signs, medications, and laboratory values. During the 5-day study period, patient characteristics were recorded daily.

Management Protocol of Invasive Mechanical Ventilation. No changes were made to the written protocol used routinely in our unit. Patients were ventilated with a 6–8 mL/kg tidal volume. When required, positive end-expiratory pressure was applied. The levels of positive end-expiratory pressure and tidal volume were adjusted to maintain the inspiratory plateau pressure at <30 cm H₂O. The prone position was used when Pao₂/Fio₂ remained <150, with Fio₂ of 0.6 and positive end-expiratory pressure of 10. Patients treated with the prone position were turned every 6 hrs. When supine, patients in both groups were maintained in a semirecumbent position. In the prone position, the head of the patient was kept slightly elevated on a pillow.

Protocol of Early Enteral Nutrition. Enteral nutrition was given according to the written protocol used routinely in our unit. Nurses and physicians in charge of the patients were trained in the use of this enteral nutrition protocol. The enteral nutrition preparation (Isosource, Novartis, Revel, France)

was administered via a silicone 14-Fr nasogastric tube inserted by the nurse in charge of the patient. A chest radiograph obtained daily at the bedside was used to check that the tip of the tube was in the stomach. Enteral nutrition was initiated as soon as possible after the beginning of invasive mechanical ventilation; thus, in 31 of the 34 patients in the prone position group, enteral nutrition was instituted in the supine position before the first period of prone position. A peristaltic infusion pump injected the enteral nutrition preparation into the tube at a continuous rate from 6 pm to noon on the following day, except in patients treated with insulin, who were fed continuously. In the prone position group, the 6-hr block without enteral nutrition (noon to 6 pm) was randomly distributed throughout the prone and supine periods, according to the time of day at which the patients first met our ICU's criteria for turning in the prone position. The rate of enteral nutrition delivery was 30 mL/hr on the first day and was increased every day by 30 mL/hr until the fourth day. The goal was to administer 500 mL on the first day, 1000 mL on the second day, 1500 mL on the third day, and 2000 mL on the fourth and fifth days. Tolerance of enteral nutrition was assessed based on repeated residual gastric volume measurements and on records of vomiting episodes. Residual gastric volume was measured at 6-hr intervals (6 am, noon, 6 pm, and midnight) by aspirating the nasogastric tube with a 50-mL syringe. The aspirate was returned to the patient unless it exceeded 250 mL. Enteral nutrition was discontinued if the residual gastric volume exceeded 250 mL or the patient vomited. After discontinuation, prokinetic treatment (erythromycin, 250 mg intravenously, every 6 hrs) was instituted, and enteral nutrition was reintroduced 6 hrs later at the slower rate well tolerated before discontinuation. All patients received other treatments appropriate for their condition and were sedated with midazolam and fentanyl administered by continuous intravenous infusion. No antacids, histamine-2-receptor antagonists, or proton-pump inhibitors were given for stress ulcer prophylaxis.

Ventilator-Associated Pneumonia Diagnosis. Nosocomial pneumonia was diagnosed when the following criteria were present in combination: 1) new infiltrates on the chest radiograph; 2) peripheral leukocytosis (>10 000/mm³), leukopenia (4000/mm³), body temperature of ≥38.5°C or ≤35.5°C, or purulent tracheal aspirates; and 3) positive quantitative culture of a protected distal bronchial sample (cutoff point, ≥10³ colony-forming units/mL).

In this observational study, no changes were made to the protocols for enteral nutrition, invasive mechanical ventilation, and the prone position used routinely in our unit. Therefore, according to French law on biomedical research, neither ethics committee approval nor informed consent from the patients or relatives was required.

Statistical Analysis. Groups were compared by Student's *t*-test for continuous data and by the chi-square test for categorical variables. Demographic data are expressed as mean ± SEM. The Mann-Whitney test was used to compare the prone and supine position groups for median daily residual gastric volume values, median enteral nutrition volume values, and episodes of vomiting. Values were considered significant at *p* < .05.

RESULTS

Of the 71 consecutive patients enrolled in the study, 34 required the prone position and 37 were kept continuously in the semirecumbent supine position. In none of the patients was continuous supine position chosen because of exclusion criteria for the prone position. Patient characteristics are reported in Table 1. There were no differences between the two groups for age, sex ratio, Simplified Acute Physiology Score II, mortality rate, diagnoses, or risk factors for gastroparesis. Pao₂/Fio₂ measured at study inclusion was significantly lower in the prone position group than in the supine position group (127 ± 55 vs. 228 ± 102, *p* < .001). The time from invasive mechanical ventilation initiation to enteral nutrition initiation was 21 ± 27 hrs in the supine position group as compared with 27 ± 29 hrs in the prone position group (not significant). During the study period, residual gastric volume was measured 680 and 740 times in the prone and supine position groups, respectively.

Comparisons Between the Prone Position and Supine Position Groups. Compared with the supine position group, median daily residual gastric volume values were significantly higher in the prone position group on days 1, 2, and 4 (Table 2). Patients in the prone position group had more episodes of vomiting than did patients in the supine position group (median value, 1 [interquartile range, 0–2] vs. 0 [interquartile range, 0–1]; *p* < .05).

Enteral nutrition was discontinued during the study period in 28 prone position patients (82%) and 18 supine position patients (49%, *p* < .01). Enteral nutrition was discontinued 63 times in the prone position group as compared with 42 in the supine position group (median value/patient, 2 [interquartile range, 1–3] vs. 0 [interquartile range, 0–2]; *p* < .05). Reasons for discontinuing enteral nutrition were vomiting (39 and 27 times in the prone position and the supine position groups, respectively) and 6-hr residual

Table 1. Characteristics of the study patients

	Supine Position ^a (n = 37)	Prone Position ^a (n = 34)	p Value
Age, yrs	57 ± 15	59 ± 18	NS
Sex, male/female	26/11	25/9	NS
SAPS II	52 ± 14	52 ± 30	NS
PaO ₂ /FIO ₂ ratio (baseline)	228 ± 102	127 ± 55	<.001
Mortality rate, %	24	35	NS
Diagnoses at ICU admission, n			
Pneumonia	3	11	
Sepsis	9	5	
COPD	7	6	
Left heart failure	2	1	
Multiple injuries	7	5	
Head injury	3	0	
Neuromuscular disease	4	1	
Pancreatitis	1	1	
Acute metabolic disorder	1	4	
Risk factors for early enteral nutrition intolerance			
Glucose, ^b mmol/L	13 ± 3.8	13 ± 4.6	NS
Diabetes mellitus, n (%)	7 (19)	3 (9)	NS
Sedative agents, n	37	34	NS
Neuromuscular blockade, n	0	3 (9%)	NS
Vasopressor agents, n (%)	24 (65)	25 (71)	NS

NS, not significant; SAPS, Simplified Acute Physiology Score; ICU, intensive care unit; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

^aPatients in the supine position group were continuously supine, and those in the prone position group were turned every 6 hrs; ^bhighest blood glucose level recorded during enteral feeding.

Table 2. Residual gastric volumes

Day	Residual Gastric Volume, mL		p Value
	Supine Position n = 37	Prone Position n = 34	
1	10 (0–50)	30 (10–100)	.001
2	10 (0–53)	45 (4–152)	.001
3	10 (0–70)	20 (0–97)	NS
4	13 (0–50)	30 (5–148)	<.01
5	10 (0–70)	13 (0–100)	NS

NS, not significant.

Values are given as median (interquartile range).

Table 3. Volume of enteral feeding received daily

Day	Daily Volume of Enteral Feeding, mL		p Value
	Supine Position n = 37	Prone Position n = 34	
1	655 (572–700)	536 (425–650)	<.05
2	1010 (652–1143)	496 (169–656)	<.05
3	1125 (828–1500)	730 (538–1123)	<.05
4	1200 (1073–1500)	862 (635–1016)	<.05
5	1485 (1255–1837)	1150 (993–1200)	<.05

Values are given as median (interquartile range).

gastric volume of >250 mL (24 and 15 times in the prone position and the supine position groups, respectively).

Daily enteral nutrition volumes were lower in the prone position group than in the supine position group on each of the

five study days (Table 3). No significant difference in the ventilator-associated pneumonia rate was found between the two groups (24% in the supine position group vs. 35% in the prone position group; not significant).

Analysis of Vomiting in the Prone Position Group. In the prone position group, a total of 218 six-hour periods of prone position and 462 six-hour periods of supine position occurred during the 5-day study period. The total times in the prone and supine positions were 39 ± 16 and 82 ± 16 hrs (mean ± SD), respectively. During the 218 periods of the prone position, 30 episodes of vomiting occurred, as compared with 26 episodes during the 462 supine position periods (*p* < .001; relative risk, 2.5; 95% confidence interval, 1.5–4.0).

DISCUSSION

In this study of critically ill patients receiving invasive mechanical ventilation, we documented very poor tolerance of early enteral nutrition in patients treated with the prone position as compared with those remaining supine. In prone position patients, early enteral nutrition was associated with a higher rate of vomiting and higher residual gastric volume values. The result was underfeeding in prone position patients as compared with supine position patients.

The prone position has been found to noticeably improve oxygenation in critically ill patients receiving invasive mechanical ventilation in various clinical settings (4–6, 18–20). About 70% of severely hypoxemic patients turned in the prone position respond to this treatment, and dramatic improvements in PaO₂/FIO₂ have been reported. Moreover, clinical and experimental data suggest that the prone position may limit ventilator-induced lung injury (7, 21). Furthermore, the prone position has a very low cost and seems to be safe, with a low rate of complications (8, 18, 19). These considerations have led many clinicians to include the prone position in their management protocols for severe hypoxemia in patients receiving invasive mechanical ventilation. However, although the prone position benefits oxygenation and reduces ventilator-induced lung injury without causing additional adverse events, no major effect on mortality has been reported. Gattinoni et al. (8) found that the prone position reduced mortality only in the most severely ill patients. Thus, other factors seem to influence survival, and the prone position may require the combined use of a preventive strategy designed to reduce secondary lung injury, particularly those caused by

infections, which are associated with a poor prognosis (22).

Enteral nutrition has been shown to improve outcomes in critically ill patients receiving invasive mechanical ventilation. As compared with parenteral nutrition, enteral nutrition reduces morbidity, complications, and costs. Enteral nutrition is associated with increased gastrointestinal blood flow, improvements in gut mucosa and immune function, decreased risks of bacterial translocation from the intestinal lumen, and reduced rates of infection (23–30). Prospective randomized trials of early vs. delayed enteral nutrition in critically ill patients indicated that early enteral nutrition was associated with decreases in infectious complications, length of stay, and costs (12). These results led to the suggestion that early enteral nutrition may be a key component of the management of critically ill patients receiving invasive mechanical ventilation. In mechanically ventilated patients with severe hypoxemia, combined use of the prone position and early enteral nutrition may ensure that nutritional needs are met while reducing the risk of adverse events, such as pulmonary infections, and improving outcomes. However, to our knowledge, this has not been evaluated to date.

Many critically ill patients receiving invasive mechanical ventilation have impaired gastrointestinal motility, resulting in poor gastric emptying and poor tolerance of early enteral nutrition (31, 32). In clinical practice, tolerance to enteral nutrition is assessed based on repeated measurements of residual gastric volume and recording of vomiting episodes (33, 34). In our study, 49% of the patients in the supine position group were intolerant to early enteral nutrition. This result is consistent with previous studies (14, 34). Decreased gastric emptying often results in underfeeding and may increase the risk of gastroesophageal reflux and gastric content aspiration. Gastroesophageal reflux is common in critically ill patients treated with invasive mechanical ventilation. Gastroesophageal reflux is related to marked inhibition of esophageal motility and increases the risk of ventilator-associated pneumonia by promoting retrograde oropharyngeal colonization and aspiration (17, 35). Gastroesophageal reflux is facilitated by the presence of a nasogastric or nasojejunal tube, gastric pressure elevation, and the flat supine position (15–17, 36). Aspiration is more likely to occur in patients with alterations

in consciousness (14). Enteral nutrition intolerance has been associated with a higher rate of ventilator-associated pneumonia, longer ICU stay, and higher ICU mortality (14). Body position and enteral nutrition are independent risk factors for ventilator-associated pneumonia, especially when present in combination (17, 37).

In patients treated with invasive mechanical ventilation and the prone position, multiple risk factors are often present, including the flat supine position, abdominal pressure elevation, consciousness impairment by sedative drugs, a feeding tube, and altered esogastric motility. In our study, as compared with patients treated with invasive mechanical ventilation in the continuous semirecumbent supine position, patients treated with invasive mechanical ventilation and intermittent prone position had poorer tolerance of early enteral nutrition, as assessed by repeated residual gastric volume measurements and frequency of vomiting. In the prone position group, vomiting was more likely to occur in the prone than in the supine position. As a result, enteral nutrition volumes were considerably lower in the prone position patients. Furthermore, the prone position was associated with a trend toward a higher rate of ventilator-associated pneumonia that would perhaps have been significant had the study been powered to assess this criterion. Thus, our findings indicate a need for developing preventive strategies aimed at improving the tolerance of early enteral nutrition in patients receiving invasive mechanical ventilation in the prone position. In patients treated with invasive mechanical ventilation in the supine position, measures such as transpyloric feeding, prokinetic agents, and semirecumbency have been studied with the goal of improving tolerance of early enteral nutrition and reducing aspiration and ventilator-associated pneumonia. Our data show that these measures should be considered also in patients treated in the prone position.

As compared with gastric feeding, nasojejunal feeding has been associated with a reduction in residual gastric volume (38). However, transpyloric feeding tube placement is frequently difficult, requires endoscopy, and is time consuming. Gastrokinetic agents such as erythromycin or metoclopramide have been shown to improve gastric emptying in critically ill patients intolerant to enteral nutrition (39). Studies showed that gas-

tric feeding with erythromycin was equivalent to transpyloric feeding in terms of aspiration events, nutritional index improvements, and length of stay (40). In our institution, use of erythromycin is approved to treat gastroparesis in patients with diabetes mellitus or chronic renal insufficiency and in critically ill patients intolerant to enteral feeding. Prophylactic administration of erythromycin has been associated with improved tolerance of early enteral nutrition in a heterogeneous population of patients receiving invasive mechanical ventilation (33). Our study objective was to assess the tolerance of enteral nutrition in mechanically ventilated patients turned intermittently in the prone position as compared with patients remaining supine. Given the high rate of intolerance to enteral nutrition in the patients in the prone position in the present study, and in view of previous evidence that prophylactic erythromycin is beneficial in critically ill mechanically ventilated patients in the supine position (33), we believe that a preventive strategy including prophylactic erythromycin treatment deserves to be evaluated in mechanically ventilated patients in the prone position. However, no beneficial effects of prokinetic agents or transpyloric feeding on aspiration events or ventilator-associated pneumonia prevalence have been found (41–43).

The flat supine position was an independent risk factor for ventilator-associated pneumonia (37) and increased the risk of aspiration in scintigraphy studies (15, 16). In randomized trials, as compared with the flat supine position, the semirecumbent supine position was associated with decreases in gastroesophageal reflux, aspiration, and ventilator-associated pneumonia in patients receiving invasive mechanical ventilation and enteral nutrition through a nasogastric tube (15–17). Semirecumbency is a low-cost and easy-to-apply measure for preventing aspiration and reducing the risk of nosocomial pneumonia. Semirecumbency has been recommended as a key factor in pneumonia prevention in patients receiving invasive mechanical ventilation (44). In published studies of the prone position, patients turned in the prone position were placed flat on the bed (4–8, 18–20). This was the case in our study, although semirecumbency was used in both groups for the supine position. However, the head of the patient was kept slightly elevated on a pillow during prone position periods. The higher rate of re-

In severely hypoxemic patients receiving invasive mechanical ventilation with the prone position, early enteral nutrition is poorly tolerated and is associated with a higher rate of vomiting.

gurgitation in the prone position as compared with the supine position in our study suggests a need for maintaining a head-up position of the bed. The effect of this position deserves to be tested.

Our study has several methodologic limitations. First, the absence of randomization and blinding may have introduced bias. Our study followed a prospective observational design in which our usual protocols for enteral nutrition, prone position, and invasive mechanical ventilation were followed. The decision to use the prone position was based on the $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$. At baseline, the only difference between the two groups was for the $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$, which has not been reported to be an independent risk factor for enteral nutrition intolerance (14). Moreover, data collectors and patients cannot be blinded to the prone position. Second, gastric emptying and gastroesophageal reflux were assessed by repeated residual gastric volume measurements and recording of vomiting episodes. These methods may underestimate gastric emptying alterations and esophageal reflux. However, other techniques such as the acetaminophen absorption test or scintigraphy are not relevant to everyday clinical practice. Furthermore, our enteral nutrition protocol is consistent with previous studies and recommendations for clinical practice (33), and the ICU nurses and physicians were trained in the use of this protocol. Therefore, we are confident that our findings cannot be attributed to variability in enteral nutrition management or patient positioning across nurses or physicians and that, although hypoxemia was more severe in the prone position patients, it is highly likely that the flat prone position was a major determinant

of the higher rate of enteral nutrition intolerance observed in our study.

CONCLUSION

In severely hypoxemic patients receiving invasive mechanical ventilation with the prone position, early enteral nutrition is poorly tolerated and is associated with a higher rate of vomiting. Our results highlight the need for developing strategies designed to prevent regurgitation and enteral nutrition intolerance. Prophylactic treatment with prokinetic agents such as erythromycin and a head-up position of the bed are good candidates for such strategies. These measures might reduce the prevalence of ventilator-associated pneumonia and, therefore, the mortality rate in invasive mechanical ventilation patients treated with the prone position. Further investigations are warranted to test this hypothesis.

REFERENCES

1. Tobin A, Kelly W: Prone ventilation: It's time. *Anaesth Intensive Care* 1999; 27:194-201
2. Albert RK: For every thing (turn... turn... turn...). *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:393-394
3. Popovich MJ: It's alimentary: Early enteral nutrition is better. *Crit Care Med* 2001; 29:2387-2388
4. Mure M, Martling CR, Lindahl SG: Dramatic effect on oxygenation in patients with severe acute lung insufficiency treated in the prone position. *Crit Care Med* 1997; 25:1539-1544
5. Chatte G, Sab JM, Dubois JM, et al: Prone position in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:473-478
6. Joliet P, Bulpa P, Chevrolet JC: Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998; 26:1977-1985
7. Beuret P, Carton MJ, Nouridine K, et al: Prone position as prevention of lung injury in comatose patients: A prospective, randomized, controlled study. *Intensive Care Med* 2002; 28:564-569
8. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti G, et al: Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345:568-573
9. Hadfield RJ, Sinclair DJ, Houldsworth PE, et al: Effects of enteral and parenteral nutrition on gut mucosal permeability in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1545-1548
10. Li J, Kudsk KA, Gocinski B, et al: Effects of parenteral and enteral nutrition on gut-associated lymphoid tissue. *J Trauma* 1995; 39:44-52
11. Gianotti L, Alexander JW, Nelson JL, et al: The role of early enteral feeding and acute starvation on postburn bacterial translocation and host defense: Prospective randomized trials. *Crit Care Med* 1994; 22:265-272
12. Marik PE, Zaloga GP: Early enteral nutrition in acutely ill patients: A systematic review. *Crit Care Med* 2001; 29:2264-2270
13. Heyland DK, Cook DJ, Winder B, et al: Enteral nutrition in the critically ill patient: A prospective survey. *Crit Care Med* 1995; 23:1055-1060
14. Mentec H, Dupont H, Bochetti M, et al: Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: Frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med* 2001; 29:1955-1961
15. Torres A, Serra-Batlles J, Ros E, et al: Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: The effect of body position. *Ann Intern Med* 1992; 116:540-543
16. Orozco-Levi M, Torres A, Ferrer M, et al: Semirecumbent position protects from pulmonary aspiration but not completely from gastroesophageal reflux in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1387-1390
17. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, et al: Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: A randomized trial. *Lancet* 1999; 354:1851-1858
18. Voggenger G, Neudeck F, Aufmkolk M, et al: Intermittent prone positioning in the treatment of severe and moderate post-traumatic lung injury. *Crit Care Med* 1999; 27:2375-2382
19. Pelosi P, Tubiolo D, Mascheroni D, et al: Effect of prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:387-393
20. Blanch L, Mancebo J, Perez M et al: Short-term effects of prone position in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1997; 23:1033-1039
21. Broccard A, Shapiro RS, Schmitz LL, et al: Prone positioning attenuates and redistributes ventilator-induced lung injury in dogs. *Crit Care Med* 2000; 28:295-303
22. Dalton HJ: There and back again: Does prone positioning have any value in respiratory failure? *Crit Care Med* 2002; 30:1658-1659
23. Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, et al: Enteral versus parenteral feeding. *Ann Surg* 1992; 215:503-513
24. Bortenschlager L, Roberts PR, Black KW, et al: Enteral feeding minimizes liver injury during hemorrhagic shock. *Shock* 1994; 2:351-354
25. Heyland DK, Cook DJ: Enteral nutrition in the critically ill patient: A critical review of the evidence. *Intensive Care Med* 1993; 19:435-442
26. Beier-Holgersen R, Boesby S: Influence of

- postoperative enteral nutrition on postsurgical infections. *Gut* 1996; 39:833–835
27. Braga M, Gianotti L, Vignali A, et al: Artificial nutrition after major abdominal surgery: Impact of route of administration and composition of the diet. *Crit Care Med* 1998; 26: 24–30
 28. Windsor AC, Kanwar S, Li AG, et al: Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42:431–435
 29. Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ, et al: Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications: The result of meta-analysis. *Ann Surg* 1992; 216:172–183
 30. Wicks C, Somasundaram S, Bjarnason I, et al: Comparison of enteral feeding and total parenteral nutrition after liver transplantation. *Lancet* 1994; 344:837–840
 31. Montejo JC: Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: A multicenter study. *Crit Care Med* 1999; 27:1447–1453
 32. McClave SA, Sexton LK, Spain DA, et al: Enteral tube feeding in the intensive care unit: Factors impeding adequate delivery. *Crit Care Med* 1999; 27:1252–1256
 33. Reignier J, Bensaid S, Perrin-Gachadoat D, et al: Erythromycin and early enteral nutrition in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2002; 30:1237–1241
 34. Tisherman SA, Marik PE, Ochoa J et al: Promoting enteral feeding 101. *Crit Care Med* 2002; 30:1653–1654
 35. Kölbels CB, Rippel K, Klar H et al: Esophageal motility disorders in critically ill patients: A 24-hour manometric study. *Intensive Care Med* 2000; 26:1421–1427
 36. Dotson RG, Robinson RG, Pingleton SK: Gastroesophageal reflux with nasogastric tube: Effect of nasogastric tube size. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1659–1662
 37. Kollef MH: Ventilator-associated pneumonia: A multivariate analysis. *JAMA* 1993; 270: 1965–1970
 38. Davies AR, Froome PRA, French CJ, et al: Randomized comparison of nasojejunal and nasogastric feeding in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30:586–590
 39. Booth CM, Heyland DK, Paterson WG: Gastrointestinal promotility drugs in the critical care settings: A systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002; 30:1429–1435
 40. Boivin MA, Levy H: Gastric feeding with erythromycin is equivalent to transpyloric feeding in the critically ill. *Crit Care Med* 2001; 29:1916–1919
 41. Kearns PJ, Chin D, Mueller L, et al: The incidence of ventilator-associated pneumonia and success in nutrient delivery with gastric versus small intestinal feeding: A randomized clinical trial. *Crit Care Med* 2000; 28:1742–1746
 42. Neumann DA, DeLegge MH: Gastric versus small-bowel tube feeding in the intensive care unit: A prospective comparison of efficacy. *Crit Care Med* 2002; 30:1436–1438
 43. Esparza J, Boivin MA, Harsthorpe MF, et al: Equal aspiration rates in gastrically and transpylorically fed critically ill patients. *Intensive Care Med* 2001; 27:660–664
 44. Cook DJ, Meade MO, Hand LE, et al: Toward understanding evidence uptake: Semirecumbency for pneumonia prevention. *Crit Care Med* 2002; 30:1472–1477

Discussion

Dans cette étude, nous avons inclus des patients graves, profondément hypoxémiques, conformément à notre protocole de service dont les critères de traitement par décubitus ventral sont un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ restant inférieur à 150, avec une FiO_2 et une PEP au moins égales à 60 et 10 respectivement, le volume courant étant compris entre 6 et 8 ml/kg de poids idéal théorique et la pression de plateau inspiratoire strictement inférieure à 30. Ce traitement était instauré le plus tôt possible dans l'évolution de la maladie pulmonaire et administré 12 heures par jour [146]. Les patients inclus dans notre étude étaient donc plus graves que ceux inclus dans les études italiennes ou françaises mais plus conformes au profil de patients pouvant théoriquement bénéficier du décubitus ventral [149]. Selon les données actuellement disponibles, l'hypoxémie sévère reste en effet actuellement la seule indication de ce traitement. Et nos critères sont très proches de ceux de l'étude espagnole avortée mais publiée récemment et à ceux de l'étude française en cours de réalisation [158]. Par ailleurs, les patients étaient aussi installés en décubitus ventral selon l'usage courant : à plat, sans billot dégageant l'abdomen, avec des changements réguliers des appuis au niveau du visage pour limiter les troubles trophiques [143, 144, 151]. De même, le protocole d'administration de la nutrition entérale précoce était conforme aux recommandations : instauration le plus précocement possible après l'admission en réanimation, surveillance régulière de la survenue d'une intolérance digestive par contrôles réguliers du volume gastrique résiduel, utilisation d'un prokinétique en cas d'intolérance avérée (régurgitation) ou potentielle (résidu gastrique élevée) [1-3]. Notre travail confirme l'hypothèse que, chez ces patients, le décubitus ventral tel qu'il est habituellement pratiqué, est associé à une très médiocre tolérance à la nutrition entérale précoce. Les patients traités en décubitus ventral ont un volume gastrique résiduel plus important, vomissent plus, et reçoivent moins de nutrition entérale que les patients traités

sur le dos. Ils sont aussi plus nombreux à développer une pneumopathie nosocomiale, mais, en raison de l'effectif trop faible, la différence observée entre les deux groupes n'était pas significative.

Cette étude a des limites méthodologiques (absence randomisation, évaluation de la tolérance digestive par des variables purement cliniques moins fiables que des tests pharmacocinétiques) qui sont discutées dans l'article. Elle présente aussi des caractéristiques qui limitent sa portée. En premier, si elle atteste bien d'un haut niveau d'intolérance et conséquemment d'un moindre volume de nutrition entérale administré chaque jour chez les patients en décubitus ventral, cette étude ne permet pas directement de conclure quant à l'impact d'un si haut niveau d'intolérance sur la survenue d'un éventuel état de sous-nutrition. Les conséquences théoriques d'une sous-nutrition sont un risque accru d'infection nosocomiale, notamment sanguine, et une fonte musculaire responsable de retards de sevrage de la ventilation mécanique ou d'escarres [76, 156, 157, 159]. Ces éléments n'ont pas été étudiés dans notre étude. Néanmoins, les très bas volumes de nutrition reçus par les patients traités en décubitus ventral dans notre étude attestent à l'évidence d'une sous-nutrition et font fortement suspecter ses conséquences pour les patients. En second, notre travail ne permet pas de conclure quant à l'impact de cette intolérance et d'un nombre si important de régurgitations sur le risque de pneumopathie nosocomiale chez les patients en décubitus ventral. Nos résultats semblent indiquer un taux de pneumopathie nosocomiale plus élevé dans le groupe des patients positionnés en décubitus ventral, mais, on l'a vu, la puissance insuffisante de l'étude ne permet pas de conclure sur ce point. Ce résultat serait en contradiction avec ce que l'on attend des bénéfices théoriques du décubitus ventral (meilleur drainage des sécrétions trachéo-bronchiques, ventilation pulmonaire plus homogène). Il serait aussi en contradiction avec les résultats de l'étude française montrant que le risque de pneumopathie nosocomiale était moindre chez les patients en décubitus ventral que chez ceux

restés sur le dos [143]. Néanmoins, la pratique de la nutrition entérale n'était pas rapportée dans cette étude. De plus, la recommandation publiée en 2002 d'arrêter la nutrition et même d'aspirer le contenu gastrique avant de retourner les patients décubitus ventral était probablement appliquée par de nombreuses équipes méfiantes des inconvénients supposés ou avérés du décubitus ventral [151, 160]. Cependant, les fréquences nettement supérieures d'intolérance à la nutrition entérale et de régurgitations chez les patients en décubitus ventral par rapport à ceux restés sur le dos dans notre étude rendent légitime la suspicion d'un risque accru de pneumopathie nosocomiale, au moins dans le cadre de gestion de la nutrition entérale précoce et du décubitus ventral défini dans notre travail. Ceci est peut-être à relativiser à la lumière d'études récentes montrant que le lien entre régurgitation de solution de nutrition entérale et risque de pneumopathie serait beaucoup plus ténu que le montrait les études antérieures [161]. Ce point sera discuté dans le chapitre concernant le quatrième et dernier travail.

Malgré ces réserves, il est possible de considérer que ce travail a permis de caractériser une population à risque particulièrement élevé d'intolérance à la nutrition entérale et fait envisager la nécessité de corriger cette situation dans le but de limiter notamment les risques de dénutrition et peut-être de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique.

PROCEDURES PREVENTIVES, DELIVRANCE DE LA NUTRITION ENTERALE PRECOCE ET RISQUE INFECTIEUX NOSOCOMIAL PULMONAIRE CHEZ LE PATIENT EN DECUBITUS VENTRAL

Introduction

Compte-tenu des résultats de l'étude précédente, ciblant les patients traités par décubitus ventral comme une population particulièrement à risque d'intolérance à la nutrition entérale précoce et de dénutrition, il est apparu indispensable d'envisager des mesures correctrices. Non seulement dans un premier temps pour mieux administrer un traitement réputé essentiel, chez des patients graves, la nutrition entérale, mais aussi dans le but d'améliorer la pratique d'ensemble du décubitus ventral pour tenter de répondre à l'objectif d'améliorer le pronostic vital des patients, au-delà des bénéfices sur l'oxygénation [150]. La méthode adoptée fut donc de mettre en place un protocole spécifique visant à améliorer la délivrance de la nutrition entérale précoce chez ces patients et d'évaluer l'efficacité de ce protocole. Des travaux antérieurs ont montré que l'élaboration et la mise en œuvre de protocoles spécifiques permettaient d'améliorer la délivrance de la nutrition entérale en réanimation [162-166]. Compte-tenu de la faiblesse des volumes administrés au quotidien et du risque de dénutrition associée, l'objectif était d'administrer plus de nutrition tout en contrôlant le risque d'intolérance digestive, de régurgitations et, en conséquence, de pneumopathies nosocomiales. Pour mémoire, le protocole de nutrition entérale précoce appliqué à tous les patients traités par ventilation mécanique dans le service prévoyait une instauration aussi précoce que possible de la nutrition entérale après l'intubation (au maximum 48 heures après), un débit augmenté progressivement de 30 ml/h chaque jour pour atteindre un objectif de 2000 ml à partir du 4^{ème} jour, une surveillance régulière de la survenue de vomissements et du volume gastrique résiduel. L'intolérance digestive était définie par la survenue de

vomissements ou la mesure d'un résidu gastrique supérieur à 250 ml. En cas d'intolérance, la nutrition était interrompue pendant 6 heures, puis reprise au débit inférieur sous couverture d'un traitement prokinétique par érythromycine. Lorsqu'ils étaient couchés sur le dos, tous les patients étaient en position demi-assise (30 à 45° contrôlé par un dispositif incorporé aux lits) et à plat sans inclinaison lorsqu'ils étaient tournés sur le ventre. Pour atteindre les objectifs cités plus haut, le protocole a été modifié, comportant trois mesures dont deux dédiées aux patients en décubitus ventral: l'instauration de la nutrition entérale était plus « agressive » caractérisée par une augmentation plus rapide des débits ; le traitement prokinétique était administré de façon préventive dès la première mise en décubitus ventral ; et les patients étaient positionnés en proclive de 25° pendant les séances de décubitus ventral. Pour vérifier que ce protocole modifié permettait d'améliorer l'administration de la nutrition entérale chez ces patients sévèrement hypoxémiques traités par ventilation mécanique en décubitus ventral, nous avons réalisé une étude d'impact de type avant/après comparant deux groupes de patients, l'un avant la mise en place du protocole modifié, l'autre après celle-ci.

L'instauration « agressive » de la nutrition entérale consistait à augmenter son débit beaucoup plus rapidement, de 25 ml/h toutes les 6 heures au lieu de toutes les 24 heures et à ne pas l'interrompre en présence de signes d'intolérances mais à la ramener au débit antérieurement bien toléré. Avant notre étude, aucun travail ne s'était intéressé au débit d'administration de la nutrition entérale précoce et ce point n'est pas abordé dans les recommandations [2, 3]. Par contre, d'autres travaux montraient aussi que les patients mettaient généralement plusieurs jours à atteindre les objectifs nutritionnels et il était suggéré que ce délai pouvait poser problème en générant une sous-nutrition. Notre objectif était donc d'atteindre de façon très rapidement progressive (en 24 heures), le débit permettant de délivrer le volume quotidien nécessaire à la grande majorité des patients. Une étude récente

vient de montrer qu'il est même probablement possible de débiter d'emblée au débit maximum requis [55].

L'administration d'un prokinétique, ici l'érythromycine, à titre préventif de l'intolérance de la nutrition entérale précoce était aussi une approche originale, jamais rapportée dans une étude de pratiques ni dans les recommandations. Nous avons vu que notre premier travail avait permis de démontrer l'efficacité de l'érythromycine administré à titre prophylactique pour améliorer la tolérance à la nutrition entérale précoce d'une population non sélectionnée de patients traités par ventilation mécanique. L'inconvénient d'administrer un traitement médicamenteux préventif à un grand nombre de patients dont beaucoup n'en bénéficieraient pas tombait ici devant la très grande fréquence de l'intolérance à la nutrition entérale précoce chez les patients traités par décubitus ventral.

L'application d'une position proclive n'a, à notre connaissance, jamais été proposée chez les patients en décubitus ventral. Or, on l'a vu précédemment, ceux-ci sont susceptibles d'associer la plupart des facteurs favorisant reflux gastro-œsophagiens et régurgitations : surpression abdominale, hypotonie œsophagienne associée à un reflux majoré par la présence de la sonde gastrique, sédation profonde abolissant la protection du carrefour pharyngo-laryngé, IGSII élevé, hyperglycémie, traitement par amines vasoactives [86, 151-155]. Ils sont par ailleurs habituellement positionnés à plat sans proclive, position qui chez les patients traités par ventilation mécanique sur le dos a été démontrée comme facteur de risque indépendant de pneumopathie nosocomiale [167]. Des études antérieures expérimentales ou cliniques ont par ailleurs montré que l'installation à 45° de patients traités par ventilation mécanique en décubitus dorsal limitait incomplètement le reflux gastro-œsophagien, mais permettait de réduire la fréquence des inhalations de contenu gastrique et surtout des pneumopathies nosocomiales [153-155]. Cette pratique efficace, mais aussi peu coûteuse et sans risque ajouté notable pour les patients pouvait donc s'avérer très pertinente chez les

patients positionnés en décubitus ventral. Notre travail était le premier à proposer une utilisation systématique du proclive chez ces patients. Une analyse préliminaire sur nos premiers patients mis en proclive sur le ventre avait permis de vérifier que le décubitus ventral en proclive corrigeait aussi bien l'hypoxémie que le décubitus ventral sans inclinaison et ne s'accompagnait pas d'altération hémodynamique [168].

Résumé des caractéristiques de l'étude et principaux résultats

Il s'agit d'une étude prospective de type avant/après comparant deux groupes de patients inclus lors de 2 périodes successives d'un an et demi chacune. Pour être inclus les patients devaient être nourris par sonde nasogastrique dans les 48 heures suivant leur intubation et être traités par décubitus ventral à un moment ou à un autre pendant les 5 jours de l'étude. 34 patients ont été inclus avant et 38 après la mise en place du protocole modifié de nutrition entérale précoce. Après la modification de protocole, les patients ont reçu plus de soluté de nutrition entérale, sans que leur volume résiduel gastrique augmente, sans vomir plus et sans faire plus de pneumopathie nosocomiale. La position proclive n'altérait pas les performances du décubitus ventral pour améliorer l'oxygénation des patients et n'entraînait pas de variation hémodynamique notable.

Publication

**“BEFORE–AFTER STUDY OF A STANDARDIZED ICU PROTOCOL FOR EARLY
ENTERAL FEEDING IN PATIENTS TURNED IN THE PRONE POSITION”**

Article soumis pour publication

**Before–After Study of a Standardized ICU Protocol for Early Enteral Feeding in
Patients Turned in the Prone Position**

Jean Reignier^{1*} MD, Jerome Dimet² PharmD, Laurent Martin-Lefevre¹ MD, Frederic Bontemps¹ MD, Maud Fiancette¹ MD, Eva Clementi¹ MD, Christine Lebert¹ MD, Benoit Renard¹ MD

¹Medical-Surgical Intensive Care Unit, District Hospital Center, La Roche-sur-Yon, France

² Clinical Research Unit, District Hospital Center, La Roche-sur-Yon, France

* INSERM unit EA 3826 “Clinical and Experimental Treatments for Infections”, University of Medicine, Nantes, FRANCE

Send all correspondence to: Jean Reignier MD, Service de Réanimation polyvalente, Centre Hospitalier Departemental, 85025 La Roche-sur-Yon, France
E-mail: jean.reignier@chd-vendee.fr

Abstract

Objective: To evaluate an intervention for improving the delivery of early enteral nutrition (EN) in patients receiving invasive mechanical ventilation with prone positioning.

Design: Before-after 5-day study with prospective data collection.

Methods: Consecutive patients receiving mechanical ventilation in prone position ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ with $\text{FiO}_2 = 0.6$ and $\text{PEP} = 10$) and EN were included within 48 hours after intubation.

Patients were semi-recumbent when supine. Intolerance to EN was defined as residual gastric volume greater than 250 ml/6 h or vomiting. In the before group ($n = 34$), the EN rate was increased every 24 h from 500 to 2000 ml/24 h; patients were flat when prone and received erythromycin (250 mg IV/6 h) to treat intolerance. In the intervention group ($n = 38$), the EN rate was increased every 6 hours from 25 to 85 ml/h, 25° head elevation was used in the prone position, and prophylactic erythromycin was started at the first turn.

Results: Groups were similar for demographic characteristics. Compared to the before group, larger feeding volumes were recorded in the intervention group (median, 774 ml [IQR 513-925] vs. 1170 ml [IQR 736-1417]; $P < 0.001$) without increases in residual gastric volume, vomiting, or ventilation-associated pneumonia. Head elevation in the prone position was not associated with detrimental effects on oxygenation or hemodynamics.

Conclusion: An intervention including prone positioning with 25° elevation, an increased target rate of EN, and prophylactic erythromycin improved EN delivery without increasing rates of vomiting or nosocomial pneumonia.

KEY WORDS: prone position; nosocomial pneumonia; enteral nutrition; mechanical ventilation; gastric emptying; esophageal reflux.

Introduction

Compared to intravenous nutrition, enteral nutrition (EN) of critically ill patients is associated with improvements in gut mucosa integrity, immune function, and glycemic control; fewer infections; and lower costs of management [1-4]. Moreover, starting EN within 24 to 48 hours of the onset of critical illness is associated with a higher calorie intake, lower infection rates, shorter length of stay, and increased survival, compared to delayed EN [5-7]. However, many critically ill patients experience poor tolerance of early EN because of impaired gastric motility with delayed gastric emptying. The resulting high residual gastric volumes increase the risk of gastroesophageal reflux, vomiting, aspiration, and ventilation-associated pneumonia [8-11].

Prone positioning is inexpensive; easy to perform; and associated with improved oxygenation and drainage of bronchial secretions, decreased ventilation-induced lung injury, and increased survival in patients with Pa/FiO₂ ratios below 150 [12-17]. However, patients turned in the prone position may be at increased risk for intolerance to EN [11]. In a previous study, we showed that patients turned in the prone position had larger residual gastric volumes, more vomiting, and lower daily volumes of EN, compared to patients who were left supine [18]. However, to our knowledge, current guidelines about feeding of ICU patients fail to consider the potential specific problems raised by prone positioning [19, 20].

In our ICU, we implemented a specific protocol for the early EN of patients receiving mechanical ventilation with prone positioning. The aim was to improve EN delivery by increasing the target feeding rate, without increasing the residual gastric volume, vomiting, or aspiration-induced pneumonia. To assess the effects of our protocol, we designed a prospective before-after study.

Materials and methods

Setting and Patients

This study was performed in our medical-surgical ICU. A working group including ICU nurses and physicians studied means of improving EN delivery in patients receiving invasive mechanical ventilation. To this end, patient characteristics, EN variables, and patient outcomes recorded daily at the bedside were entered prospectively into a database. The working group showed that patients managed with prone positioning had higher rates of intolerance to EN, compared to patients left supine [18]. Therefore, the group designed a protocol for EN in patients receiving mechanical ventilation with prone positioning, based on published recommendations and a review of the literature on EN in ICU patients [19]. In July 2004, this protocol became the standard of care in our ICU for patients receiving mechanical ventilation with prone positioning. To assess the effects of the protocol, a before-after study was conducted. Consecutive patients treated between January 2003 and June 2004 were compared to consecutive patients treated between July 2004 and December 2005.

Inclusion/Exclusion criteria

Patients were eligible if they received invasive mechanical ventilation, EN via a nasogastric tube started within 48 hours after initiation of invasive mechanical ventilation, and prone positioning during the first 5 days of EN. Exclusion criteria were a history of esophageal or gastric surgery; bleeding from the esophagus, stomach or bowel; administration of prokinetic agents within 48 hours before starting EN; EN via a jejunostomy or gastrostomy; acute pancreatitis; and pregnancy.

Endotracheal ventilation protocol

Severely hypoxemic patients were treated with endotracheal mechanical ventilation and prone positioning according to the written protocol used routinely in our unit. Tidal volume was set at 6-8 ml/kg and positive end-expiratory pressure (PEEP) was used if needed when

required. Tidal volume and PEEP were adjusted to keep the inspiratory plateau pressure under 30 cm H₂O. Prone positioning was started if PaO₂/FiO₂ remained <150 with FiO₂=0.6 and PEEP=10. Patients were turned every 6 hours.

Early enteral nutrition

The EN preparation (Isosource®, Novartis, Revel, France) was administered via a silicone 14-F nasogastric tube. A chest radiograph was used to check that the tip of the tube was in the stomach. EN was initiated as soon as possible after the beginning of endotracheal mechanical ventilation. A peristaltic infusion pump injected the EN preparation into the tube at a continuous rate. Tolerance of EN was assessed by measuring the residual gastric volume and by recording vomiting episodes. Residual gastric volume was measured at 6-hour intervals (6 A.M., noon, 6 P.M., and midnight) by aspirating the nasogastric tube with a 50-ml syringe. The aspirate was returned to the patient unless it exceeded 250 ml. When supine, patients were in the semi-recumbent position. ***Control phase*** During the control (before) phase, the protocol for EN was the same in patients left supine and in those turned in the prone position. EN was administered at a continuous rate for 18 hours/day (from 6 P.M. to noon on the following day). The delivery rate was 30 ml/hour on the first day and was increased every day by 30 ml/hour until the fourth day. The goal was to administer 500 ml on the first day, 1000 ml on the second day, 1500 ml on the third day, and 2000 ml on the fourth and fifth days. EN was discontinued if the residual gastric volume exceeded 250 ml or the patient vomited. After discontinuation, prokinetic treatment (erythromycin, 250 mg IV every 6 hours) was started, and EN was reintroduced 6 hours later at the slower rate that was well tolerated before discontinuation. An electrical adjustable bed with an angle indicator was used (TotalCare®, Hill-Rom, Batesville, IN). In the prone position, the bed was horizontal.

Intervention phase

EN was given with the following differences compared to the control group: 1) nutrition was delivered continuously over the 24-hour cycle, starting at 25 ml/h and increasing by 25 ml/h every 6 h up to 85 ml/h; 2) erythromycin (250 mg IV every 6 hours) was given routinely starting at the first turn in the prone position, until 6 hours after the last turn back to the supine position; 3) in the event of intolerance (residual gastric volume >250 ml or vomiting), the delivery rate was decreased to the previously well tolerated rate, and if no further evidence of intolerance occurred over the next 6 h the rate was again increased by 25 ml/h; 4) in the prone position, the entire bed was tilted to ensure 25° of head elevation.

All patients in both groups received other treatments appropriate for their condition and were sedated with midazolam and fentanyl administered by continuous intravenous infusion. No antacids, H2-antagonists, or proton-pump inhibitors were given for stress ulcer prophylaxis.

Diagnosis of ventilator-associated pneumonia

Ventilator-associated pneumonia was diagnosed when the following criteria were present in combination: 1) new infiltrates on the chest radiograph; 2) peripheral leukocytosis ($>10\,000/\text{mm}^3$), or leukopenia ($4000/\text{mm}^3$), or body temperature ≥ 38.5 or ≤ 35.5 , or purulent tracheal aspirates; and 3) positive ($\geq 10^3$ cfu/ml) quantitative culture of a protected distal bronchial sample.

In this observational study, the protocols for EN, invasive mechanical ventilation, and prone positioning were those used routinely in our unit. Therefore, according to French law on biomedical research, informed consent from the patients or relatives was not required. Our local ethics committee approved the study.

Statistical analysis

Groups were compared using Student's *t*-test for continuous data and the chi-square test for categorical variables. Demographic data were expressed as means $\pm$ SD. The Mann-

Whitney test was used to compare groups regarding median daily residual gastric volume, median EN volume, and median erythromycin dose. *P* values smaller than 0.05 were considered significant.

Results

34 patients during the control period and 38 during the intervention period met inclusion/exclusion criteria. Their main characteristics did not differ between the two groups (Table 1). Neither were differences found regarding mean duration of mechanical ventilation (18 ± 13 vs. 18 ± 20 days, respectively; $P=0.91$), mean ICU length of stay (20 ± 13 vs. 23 ± 13 days, respectively; $P=0.56$), or mean hospital length of stay (28 ± 21 vs. 34 ± 29 days, respectively; $P=0.31$). Compared to patients in the control group, patients in the intervention group had significantly lower rates of ICU mortality (53% vs. 28%, $P=0.04$) and hospital mortality (62% vs. 29%, $P=0.009$).

Enteral feeding

Median daily EN volumes were greater in the intervention group than in the control group on each of the 5 study days (Table 2). Compared with the control group, differences on days 2 through 5 were similar when the analysis included all patients or only patients turned in the prone position on the relevant day. When all days with prone positioning were pooled, median volume of EN per day was higher in the intervention group (1170 ml; interquartile range [IQR], 736-1417) than in the control group (774 ml; IQR, 513-925; $P<0.001$).

Median residual gastric volumes on each study day did not differ between the groups (Table 3). Intolerance to EN occurred in 24 (71%) control patients and 24 (63%) intervention patients ($P=0.5$). Residual gastric volume >250 ml/6 h occurred in 20 (59%) control patients and 20 (53%) intervention patients ($P=0.6$). Vomiting occurred in 12 (35%) control patients and in 12 (32%) intervention patients. The vomiting episodes occurred in the prone position in 12 control patients (35% of all control patients and 100% of control patients with vomiting) and in 9 intervention patients (24% of all intervention patients and 75% of intervention patients with vomiting). The median cumulative erythromycin dose over the 5-day study

period was higher in the intervention group (3250 mg; IQR, 2000-4250) than in the control group (1375 mg; IQR, 0-2500) ($P<0.001$).

Ventilation-Associated Pneumonia

Ventilation-associated pneumonia occurred in 10 (29%) control patients and in 9 (24%) intervention patients ($P=0.58$). The incidence of ventilator-associated pneumonia was 2.4 episodes/100 patient-days of intubation in the control group and 1.6 episodes/100 patient-days of intubation in the intervention group.

Oxygenation and hemodynamic status

Mean $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratios did not differ significantly between the two groups in the supine position (92 ± 31 in the control group vs. 102 ± 41 in the intervention group; $P=0.22$), after the first turn in the prone position (155 ± 70 vs. 192 ± 98 ; $P=0.08$), or after the first turn back to the supine position (120 ± 64 vs. 154 ± 45 ; $P=0.12$). A response to prone positioning was noted in 28 (82.4%) control patients and 31 (81.6%) intervention patients ($P=0.99$). $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ worsened in the prone position in 3 (8.8%) control patients and 2 (5.3%) intervention patients ($P=0.55$). No differences in mean arterial pressure, heart rate, volumes of fluids received, or vasoactive drug dosages were found between the two groups at baseline in the supine position, during the first period in the prone position, or after the first turn back to the supine position (Table 4). Vasoactive drug dosages during prone positioning were increased in 7 (21%) control patients and 9 (24%) intervention patients ($P=0.97$); they were decreased in none of the control patients and in 4 (11%) of the intervention patients.

Discussion

Previous studies established that impaired gastric motility decreased the ability of some critically ill patients to tolerate early EN. The delayed gastric emptying associated with impaired gastric motility increases the risk of gastroesophageal reflux, vomiting, and aspiration-induced pneumonia [7, 21, 22]. Intolerance to EN can result in underfeeding, which in turn leads to muscular, respiratory, and infectious complications [23, 24]. Patients treated with mechanical ventilation in the prone position are at increased risk for EN intolerance [11]. They often exhibit a number of factors associated with impaired gastric motility, including sedation with opiates and benzodiazepines, high SAPSII and SOFA score values, sepsis, treatment with vasoactive drugs, hyperglycemia, flat position without head elevation, and high abdominal pressure [25-28]. In a previous study, we found intolerance to EN in 82% of patients turned in the prone position, with lower daily feeding volumes compared to patients who were left supine [18]. Conceivably, this high rate of intolerance to early EN and consequent underfeeding might counterbalance the beneficial effects of prone positioning and early EN, respectively. Strategies to optimize nutritional intake and to reduce risks of aspiration and pneumonia in patients receiving mechanical ventilation have been reported [29, 30]. Increasing the target rate of EN, administering prokinetic agents, and elevating the head of the bed have been recommended [19, 20]. However, current guidelines for EN contain no specific mention of patients receiving mechanical ventilation in the prone position, and the standard of care for prone positioning consists in having the patient lie flat on a horizontal bed [31]. We designed a strategy to increase the volume of EN, without increasing vomiting or pneumonia, in patients receiving mechanical ventilation with prone positioning. Our strategy included an increased target rate of EN, routine administration of erythromycin as a prokinetic agent, and head elevation.

Erythromycin and metoclopramide are currently the first-line prokinetic agents for treating impaired gastric motility and EN intolerance [25, 32]. However, the efficacy of metoclopramide remains controversial. Erythromycin was found to be more effective than metoclopramide for treating EN intolerance [33]. In our institution, erythromycin is approved for treating gastroparesis in patients with diabetes mellitus or renal failure and intolerance to EN in critically ill patients. In our intervention, prophylactic erythromycin was given starting at the first turn to the prone position, a practice not included in existing guidelines. We showed previously that prophylactic erythromycin in a non-selected population of critically ill patients receiving endotracheal mechanical ventilation promoted gastric emptying and improved the likelihood of successful early EN [34]. Moreover, given the very high rate of EN intolerance in patients turned prone, the line between curative and prophylactic erythromycin therapy is indistinct. As a consequence of the intervention, the median cumulative erythromycin dose over the 5-day study period was higher in the intervention group than in the control group. Antibiotics can increase the risk of bacterial resistance and/or reduce the rate of ventilator-associated pneumonia. However, at the dosage used in our study, erythromycin has only minimal antibiotic effect and very few side effects [35]. In addition to prophylactic erythromycin, our strategy involved tilting the bed in the prone position to ensure 25° elevation of the head. Gastroesophageal reflux related to marked inhibition of esophageal motility is common in critically ill patients receiving endotracheal mechanical ventilation and increases the risk of ventilator-associated pneumonia by promoting retrograde oropharyngeal colonization and aspiration [22, 36]. Gastroesophageal reflux is increased by the presence of a nasogastric or nasojejunal tube, gastric pressure elevation, and the flat supine position [37, 38]. In patients receiving endotracheal mechanical ventilation in the supine position, head-of-bed elevation decreased gastroesophageal reflux, gastric content aspiration, and ventilator-associated pneumonia [38]. In a previous study, we found higher

regurgitation rates in the flat prone position than in the semi-recumbent supine position, suggesting a need for head elevation [18]. With the bed used in our study, 25° is the maximum degree of tilt that is available. In the prone position, elevation of the head must be achieved by tilting the entire bed, as elevating only the head of the bed would induce exaggerated spinal extension. When supine, patients were semi-recumbent. In our study, prone positioning with head elevation was well tolerated, without detrimental effects on hemodynamic variables or oxygenation.

Daily volume of EN was higher with the intervention, compared to the control group. Thus, our intervention may decrease the risk of underfeeding. Importantly, despite the larger feeding volumes, no increases in vomiting or ventilation-associated pneumonia were seen in the intervention group. This result indicates a preventive effect of our intervention, with improved gastric emptying and decreased risks of gastroesophageal reflux, vomiting, and pneumonia. The rates of ventilator-associated pneumonia were consistent with previous studies of similar patients [39]. However, adding other treatments might further decrease the rates of vomiting and pneumonia. A recent study suggested that combination therapy with erythromycin and metoclopramide might be more effective than either drug alone in improving tolerance to early EN [40]. Aspiration of subglottic secretions and selective digestive decontamination might also be appropriate in patients at high risk for vomiting and subsequent inhalation [41]. Head elevation greater than 25° in the prone position deserves to be tested but is not feasible with currently available beds. Postpyloric feeding in the supine position was not better than gastric feeding in terms of EN volume or vomiting [42, 43].

Our study has several limitations. First, the observational, nonrandomized before/after design limits our ability to determine a causal relationship between the intervention and the increased EN volumes. However, randomization was considered unacceptable, as the very high rate of EN intolerance in patients turned prone suggested that routine head elevation and

prokinetic therapy should benefit most of the patients. Moreover, the study was performed during two well-defined, consecutive periods during which all consecutive patients were screened for the study. No other treatments that might have influenced our results were introduced during either period. The ICU staff had extensive experience with early EN and use of the standard ICU protocols. Recent studies used a similar before-after design [44, 45]. Therefore, we are confident that the increase in feeding volume was related to the intervention. Second, our study was performed in a single ICU, and the results may not apply to other institutions. However, the demographic characteristics and rates of EN intolerance in our patients were similar to those reported in earlier studies. Moreover, our intervention was based on published guidelines intended for use in all ICUs. Therefore, we believe that our intervention would benefit patients in other ICUs. Third, the target volume of EN was not calculated for each individual patient. Therefore, a mismatch may have occurred between the daily target volume and the nutritional needs in some of the patients. However, patients with severe hypoxemia receiving mechanical ventilation in the prone position are so intolerant to early EN that our primary goal was to increase EN volumes without increasing the risk of adverse events such as ventilator-associated pneumonia. Fourth, regular measurements of residual gastric volume may not adequately reflect gastric emptying. However, other techniques using pharmacological or radioactive markers are experimental and not recommended at the bedside. Last, the design and the power of the study do not allow us to determine whether the lower mortality rate in the intervention group was related to the increase in EN volume. However, this mortality decrease is an encouraging result that warrants further attention.

Conclusion

Our study showed that a protocol including 25°-elevated prone positioning, an increased target rate of EN and prophylactic erythromycin allowed the delivery of larger EN volumes without increasing vomiting or ventilator-associated pneumonia.

Acknowledgments

We are indebted to A. Wolfe, MD, for assistance in preparing and reviewing the manuscript.

References

1. Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, Rodych NJ, Dhaliwal R, Heyland DK, (2004) Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition* 20: 843-848
2. Li J, Kudsk KA, Gocinski B, Dent D, Glezer J, Langkamp-Henken B, (1995) Effects of parenteral and enteral nutrition on gut-associated lymphoid tissue. *J Trauma* 39: 44-51; discussion 51-42
3. Marik PE, Zaloga GP, (2004) Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ* 328: 1407
4. Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ, McArdle AH, Booth FV, Morgenstein-Wagner TB, Kellum JM, Jr., Welling RE, Moore EE, (1992) Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications. The results of a meta-analysis. *Ann Surg* 216: 172-183
5. Heyland DK, (1998) Nutritional support in the critically ill patients. A critical review of the evidence. *Crit Care Clin* 14: 423-440
6. Marik PE, Zaloga GP, (2001) Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 29: 2264-2270
7. Artinian V, Krayem H, DiGiovine B, (2006) Effects of early enteral feeding on the outcome of critically ill mechanically ventilated medical patients. *Chest* 129: 960-967
8. Adam S, Batson S, (1997) A study of problems associated with the delivery of enteral feed in critically ill patients in five ICUs in the UK. *Intensive Care Med* 23: 261-266
9. Heyland DK, Tougas G, King D, Cook DJ, (1996) Impaired gastric emptying in mechanically ventilated, critically ill patients. *Intensive Care Med* 22: 1339-1344
10. MacLaren R, (2000) Intolerance to intragastric enteral nutrition in critically ill patients: complications and management. *Pharmacotherapy* 20: 1486-1498
11. Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, Cani P, Ponche F, Bleichner G, (2001) Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med* 29: 1955-1961
12. Broccard A, Shapiro RS, Schmitz LL, Adams AB, Nahum A, Marini JJ, (2000) Prone positioning attenuates and redistributes ventilator-induced lung injury in dogs. *Crit Care Med* 28: 295-303
13. Mancebo J, Fernandez R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, Rodriguez F, Garro P, Ricart P, Vallverdu I, Gich I, Castano J, Saura P, Dominguez G, Bonet A, Albert RK, (2006) A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 173: 1233-1239
14. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, Malacrida R, Di Giulio P, Fumagalli R, Pelosi P, Brazzi L, Latini R, (2001) Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 345: 568-573
15. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, Ayzac L, Girard R, Beuret P, Palmier B, Le QV, Sirodot M, Rosselli S, Cadieregue V, Sainty JM, Barbe P, Combourieu E, Debatty D, Rouffineau J, Ezingard E, Millet O, Guelon D, Rodriguez L, Martin O, Renault A, Sibille JP, Kaidomar M, (2004) Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 292: 2379-2387
16. Reignier J, Lejeune O, Renard B, Fiancette M, Lebert C, Bontemps F, Clementi E, Martin-Lefevre L, (2005) Short-term effects of prone position in chronic obstructive pulmonary disease patients with severe acute hypoxemic and hypercapnic respiratory failure. *Intensive Care Med* 31: 1128-1131

17. Venet C, Guyomarc'h S, Pingat J, Michard C, Laporte S, Bertrand M, Gery P, Page D, Vermesch R, Bertrand JC, Zeni F, (2003) Prognostic factors in acute respiratory distress syndrome: a retrospective multivariate analysis including prone positioning in management strategy. *Intensive Care Med* 29: 1435-1441
18. Reignier J, Thenoz-Jost N, Fiancette M, Legendre E, Lebert C, Bontemps F, Clementi E, Martin-Lefevre L, (2004) Early enteral nutrition in mechanically ventilated patients in the prone position. *Crit Care Med* 32: 94-99
19. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P, (2003) Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 27: 355-373
20. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, Nitenberg G, van den Berghe G, Wernerman J, Ebner C, Hartl W, Heymann C, Spies C, (2006) ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 25: 210-223
21. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, Jaeschke RZ, Brun-Buisson C, (1998) Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 129: 433-440
22. McClave SA, DeMeo MT, DeLegge MH, DiSario JA, Heyland DK, Maloney JP, Metheny NA, Moore FA, Scolapio JS, Spain DA, Zaloga GP, (2002) North American Summit on Aspiration in the Critically Ill Patient: consensus statement. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 26: S80-85
23. Robinson L, Diette GB, Song X, Brower RG, Krishnan JA, (2004) Low caloric intake is associated with nosocomial bloodstream infections in patients in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 32: 350-357
24. Villet S, Chiolerio RL, Bollmann MD, Revelly JP, Cayeux RNM, Delarue J, Berger MM, (2005) Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr* 24: 502-509
25. Chapman MJ, Nguyen NQ, Fraser RJ, (2007) Gastrointestinal motility and prokinetics in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 13: 187-194
26. Nguyen NQ, Ng MP, Chapman M, Fraser RJ, Holloway RH, (2007) The impact of admission diagnosis on gastric emptying in critically ill patients. *Crit Care* 11: R16
27. Nind G, Chen WH, Protheroe R, Iwakiri K, Fraser R, Young R, Chapman M, Nguyen N, Sifrim D, Rigda R, Holloway RH, (2005) Mechanisms of gastroesophageal reflux in critically ill mechanically ventilated patients. *Gastroenterology* 128: 600-606
28. Torres A, Serra-Batlles J, Ros E, Piera C, Puig de la Bellacasa J, Cobos A, Lomena F, Rodriguez-Roisin R, (1992) Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 116: 540-543
29. Spain DA, McClave SA, Sexton LK, Adams JL, Blanford BS, Sullins ME, Owens NA, Snider HL, (1999) Infusion protocol improves delivery of enteral tube feeding in the critical care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 23: 288-292
30. Mackenzie SL, Zygun DA, Whitmore BL, Doig CJ, Hameed SM, (2005) Implementation of a nutrition support protocol increases the proportion of mechanically ventilated patients reaching enteral nutrition targets in the adult intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 29: 74-80
31. Messerole E, Peine P, Wittkopp S, Marini JJ, Albert RK, (2002) The pragmatics of prone positioning. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 1359-1363
32. Booth CM, Heyland DK, Paterson WG, (2002) Gastrointestinal promotility drugs in the critical care setting: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 30: 1429-1435

33. Nguyen NQ, Chapman MJ, Fraser RJ, Bryant LK, Holloway RH, (2007) Erythromycin is more effective than metoclopramide in the treatment of feed intolerance in critical illness. *Crit Care Med* 35: 483-489
34. Reignier J, Bensaid S, Perrin-Gachadoat D, Burdin M, Boiteau R, Tenaillon A, (2002) Erythromycin and early enteral nutrition in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 30: 1237-1241
35. Zaloga GP, Marik P, (2000) Prokinetic agents in the intensive care unit. *Crit Care Med* 28: 2657-2659
36. Kolbel CB, Rippel K, Klar H, Singer MV, van Ackern K, Fiedler F, (2000) Esophageal motility disorders in critically ill patients: a 24-hour manometric study. *Intensive Care Med* 26: 1421-1427
37. Dotson RG, Robinson RG, Pingleton SK, (1994) Gastroesophageal reflux with nasogastric tubes. Effect of nasogastric tube size. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 1659-1662
38. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogue S, Ferrer M, (1999) Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 354: 1851-1858
39. Chastre J, Fagon JY, (2002) Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 867-903
40. Nguyen NQ, Chapman M, Fraser RJ, Bryant LK, Burgstad C, Holloway RH, (2007) Prokinetic therapy for feed intolerance in critical illness: One drug or two? *Crit Care Med*
41. Dodek P, Keenan S, Cook D, Heyland D, Jacka M, Hand L, Muscedere J, Foster D, Mehta N, Hall R, Brun-Buisson C, (2004) Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 141: 305-313
42. Marik P, Zaloga G, (2003) Gastric versus post-pyloric feeding: a systematic review. *Critical Care* 7: R46 - R51
43. Montejo JC, Grau T, Acosta J, Ruiz-Santana S, Planas M, Garcia-De-Lorenzo A, Mesejo A, Cervera M, Sanchez-Alvarez C, Nunez-Ruiz R, Lopez-Martinez J, (2002) Multicenter, prospective, randomized, single-blind study comparing the efficacy and gastrointestinal complications of early jejunal feeding with early gastric feeding in critically ill patients. *Crit Care Med* 30: 796-800
44. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Violet S, Sebbane M, Perrigault PF, Mann C, Lefrant JY, Eledjam JJ, (2006) Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 34: 1691-1699
45. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, Sexton B, Hyzy R, Welsh R, Roth G, Bander J, Kepros J, Goeschel C, (2006) An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 355: 2725-2732

Table 1- Characteristics of the study patients

	Control group (n=34)	Intervention group (n=38)	P value
Age (yrs)	65±15	59±15	0.08
Gender (male/female)	21/13	25/13	0.81
McCabe, n (%)			0.29
(0) No fatal underlying disease	23 (67.6)	21 (55.3)	
(1) Death expected within 5 years	11 (32.4)	15 (39.5)	
(2) Death expected within 1 year	0	2 (5.3)	
Weight (kg)	81±20	82±20	0.75
SAPS II	55±16	52±15	0.41
SOFA at baseline	9±4	10±3	0.14
SOFA, maximum value *	11±4	11±4	0.91
PaO ₂ /FiO ₂ ratio (baseline)	92±31	102±41	0.22
Prone position** (hrs)	40±15	35±21	0.27
Medical diagnosis at admission n (%)	30 (88)	30 (84)	0.30
Diagnosis at ICU admission n (%)			0.99
Nonpulmonary sepsis	2 (6)	2 (5)	
Pneumonia	9 (26)	10 (26)	
Acute on chronic respiratory failure	7 (21)	8 (21)	
ARDS	10 (29)	10 (26)	
Trauma	2 (6)	4 (11)	
Heart failure	4 (12)	4 (11)	
Risk factors for EN intolerance			
Glucose*** (mmol/L)	13±4	12±5	0.31
Diabetes mellitus n (%)	4 (12)	8 (21)	0.29
Sedative agents, n (%)	34 (100)	38 (100)	
NMB, n (%)	9 (26)	13 (34)	0.48
Vasoactive agents n (%)	28 (82)	32 (84)	0.83
Dialysis n (%)	10 (29)	10 (26)	0.77

SAPS II, Simplified Acute Physiologic Score; NMB, neuromuscular blockade

*maximum SOFA score value during the 5-day study period; ** mean time spent in the prone position per patient over the 5-day study period; *** highest blood glucose level recorded during the 5-day study period

Table 2. Volume of enteral feeding received daily by the patients in each group

	Before group (n=34)	Protocol group (n=38)	P value
Day 1			
EN received in all patients (ml)	233 (130-500)	444 (300-900)	<0.01
Patients in the PP, n	26	34	
EN received in patients in the PP (ml)	250 (150-513)	394 (300-900)	0.064
Day 2			
EN received in all patients (ml)	750 (450-1200)	1450 (1075-1800)	<0.001
Patients in the PP, n	30	32	
EN received in patients in the PP (ml)	750 (444-1050)	1415 (988-1800)	<0.001
Day 3			
EN received in all patients (ml)	1063 (660-1260)	1800 (1323-1921)	<0.001
Patients in the PP, n	30	27	
EN received in patients in the PP (ml)	1063 (500-1250)	1650 (1330-1920)	0.001
Day 4			
EN received in all patients (ml)	1240 (620-1700)	1800 (1672-2040)	<0.001
Patients in the PP, n	26	23	
EN received in patients in the PP (ml)	1240 (750-1600)	1830 (1500-2040)	<0.01
Day 5			
EN received in all patients (ml)	1170 (472-1770)	1945 (1658-2040)	<0.001
Patients in the PP, n	20	22	
EN received in patients in the PP (ml)	1225 (800-1500)	1980 (1680-2040)	<0.001

EN, Enteral nutrition; PP, prone position

Values are medians (interquartile range). Day 1 of the study was the first day of enteral feeding.

Table 3. Residual gastric volume

	Control group (n=34)	Intervention group (n=38)	<i>P</i> value
Day 1			
RGV in all patients (ml)	43 (10-175)	45 (10-98)	0.86
Patients in the prone position, n	26	34	
RGV in patients in the prone position (ml)	55 (10-180)	48 (10-90)	0.59
Day 2			
RGV in all patients (ml)	40 (15-120)	58 (10-270)	0.54
Patients in the prone position, n	30	32	
RGV in patients in the prone position (ml)	48 (10-200)	45 (10-295)	0.60
Day 3			
RGV in all patients (ml)	88 (10-280)	55 (10-228)	0.66
Patients in the prone position, n	30	27	
RGV in patients in the prone position (ml)	100 (10-300)	53 (10-250)	0.62
Day 4			
RGV in all patients (ml)	75 (35-180)	60 (20-125)	0.20
Patients in the prone position, n	26	23	
RGV in patients in the prone position (ml)	75 (35-180)	40 (13-138)	0.19
Day 5			
RGV in all patients (ml)	60 (20-208)	25 (10-120)	0.13
Patients in the prone position, n	20	22	
RGV in patients in the prone position (ml)	83 (35-225)	55 (13-178)	0.38

RGV, residual gastric volume

Values are medians (interquartile range). Day 1 of the study was the first day of enteral feeding.

Table 4: Hemodynamic variables before, during, and after the first period in the prone position

	Control group (n=34)	Intervention group (n=38)	P value
MAP			
Baseline, in the supine position	60±17	60±18	0.95
Prone position	66±14	66±15	0.95
Return to the supine position	63±13	63±12	0.95
HR			
Baseline, in the supine position	88±22	95±24	0.23
Prone position	90±28	102±24	0.06
Return to the supine position	88±25	94±22	0.31
Volumes of fluids (ml)			
Baseline, in the supine position	868±721	974±1365	0.69
Prone position	463±734	645±846	0.34
Return to the supine position	652±966	579±749	0.72
Vasoactive drugs			
Baseline, in the supine position, n (%)	24 (71)	22 (58)	0.27
Prone position n (%)	25 (74)	24 (63)	0.88
Return to the supine position	25 (74)	28 (74)	0.84

MAP, mean arterial pressure; HR, heart rate.

Baseline values were those measured in the supine position during the last 6 hours before the first turn to the prone position. Values were then measured during the first 6-hour period in the prone position and during the next 6 hours in the supine position.

Values are means±SD.

Discussion

Cette étude montre qu'il est possible d'administrer plus de nutrition entérale aux patients en décubitus ventral sans qu'il soient plus intolérants, régurgitent plus et présentent plus de pneumopathie pour peu qu'ils soient positionnés tête en haut avec une inclinaison globale du corps de 25° et qu'ils reçoivent de l'érythromycine dès le premier retournement.

L'article dans sa forme actuelle vient d'être refusé par Intensive Care Medicine et va être soumis après corrections à une autre revue. Les principales critiques des lecteurs d'Intensive Care Medicine seront rediscutées ici.

La principale limitation de ce travail est l'absence de randomisation et le choix d'un schéma de type avant/après. Le reproche essentiel fait à ce schéma est l'impossibilité d'exclure un effet du temps et d'imputer avec certitude l'effet observé au traitement ou à la procédure étudiée. Nous avons néanmoins faits ce choix car : 1) aucun schéma d'étude ne dispense de précautions sur l'interprétation des résultats, 2) une étude randomisée n'aurait pu être qu'en simple aveugle (les soignants auraient été informés du groupe de traitement par la position du patient), schéma aussi sujet à discussions présentant un biais évident au moins, 3) une étude d'impact convient à une évaluation au chevet du patient de procédures de soins courants comme c'est le cas ici, 4) ce type de schéma d'étude avant/après est régulièrement utilisé et publié, y compris dans des revues de haut niveau [162, 169-171], 5) en conséquence, la lourdeur et les contraintes réglementaires d'organisation d'une étude randomisée ne se justifiaient pas ici.

Une autre critique est que, dans cette étude (comme dans les trois autres), nous n'avons pas défini d'objectif calorique personnalisé, adapté à chaque patient. Concernant la nutrition entérale délivrée aux patients, nos résultats ne sont donc pas exprimés en pourcentages d'objectifs à atteindre, mais en volume brut de solution administrée. C'est en effet

actuellement notre mode de travail et de prescription dans le service. Ce choix est justifié par deux raisons. La première est que le ratio calorique idéal pour chaque patient n'a été déterminé par aucun travail. Il fait l'objet d'une recommandation de niveau C, par la seule ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) et est situé entre 20 et 25 kcal/kg/j pour la « phase aigue » de la maladie puis 25 à 30 kcal/kg/j à la phase de récupération ou de convalescence, dite anabolique [3]. Mais, il n'y a pas de recommandation quant au poids de référence (actuel ou idéal théorique). De plus, si la sous-nutrition est redoutée, la « sur-nutrition » doit probablement l'être aussi [3]. La deuxième raison était la volonté d'adopter une démarche pragmatique avec un protocole simple et clair. Les études sur la pratique de la nutrition entérale ont bien montré que sa bonne administration au chevet du patient était entravée en premier par la gestion de son intolérance, mais aussi par les variations de pratique d'une infirmière à l'autre et l'absence de protocole clair [30, 36, 172]. Dans la mesure où rien n'était standardisé dans la littérature concernant la pratique de la nutrition entérale précoce, il semblait donc important de traiter en priorité de l'intolérance digestive. Il nous semblait inappropriée d'imposer une règle supplémentaire concernant la prescription de la nutrition et nécessitant un calcul pour chaque patient aboutissant des doses variables d'un patient à l'autre. Par conséquent, compte-tenu du poids moyen de nos patients (80 à 82 kg) reporté dans toutes nos études, nous avons choisi dans un premier temps de définir un objectif moyen commun à tous les patients de 2000 kcal/kg/j. Enfin, concernant les patients traités en décubitus ventral, les volumes quotidiens administrés dans l'étude antérieure étaient si faible que, dans une première étape, il s'agissait de valider le nouveau protocole en s'assurant de son efficacité. L'objectif était d'administrer plus de nutrition pour pouvoir atteindre à terme les objectifs fixés. Le risque de sur-nutrition paraissait très faible. Et les volumes administrés grâce au nouveau protocole permettent désormais d'envisager l'atteinte d'objectifs caloriques adaptés à chaque patient.

Une autre limite de cette étude est son approche globale dans le cadre d'un protocole associant plusieurs modifications par rapport au protocole de référence. Il est ainsi impossible de déterminer si chaque modification est individuellement pertinente. Il n'est pas possible non plus de déterminer une mesure prioritaire « phare » permettant à elle seule de régler tout ou partie du problème posé. Néanmoins, il semblait peu probable que chacune des mesures prise isolément (l'érythromycine ou la mise en proclive) contribuent à améliorer significativement la délivrance de la nutrition entérale ou à réduire ses risques potentiels chez les patients étudiés. Elles ont l'une des autres des propriétés et objectifs différents. Si le rôle bénéfique des prokinétiques est établi pour améliorer la vidange gastrique et réduire le risque de régurgitation, leur intérêt seul pour réduire le taux d'infections nosocomiales pulmonaires n'a jamais été démontré et est même contesté. Une étude randomisée a montrée que si le métoclopramide améliorait la tolérance de la nutrition entérale, il n'était associée à aucune réduction du taux d'infection pulmonaire nosocomiale [173]. Les prokinétiques ne font pas partie des recommandations sur la prévention des pneumopathies associées à la ventilation mécanique. A l'inverse, si la position proclive a été démontrée très efficace pour réduire les inhalations de contenu gastrique et les pneumopathies de patients sur le dos, elle n'a aucune vertu prokinétique gastrique et n'a jamais été étudiée dans l'objectif de réduire le volume résiduel gastrique. Ces deux traitements ont donc des propriétés potentielles qui, théoriquement, s'additionnent et justifient de les associer.

LA SURVEILLANCE DU VOLUME GASTRIQUE RESIDUEL DOIT-ELLE ENCORE ETRE PRECONISEE ?

Introduction

La crainte de l'intolérance digestive et de ses conséquences potentielles, infectieuses pulmonaires en premier, est un frein majeur à une administration satisfaisante de la nutrition entérale précoce [26, 29-31, 36]. La séquence vidange gastrique incomplète, reflux gastro-oesophagien, inhalation, pneumopathie nosocomiale est présente dans tous les esprits et redoutée des équipes soignantes. Pour prémunir les patients de ces inconvénients, le contrôle régulier du volume résiduel gastrique est une mesure phare de la surveillance de la nutrition entérale [174, 175]. Elle est aussi présente dans les recommandations sur la prévention des pneumopathies acquise sous ventilation mécanique [50]. Un volume résiduel gastrique augmenté est censé être le reflet d'une vidange gastrique incomplète et le signe annonciateur de complications. Pour la plupart, il a donc une valeur d'alarme qui doit conduire à l'interruption de la nutrition entérale. Cependant, les interruptions itératives d'administration de la nutrition entérale liées au dépassement d'une valeur donnée de volume gastrique résiduel sont un élément contrariant fortement l'atteinte des objectifs nutritionnels [176]. Et, paradoxalement, la validité de la mesure du volume gastrique résiduel est de plus en plus contestée [121].

Le volume résiduel gastrique « normal » n'est pas connu. Il varie en fonction du débit d'administration du soluté de nutrition et de la vidange gastrique qui est elle-même physiologiquement régulée par le réflexe entéro-gastrique lié à l'arrivée de nutriments dans l'intestin proximal. Une modélisation de la vidange gastrique a montrée que le volume

résiduel gastrique est très variable, qu'il n'y a pas de valeur « normale » et que le choix d'arrêter l'administration du soluté de nutrition à une valeur de résidu fixée arbitrairement n'avait pas de fondement physiologique [177]. Le volume gastrique résiduel n'est pas corrélé avec les autres signes cliniques d'intolérance digestive à la nutrition (distension, douleur, anomalie radiographique) [178]. Augmenter sa valeur seuil n'affecte ni la survenue de signes d'intolérance, ni la fréquence des régurgitations, ni celles des inhalations de contenu gastrique régurgitations [161, 179]. Et aucune valeur limite de résidu gastrique à partir de laquelle les risques de régurgitation et de pneumopathies sont augmentés n'a été fixée [180]. Ces données expliquent pourquoi les valeurs de volume gastrique résiduel utilisées pour suspecter une intolérance digestive varient dans la littérature de à l'autre de 50 à 500 ml et sont, *in fine*, choisies arbitrairement par les équipes soignantes. De plus, la technique de mesure du volume gastrique résiduel n'est pas standardisée et le résidu gastrique mesuré par aspiration à travers une sonde gastrique, technique communément utilisée au chevet des patients, ne reflète pas nécessairement le résidu gastrique réel. Pour cela, il faudrait en effet que chaque aspiration par la sonde gastrique permette d'aspirer tout le contenu gastrique. Ceci n'est jamais sûr et dépend de facteurs tels que le calibre de la sonde et sa position [121, 181]. Le volume résiduel gastrique peut donc être sous-estimé par cette technique. Par ailleurs, il est probable que le volume gastrique ne soit pas constant et connaisse des pics qui ne sont pas nécessairement pris en compte lors de mesures à intervalles réguliers (toutes les 6 heures habituellement). Enfin, le lien de causalité entre régurgitation de liquide de nutrition entérale et pneumopathie nosocomiale est remis en cause. Une étude récente n'a pas retrouvé de corrélation entre le risque de pneumopathie nosocomiale et la fréquence des régurgitations ou des inhalations de contenu gastrique [161]. La colonisation bactérienne et l'inhalation des sécrétions pharyngo-laryngées seraient des éléments plus déterminants que celles du contenu gastrique [45].

En résumé, la mesure du résidu gastrique apparaît non pertinente pour prévenir les risques de régurgitation et de pneumopathie nosocomiale. Elle serait de plus cause d'une moins bonne délivrance de la nutrition entérale. C'est pourquoi nous l'avons retiré de notre protocole de management de la nutrition entérale précoce. Nous avons conduit une étude évaluant l'impact de cette modification du protocole. Il s'agit à notre connaissance de la première étude clinique sur ce sujet.

Résumé des caractéristiques de l'étude et principaux résultats

Il s'agit à nouveau d'une étude prospective de type avant/après comparant deux groupes de patients inclus lors de 2 périodes successives d'un an chacune : pendant la première, les patients étaient considérés intolérants la nutrition entérale précoce s'ils vomissaient ou si leur résidu gastrique mesuré toutes les 6 heures dépassait 250 ml ; pendant la deuxième période, la tolérance n'était appréciée que sur la survenue ou non de vomissements ; le résidu gastrique n'était pas surveillé. Pour être inclus, les patients devaient être nourris par sonde nasogastrique dans les 48 heures suivant leur intubation. 102 patients ont été inclus dans le groupe « contrôle » et 103 dans le groupe « sans résidu ». Les patients de ce groupe ont reçu plus de soluté de nutrition entérale et n'ont pas vomi plus souvent que ceux du groupe « contrôle ». Les taux de pneumopathies nosocomiales étaient strictement comparables dans les deux groupes. Enfin, dans le groupe « contrôle », avec surveillance du résidu gastrique, une infime minorité (2/76) des épisodes de vomissements ont été précédé d'un volume gastrique résiduel supérieur à 250 ml.

Publication

IMPACT OF NOT MEASURING RESIDUAL GASTRIC VOLUME IN MECHANICALLY VENTILATED PATIENTS RECEIVING EARLY ENTERAL FEEDING. A PROSPECTIVE BEFORE-AFTER STUDY

Article soumis pour publication

Impact of Not Measuring Residual Gastric Volume in Mechanically Ventilated Patients

Receiving Early Enteral Feeding. A Prospective Before–After Study.

Jean Reignier^{1*} MD, Poulard Fanny¹, Jerome Dimet² PharmD, Laurent Martin-Lefevre¹ MD, Frederic Bontemps¹ MD, Maud Fiancette¹ MD, Eva Clementi¹ MD, Christine Lebert¹ MD, Benoit Renard¹ MD

¹Medical-Surgical Intensive Care Unit, District Hospital Center, La Roche-sur-Yon, France

² Clinical Research Unit, District Hospital Center, La Roche-sur-Yon, France

* INSERM unit EA 3826 “Clinical and Experimental Treatments for Infections”, University of Medicine, Nantes, FRANCE

Send all correspondence to: Jean Reignier MD, Service de Réanimation polyvalente, Centre Hospitalier Departemental, 85025 La Roche-sur-Yon, France

E-mail: jean.reignier@chd-vendee.fr

Reprints will be ordered.

KEY WORDS: residual gastric volume; gastric emptying; esophageal reflux; vomiting; nosocomial pneumonia; enteral nutrition; mechanical ventilation.

ABSTRACT

Objective: To determine whether not measuring residual gastric volume (RGV) affected early enteral nutrition delivery, vomiting, or risk of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients.

Setting: Medical-surgical ICU of a university-affiliated hospital.

Design: Before-after, 7-day, prospective study.

Patients: 205 consecutive patients receiving mechanical ventilation with nasogastric feeding within 48 hours after intubation were included. The enteral feeding rate was increased every 6 hours, from 25 to 85 ml/h. In both groups, intolerance was treated with erythromycin (250 mg IV/6 h) and a delivery-rate decrease to the previously well tolerated rate.

Intervention: RGV monitoring was standard practice during the first study period (n=102).

The study intervention consisted in not monitoring RGV (n=103). Intolerance to enteral feeding was defined as RGV greater than 250 ml/6 h or vomiting in the standard-practice group and as vomiting in the intervention group.

Measurements and Main Results: Groups were similar for age, gender, SAPS II, SOFA, diagnosis, and risk factors for enteral nutrition intolerance. Intolerance occurred in 47 (46.1%) controls and 27 (26.2%) intervention patients ($P=0.004$). Median daily volume of enteral feeding was higher in the intervention group (1381; interquartile range [IQR], 1151-1591) than in the controls (1489; IQR, 1349-1647; $P=0.002$). The rate of vomiting did not differ between controls and intervention patients (24.5% vs. 26.2%, respectively; $P=0.34$), and neither did the rate of ventilator-associated pneumonia (19.6% vs. 18.4%; $P=0.86$).

Conclusion: Early enteral nutrition without RGV measurement in mechanically ventilated patients improved the delivery of enteral feeding without increasing vomiting or ventilator-associated pneumonia.

INTRODUCTION

Early enteral feeding is a key component of the management of critically ill patients receiving mechanical ventilation (1, 2). However, enteral feeding has been associated with serious complications such as aspiration followed by ventilator-associated pneumonia (VAP) (3-8). Many critically ill patients experience poor tolerance of early enteral nutrition because of impaired gastric motility, which leads to a sequence of delayed gastric emptying, increased gastric volume, gastroesophageal reflux, vomiting, aspiration, and VAP (9-12). Routine monitoring of residual gastric volume (RGV) to minimize the risk of aspiration is standard practice (1, 11). RGV is assumed to reflect gastric content, with high RGVs indicating impaired gastric emptying that requires discontinuation of enteral feeding in order to prevent aspiration (13).

However, RGV measurement is neither standardized nor validated (14). The cut-off value that may indicate an increased risk of aspiration and therefore a need for discontinuing enteral feeding has not been determined, and cut-offs used in studies have ranged from 150 to 500 ml. No data are available to support a correlation between RGV and a risk of adverse events. In experimental studies, RGV failed to correlate with vomiting, aspiration, or VAP (13, 15).

The lack of a sound rationale for RGV monitoring led us to discontinue this practice, which was previously included in our standard protocol for enteral feeding. We hypothesized that RGV monitoring led to inappropriate interruptions in enteral feeding with a risk of underfeeding, while failing to decrease the risk of vomiting and VAP (13). With the no-RGV protocol, enteral feeding was discontinued only if vomiting occurred. To assess the effects of not measuring RGV on enteral feeding delivery, vomiting, and VAP, we designed a prospective before-after study.

MATERIALS AND METHODS

Setting and Patients

This prospective before-after study was performed in the 15-bed adult medical-surgical ICU of the District Hospital Center in La Roche-sur-Yon, France. A working group including ICU nurses and physicians studied means of improving enteral feeding delivery in patients receiving invasive mechanical ventilation. To this end, patient characteristics, enteral feeding variables, and patient outcomes recorded daily at the bedside were entered prospectively into a database. The working group wrote a protocol for enteral feeding based on published recommendations and a literature review (1). RGV monitoring was included in the initial protocol then removed in 2005. To assess the effects of this change, we conducted a before-after study. Consecutive patients treated between July 2004 and June 2005 were compared to consecutive patients treated between July 2005 and June 2006. No other treatments that might have influenced our results were introduced during either period.

Inclusion/Noninclusion criteria

Patients were eligible if they received enteral nutrition via a nasogastric tube started within 48 hours after the initiation of invasive mechanical ventilation. Noninclusion criteria were a history of esophageal or gastric surgery; bleeding from the esophagus, stomach or bowel; administration of prokinetic agents within 48 hours before starting enteral nutrition; enteral nutrition via a jejunostomy or gastrostomy; acute pancreatitis; and pregnancy.

Early enteral nutrition

The enteral nutrition preparation (Isosource®, Novartis, Revel, France) was administered via a 14-F silicone nasogastric tube inserted by the nurse in charge of the patient. A chest radiograph obtained daily at the bedside was used to check that the tip of the tube was in the

stomach. Enteral nutrition was initiated as soon as possible after the beginning of endotracheal mechanical ventilation. A peristaltic infusion pump injected the enteral nutrition preparation into the tube at a continuous rate. Nutrition was delivered continuously over the 24-hour cycle, starting at 25 ml/h and increasing by 25 ml/h every 6 h up to 85 ml/h. Given the poor tolerance of enteral nutrition in the prone position (8), patients with severe hypoxemia requiring prone positioning routinely received prophylactic erythromycin (250 mg IV every 6 hours), starting at the first turn in the prone position and stopping 6 hours after the last turn back to the supine position. In the event of intolerance (RGV >250 ml or vomiting in the control group; vomiting in the no-RGV group), the delivery rate was decreased to the previously well tolerated rate, and erythromycin (250 mg IV every 6 hours) was started (if not previously required for prone position). If no further evidence of intolerance occurred over the next 6 h, the rate was again increased by 25 ml/h, and erythromycin was stopped after 48 hours of well tolerated enteral feeding at 75 ml/h (or until 6 hours after prone position). Patients were positioned in a semi-recumbent position (45°) using an adjustable electrical bed equipped with an angle indicator (TotalCare®, Hill-Rom, Batesville, IN). During prone positioning, the entire bed was tilted up at 25°.

Control phase

Tolerance of enteral nutrition was assessed by measuring the RGV and by recording vomiting episodes. RGV was measured at 6-hour intervals (6 A.M., noon, 6 P.M., and midnight) by aspirating the nasogastric tube with a 50-ml syringe. The aspirate was returned to the patient unless it exceeded 250 ml.

No-RGV phase

Tolerance of enteral nutrition was assessed by recording vomiting episodes. RGV was not measured.

Data collection

The following characteristics were recorded daily during the 7-day study period: age, sex, McCabe score, weight, Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II, diagnosis, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score, vital signs, laboratory values, volume and rate of enteral nutrition, RGV (in the control group only), and vomiting. Day 1 of the study was the first day of enteral feeding. Episodes of VAP were recorded until ICU discharge.

Diagnosis of ventilator-associated pneumonia

VAP was diagnosed when the following criteria were present in combination: 1) new infiltrates on the chest radiograph; 2) peripheral leukocytosis ($>10\,000/\text{mm}^3$), or leukopenia ($<4000/\text{mm}^3$), or body temperature ≥ 38.5 or ≤ 35.5 , or purulent tracheal aspirates; and 3) positive ($\geq 10^3$ cfu/ml) quantitative culture of a protected distal bronchial sample.

In this observational study, the protocols for enteral nutrition were those used routinely in our unit. Therefore, according to French law on biomedical research, informed consent from the patients or relatives was not required. Our local ethics committee approved the study.

Statistical analysis

Groups were compared using Student's *t*-test for continuous data and the chi-square test for categorical variables. Demographic data were expressed as means $\pm$ SD. The Mann-Whitney test was used to compare the control and no-RGV groups regarding median enteral nutrition volume and episodes of vomiting. The incidence of VAP expressed as the ratio of

the number of events over the number of patient-days with mechanical ventilation was compared between the two groups using the Z-test. *P* values smaller than 0.05 were considered significant.

RESULTS

Of the 205 consecutive patients who met our inclusion/noninclusion criteria during the study, 102 underwent RGV measurement (control group, July 2004 to June 2005) and 103 did not (no-RGV group, July 2005 to June 2006). The main patient characteristics are reported in Table 1. Age, gender, McCabe score, weight, Simplified Acute Physiologic Score II (SAPSII), SOFA, admission diagnosis, and risk factors for enteral feeding intolerance did not differ between the two groups. Neither were differences found regarding mean duration of mechanical ventilation (13 ± 9 vs. 14 ± 12 days, respectively; $P=0.65$), mean ICU length of stay (18 ± 14 vs. 17 ± 15 days, respectively; $P=0.59$), mean hospital length of stay (27 ± 22 vs. 27 ± 22 days, respectively; $P=0.98$), ICU mortality (24.5% vs. 35%, $P=0.13$), or hospital mortality (35.3% vs. 42.7%, $P=0.32$).

Enteral feeding

Intolerance to enteral feeding was recorded in 47 (46.1%) controls and 27 (26.2%) no-RGV patients ($P=0.004$). The mean cumulative erythromycin dose over the 7-day study period was higher in the control group (1593 ± 1775 mg) than in the no-RGV group (888 ± 1515 mg) ($P<0.05$). However, rates of vomiting did not differ between the two groups (Table 2). Total duration of enteral nutrition was 619 days in the control group and 611 days in the no-RGV group (median duration per patient [interquartile range], 7 [5-7] vs. 7 [5-7], respectively; $P=0.5$). When all days with enteral feeding were pooled, median volume of enteral feeding per day was higher in the no-RGV group (1381; interquartile range [IQR], 1151-1591) than in the control group (1489; IQR, 1349-1647; $P=0.002$). Median daily enteral nutrition volumes were greater in the no-RGV group than in the control group on day 1 and day 2 of the 7-day study period but did not differ between groups on days 3 to 7 (Table 3).

In the 25 controls with vomiting, 76 vomiting episodes were recorded. Only 2 of these 76 episodes were preceded by RGV volumes greater than 250 ml; the last-measured RGV volume was greater than 200 ml in four episodes and greater than 100 ml in ten episodes.

Ventilator-Associated Pneumonia

VAP occurred in 39 (19%) of the 205 study patients. The VAP rate was not different between the control and no-RGV groups (Table 2). Neither did the incidence of VAP differ (20.9 episode vs. 16.9 episodes/1000 patient-days of intubation in the control and no-RGV groups, respectively; $P=0.9$).

Overall, 12 (30.8%) of the 39 patients with VAP had vomiting, compared to 40 (24.1%) of the 166 patients without VAP ($P=0.42$). In the control group, 7 (35%) patients with VAP had RGV values greater than 250 ml, compared to 25 (30.5%) patients without VAP ($P=0.79$).

DISCUSSION

This prospective before-after study showed that, compared to patients with RGV monitoring, patients without RGV monitoring during early enteral feeding received larger feeding volumes without experiencing increases in the rate of vomiting or VAP.

Early enteral feeding has been recommended in critically patients treated with endotracheal mechanical ventilation, because of documented positive effects on gut mucosa integrity, immune function, prevention of infections, glycemic control, and survival (1, 2, 16). In our ICU, we use early enteral feeding whenever possible in patients receiving endotracheal mechanical ventilation. Here, we studied patients who were receiving mechanical ventilation at the acute phase of their illness and who were given enteral nutrition within 48 hours after intubation. A dreaded complication of enteral feeding is vomiting followed by aspiration and VAP. Many critically ill patients experience poor tolerance of early enteral nutrition because of impaired gastric motility with delayed gastric emptying. The resulting high RGV increases the risk of gastroesophageal reflux (3-6, 17, 18). Gastroesophageal reflux with marked inhibition of esophageal motility is common in critically ill patients receiving endotracheal mechanical ventilation and may increase the risk of VAP by promoting retrograde oropharyngeal colonization, vomiting, and aspiration (1, 19). Aspiration has been reported as the leading cause of pneumonia in the ICU and the most serious complication of enteral tube feeding (12). Rates of intolerance to enteral feeding and VAP (46.1% and 19.6%, respectively) in our control group were similar to those reported in previous studies (20).

In an attempt to minimize the risk for aspiration and VAP, many clinicians monitor RGV by regularly aspirating the gastric content via the nasogastric tube. This practice has been included in recommendations on enteral feeding in the critically ill (11). It is based on the assumption that measured RGV is an accurate marker for intolerance to enteral feeding

with a risk of aspiration and VAP. Thus, enteral feeding is typically stopped in patients who have large RGVs, with the goal of preventing VAP. In our ICU, until 2005, detection of intolerance to enteral feeding in mechanically ventilated patients was based on RGV measurement every 6 hours. However, studies found no relationship between RGV and the risk of vomiting or VAP (13, 15). It has been suggested that RGV monitoring may be unnecessary (14). In July 2005, we removed RGV monitoring from our protocol for early enteral nutrition of mechanically ventilated patients and designed a before-after study to assess the effects of this change. To our knowledge, our study is the first comparison of two large patient groups in the everyday clinical setting, one with and the other without RGV monitoring during early enteral feeding. Importantly, neither vomiting nor VAP were higher without RGV monitoring than with RGV monitoring. Moreover, data in the group with RGV monitoring showed that episodes of vomiting were rarely associated with increased RGV values. These results are consistent with previous data obtained using colored microbeads (15). Furthermore, the daily volume of enteral feeding was higher without RGV monitoring. RGV monitoring may hinder enteral nutrition delivery by leading to unnecessary interruptions, which in turn may lead to underfeeding, a condition associated with increased rates of muscular, respiratory, and infectious complications (5, 6, 21, 22). Thus, stopping enteral nutrition delivery when the RGV reaches an arbitrarily selected cutoff is not justified by scientific evidence, increases nurse workload, and fails to decrease the risk of VAP.

Several factors may explain these findings. First, aspirating the stomach using a syringe and the nasogastric tube may fail to provide an accurate estimate of the RGV.

Underestimation may occur if the entire gastric content is not removed. Although used worldwide, this technique for RGV measurement is not standardized. Tube position, tube type, number of tube openings, syringe size, and the individual performing the aspiration may affect the results (14, 23). Other techniques may assess RGV more accurately but are not

applicable at the bedside (24, 25). Refractometry may hold promise but has not been evaluated in routine practice (26, 27). Second, RGV measurement every 6 hours may miss short-lived RGV increases associated with aspiration. However, the timing of RGV increases is unpredictable. Third, the 250-ml cutoff value used in our study may be inappropriate. The optimal RGV cutoff above which enteral feeding should be discontinued has not been determined. Cutoffs ranging from 150 to 500 ml have been used. Moreover, high RGV values are not independently correlated with adverse outcomes, and there is no evidence that decreasing the cutoff leads to lower rates of aspiration or VAP (12, 15, 28). Last, aspiration of enteral nutrition may not be the main determinant of VAP(15). Previous studies indicate that aspiration of oropharyngeal secretions colonized with pathogenic bacteria is the main pathogenic mechanism of VAP (11, 20). The role of the stomach as a pathogen reservoir is still debated. Thus, instead of RGV monitoring, other strategies such as orotracheal intubation, changes in ventilator circuits only for each new patient, use of closed endotracheal suction systems, use of heat and moisture exchangers changed weekly, semi-recumbent positioning, and subglottic secretion drainage may hold greater potential for decreasing VAP rates (29).

Our study has several limitations. First, the observational, nonrandomized, before/after design limits our ability to determine a causal relationship between the intervention and the increased enteral feeding volumes. An effect of time cannot be completely excluded. However, we considered that available scientific data supported removal of RGV from our enteral feeding protocol. The aim of the present study was to evaluate this change in everyday practice. The study was performed over two well-defined, consecutive, 1-year periods during which all consecutive patients were screened for the study. No other treatments that might have influenced our results were introduced during either period. The ICU staff had extensive experience with early enteral feeding and use of standard ICU protocols. Moreover, recent

studies used a similar design (30-32). Therefore, we are confident that routine RGV monitoring is not beneficial in clinical practice. Second, our study was performed in a single ICU, and the results may not apply to other institutions. However, the demographic characteristics and rates of enteral feeding intolerance or VAP in our patients were similar to those reported in earlier studies, suggesting that our intervention might benefit patients in other ICUs. Third, the target volume of enteral feeding was not calculated for each individual patient. A mismatch may have occurred between the daily target volume and the nutritional needs in some of the patients. Tailoring enteral feeding volumes to the individual needs of each patient deserves to be investigated in future studies.

CONCLUSION

Compared to patients with RGV monitoring, patients without RGV monitoring during early enteral feeding received more enteral nutrition without experiencing increased rates of vomiting or VAP. Thus, stopping enteral feeding delivery when an arbitrarily selected RGV cutoff was reached failed to decrease the VAP rate or to induce other benefits. Routine RGV monitoring during early enteral nutrition of mechanically ventilated patients could be stopped in most ICUs.

Acknowledgments

We are indebted to A. Wolfe, MD, for assistance in preparing and reviewing the manuscript.

REFERENCES

1. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:355-373.
2. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, Nitenberg G, van den Berghe G, Wernerman J, Ebner C, et al. Espen guidelines on enteral nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 2006;25:210-223.
3. Adam S, Batson S. A study of problems associated with the delivery of enteral feed in critically ill patients in five icus in the uk. *Intensive Care Med* 1997;23:261-266.
4. Heyland DK, Tougas G, King D, Cook DJ. Impaired gastric emptying in mechanically ventilated, critically ill patients. *Intensive Care Med* 1996;22:1339-1344.
5. McClave SA, Sexton LK, Spain DA, Adams JL, Owens NA, Sullins MB, Blandford BS, Snider HL. Enteral tube feeding in the intensive care unit: Factors impeding adequate delivery. *Crit Care Med* 1999;27:1252-1256.
6. Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, Cani P, Ponche F, Bleichner G. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: Frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med* 2001;29:1955-1961.
7. Montejo JC. Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: A multicenter study. The nutritional and metabolic working group of the spanish society of intensive care medicine and coronary units. *Crit Care Med* 1999;27:1447-1453.
8. Reignier J, Thenoz-Jost N, Fiancette M, Legendre E, Lebert C, Bontemps F, Clementi E, Martin-Lefevre L. Early enteral nutrition in mechanically ventilated patients in the prone position. *Crit Care Med* 2004;32:94-99.

9. Artinian V, Krayem H, DiGiovine B. Effects of early enteral feeding on the outcome of critically ill mechanically ventilated medical patients. *Chest* 2006;129:960-967.
10. Cook DJ, Meade MO, Hand LE, McMullin JP. Toward understanding evidence uptake: Semirecumbency for pneumonia prevention. *Crit Care Med* 2002;30:1472-1477.
11. Kollef MH. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004;32:1396-1405.
12. McClave SA, DeMeo MT, DeLegge MH, DiSario JA, Heyland DK, Maloney JP, Metheny NA, Moore FA, Scolapio JS, Spain DA, et al. North american summit on aspiration in the critically ill patient: Consensus statement. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002;26:S80-85.
13. McClave SA, Snider HL. Clinical use of gastric residual volumes as a monitor for patients on enteral tube feeding. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002;26:S43-48; discussion S49-50.
14. Zaloga GP. The myth of the gastric residual volume. *Crit Care Med* 2005;33:449-450.
15. McClave SA, Lukan JK, Stefater JA, Lowen CC, Looney SW, Matheson PJ, Gleeson K, Spain DA. Poor validity of residual volumes as a marker for risk of aspiration in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005;33:324-330.
16. Heyland DK, Dhaliwal R, Day A, Jain M, Drover J. Validation of the canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients: Results of a prospective observational study. *Crit Care Med* 2004;32:2260-2266.
17. Heyland D, Cook DJ, Winder B, Brylowski L, Van deMark H, Guyatt G. Enteral nutrition in the critically ill patient: A prospective survey. *Crit Care Med* 1995;23:1055-1060.
18. MacLaren R. Intolerance to intragastric enteral nutrition in critically ill patients: Complications and management. *Pharmacotherapy* 2000;20:1486-1498.

19. Nind G, Chen WH, Protheroe R, Iwakiri K, Fraser R, Young R, Chapman M, Nguyen N, Sifrim D, Rigda R, et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in critically ill mechanically ventilated patients. *Gastroenterology* 2005;128:600-606.
20. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:867-903.
21. Robinson L, Diette GB, Song X, Brower RG, Krishnan JA. Low caloric intake is associated with nosocomial bloodstream infections in patients in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2004;32:350-357.
22. Villet S, Chiolerio RL, Bollmann MD, Revelly JP, Cayeux RNM, Delarue J, Berger MM. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in icu patients. *Clin Nutr* 2005;24:502-509.
23. Metheny NA, Stewart J, Nuetzel G, Oliver D, Clouse RE. Effect of feeding-tube properties on residual volume measurements in tube-fed patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005;29:192-197.
24. Dive A, Miesse C, Galanti L, Jamart J, Evrard P, Gonzalez M, Installe E. Effect of erythromycin on gastric motility in mechanically ventilated critically ill patients: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1995;23:1356-1362.
25. Ritz MA, Chapman MJ, Fraser RJ, Finnis ME, Butler RN, Cmielewski P, Davidson GP, Rea D. Erythromycin dose of 70 mg accelerates gastric emptying as effectively as 200 mg in the critically ill. *Intensive Care Med* 2005;31:949-954.
26. Chang WK, McClave SA, Chao YC. Continuous nasogastric tube feeding: Monitoring by combined use of refractometry and traditional gastric residual volumes. *Clin Nutr* 2004;23:105-112.

27. Chang WK, McClave SA, Hsieh CB, Chao YC. Gastric residual volume (grv) and gastric contents measurement by refractometry. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007;31:63-68.
28. Lin HC, Van Citters GW. Stopping enteral feeding for arbitrary gastric residual volume may not be physiologically sound: Results of a computer simulation model. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997;21:286-289.
29. Dodek P, Keenan S, Cook D, Heyland D, Jacka M, Hand L, Muscedere J, Foster D, Mehta N, Hall R, et al. Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 2004;141:305-313.
30. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Violet S, Sebbane M, Perrigault PF, Mann C, Lefrant JY, Eledjam JJ. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34:1691-1699.
31. Micek ST, Roubinian N, Heuring T, Bode M, Williams J, Harrison C, Murphy T, Prentice D, Ruoff BE, Kollef MH. Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:2707-2713.
32. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, Sexton B, Hyzy R, Welsh R, Roth G, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the icu. *N Engl J Med* 2006;355:2725-2732.

Table 1- Characteristics of the study patients

	RGV group (n=102)	No-RGV group (n=103)	P value
Age (yrs)	62 ± 16	63 ± 15	0.67
Gender (male/female)	66/36	73/30	0.37
McCabe, n (%)			0.94
(0) No fatal underlying disease	52 (51)	50 (48.5)	
(1) Death expected within 5 years	39 (38.2)	41 (39.8)	
(2) Death expected within 1 year	11 (10.8)	12 (11.7)	
Weight (kg)	75±20	81±22	0.07
SAPS II	53±15	51±17	0.25
SOFA at baseline	8±3	7±4	0.06
SOFA, maximum value *	10±3	10±4	0.74
Medical diagnosis at admission n (%)	91 (89.2)	91 (89.3)	0.99
Diagnosis at ICU admission n (%)			0.97
Cardiac arrest	6 (5.9)	8 (7.8)	
Acute heart failure	8 (7.8)	6 (5.8)	
Acute central nervous failure	25 (24.5)	22 (21.4)	
Acute respiratory failure	34 (33.3)	36 (35)	
Sepsis	21 (20.6)	23 (22.3)	
Miscellaneous	8 (7.8)	8 (7.8)	
Risk factors for EN intolerance			
Prone position n (%)	35 (34.3)	28 (27.2)	0.23
Diabetes mellitus n (%)	7 (6.9)	11 (10.7)	0.46
Sedative agents, n (%)	63 (62.4)	62 (60.2)	0.78
Dialysis n (%)	18 (17.6)	14 (13.6)	0.45

SAPS II, Simplified Acute Physiologic Score; *maximum SOFA score value during the 7-day study period

Table 2. Clinical outcomes of patients in each group

	Control group (n=102)	No-RGV group (n=103)	P value
Intolerance to enteral nutrition n (%)	47 (46.1)	27 (26.2)	0.004
Enteral nutrition (ml/day)	1381 [1151-1591]	1489 [1349-1647]	0.002
Vomiting n (%)	25 (24.5)	27 (26.2)	0.87
Ventilation-associated pneumonia n (%)	20 (19.6)	19 (18.4)	0.86

RGV: residual gastric volume. In the control group, intolerance to enteral nutrition was defined as vomiting or RGV>250 ml; in the no-RGV group, RGV was not measured and intolerance was defined as vomiting. Values of enteral nutrition are medians volume [interquartile range].

Table 3. Volume of enteral feeding received daily by the patients in each group

	Control group (n=102)	No-RGV group (n=103)	<i>P</i> value
Day 1 (ml)	300 (159-300)	415 (175-450)	0.012
Day 2 (ml)	1431 (1156-1500)	1725 (1583-1800)	<0.0001
Day 3 (ml)	1800 (1445-1920)	1800 (1800-1800)	0.69
Day 4 (ml)	1800 (1322-2040)	1800 (1800-1915)	0.88
Day 5 (ml)	1800 (1350-2040)	1800 (1706-2040)	0.53
Day 6 (ml)	1800 (1530-2040)	1800 (1800-2040)	0.93
Day 7 (ml)	1815 (1470-2040)	1800 (1748-2040)	0.81

RGV: residual gastric volume. Values are medians (interquartile range). Day 1 of the study was the first day of enteral feeding.

Discussion

Cette étude confirme que la mesure régulière du volume gastrique résiduel n'est pas un outil fiable pour prévenir les vomissements et les pneumopathies nosocomiales de patients recevant une nutrition entérale précoce, moins de 48 heures après l'instauration de la ventilation mécanique. La mesure du volume gastrique résiduel génère ainsi des arrêts inappropriés de la nutrition entérale qui contribuent à nourrir moins les patients.

Ces résultats éclairent d'un jour un peu différent les résultats de nos études précédentes. En effet, dans chacune de ces études, le volume gastrique résiduel a, conformément aux recommandations et à la littérature d'alors, servi de marqueur d'intolérance digestive. Concernant l'étude sur l'érythromycine, 3 seulement des 21 arrêts de nutrition pour intolérance étaient dus à des vomissements ; les 14 autres étant dus à un résidu gastrique dépassant 250 ml. Cependant, les 3 patients vomisseurs étaient exclusivement dans le groupe placebo. Dans la deuxième étude, 24 des 63 arrêts de nutrition entérale observés chez les patients en décubitus ventral et 15 des 42 observés chez ceux en décubitus dorsal étaient dus à un volume gastrique mesuré au-delà de 250 ml. Si ces arrêts n'avaient pas eu lieu, les patients de chaque groupe auraient reçu plus de nutrition entérale et peut-être que la différence observée entre les deux groupes quant aux volumes de nutrition reçus chaque jour auraient été moins importante. Néanmoins, les patients sur le ventre régurgitaient plus et auraient peut-être encore plus vomi si le débit de la nutrition avait été plus important. Dans la troisième étude, on observe aussi une forte proportion d'arrêts de la nutrition entérale pour intolérance jugée sur un volume résiduel gastrique dépassant la limite de 250 ml. Néanmoins, ces arrêts et la fréquence des vomissements étaient similaires dans les 2 groupes, avant et après la modification du protocole de nutrition entérale des patients en décubitus ventral.

Si la mesure du volume gastrique résiduel est une pratique extrêmement répandue, elle n'est pas définie dans les recommandations. Le texte américain précise que « la nutrition

entérale requiert une motricité gastrique adéquate » et qu' « un volume gastrique résiduel supérieur à 150 ml impose de réduire le débit d'administration, d'envisager un apport intraveineux, voire une administration directe du soluté dans l'intestin grêle », « la place d'agents prokinétiques tels que le cisapride ou l'érythromycine n'étant pas établie » [1]. Le consensus français définit une valeur limite de résidu gastrique de 200ml [4]. Les recommandations canadiennes stipulent, sur la base d'une « revue de la littérature » que l'utilisation du prokinétique « peut être envisagée » dans le but d'améliorer l'administration de la nutrition entérale ; elles ne précisent pas selon quels critères est défini l'intolérance à la nutrition entérale [2]. Les recommandations européennes mentionnent uniquement que « l'administration de prokinétique doit être envisagée en cas d'intolérance à la nutrition entérale », précisant « en cas de résidu gastrique augmenté », mais sans définir la technique de mesure, la fréquence des contrôles, ni de valeur seuil. [2]. L'absence de définition plus précise de l'intolérance digestive à la nutrition entérale et de la technique de mesure du résidu gastrique est probablement liée à l'absence d'étude clinique sur le sujet. Notre travail montre que la pratique de la mesure du résidu gastrique « validée par l'usage » n'est pas adéquate. A l'avenir, la mesure du volume du contenu gastrique devra probablement être reconsidérée si de nouvelles techniques fiables et simples à mettre en œuvre au chevet du patient sont développées. Actuellement, les seules techniques disponibles utilisent la mesure de la concentration de colorants ou de marqueurs radioactifs après leur dilution dans le contenu gastrique et ne sont pas validées ou applicables en routine au chevet du patient [109, 182-186]. Il faudra alors préciser si la notion de valeur limite à ne pas dépasser pour ne pas augmenter le risque d'infection pulmonaire est pertinente ou non. L'impact réel de la nutrition entérale et de l'intolérance à celle-ci sur le risque de pneumopathie nosocomiale reste à déterminer.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La nutrition est un élément majeur de la prise en charge des patients en état critique. La nutrition entérale précoce doit théoriquement être préférée à la nutrition parentérale. Elle est en effet associée à une réduction du risque infectieux nosocomial et, peut-être, à une amélioration du pronostic vital. Néanmoins, la nutrition entérale reste encore l'objet de réticences fortes. En effet, sa mise en œuvre n'a jamais été standardisée et elle est fréquemment associée chez les patients les plus graves à un risque important d'intolérance gastrique et de pneumopathies nosocomiales. Cette thèse présente un ensemble de travaux visant à assurer une meilleure délivrance de la nutrition entérale précoce au chevet du patient traité par ventilation mécanique tout en maîtrisant le risque infectieux nosocomial pulmonaire.

Nos travaux montrent que l'érythromycine peut être choisie comme prokinétique avec une bonne chance d'efficacité pour réduire l'intolérance à la nutrition entérale précoce ; que les patients traités par décubitus ventral sont à très haut risque d'intolérance, mais que l'application d'un protocole préventif associant position proclive et érythromycine permet de leur administrer plus de nutrition sans majorer le risque de régurgitation ou de pneumopathie ; et enfin, que l'arrêt de la surveillance régulière du résidu gastrique permet d'administrer plus de nutrition entérale, sans majorer la fréquence des régurgitations ou des pneumopathies. Les limites de ces travaux ont été discutées plus haut. Leurs caractères non randomisés pour la plupart et avant/après pour les plus récentes font qu'ils relèvent plus de l'analyse de pratique au chevet du patient que de l'investigation scientifique permettant de tirer des conclusions définitives. Néanmoins, ces travaux sont indiscutablement un reflet de la « vraie vie » au chevet du patient, sans identification ou construction de groupes de patients n'ayant qu'un rapport lointain avec ceux admis chaque jour dans nos services de réanimation. En ce sens, ils ont permis de conforter des traitements ou association de traitements mis en place dans le

service et ils peuvent servir de repères à d'autres équipes cherchant à améliorer leur pratique de la nutrition entérale précoce. Comme vu précédemment, la plupart des études publiées à ce jour sur la nutrition entérale souffrent d'une construction fréquente sur la base de modèles expérimentaux.

Enfin, on l'a vu, il est impossible actuellement de trancher sur le caractère réellement supérieur ou non de la nutrition entérale précoce en comparaison de la nutrition parentérale pour améliorer le pronostic vital des patients. Des études contrôlées portant sur des effectifs adaptés de patients manquent indiscutablement sur le sujet. Dans cette perspective, notre travail se veut et peut être considéré comme un socle clinique permettant de choisir des traitements ou protocoles définissant les conditions dans lesquelles pourront être réalisées ces futures études.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cerra, F.B., et al., *Applied nutrition in ICU patients. A consensus statement of the American College of Chest Physicians*. Chest, 1997. **111**(3): p. 769-78.
2. Heyland, D.K., et al., *Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2003. **27**(5): p. 355-73.
3. Kreymann, K.G., et al., *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care*. Clin Nutr, 2006. **25**(2): p. 210-23.
4. *Nutrition de l'agressé. Conférence de consensus de la Société francophone de nutrition entérale et parentérale*. Réanimation Urgences, 1998. **7**(3): p. 347-356
5. Beier-Holgersen, R. and S. Boesby, *Influence of postoperative enteral nutrition on postsurgical infections*. Gut, 1996. **39**(6): p. 833-5.
6. Beier-Holgersen, R. and B. Brandstrup, *Influence of early postoperative enteral nutrition versus placebo on cell-mediated immunity, as measured with the Multitest CMI*. Scand J Gastroenterol, 1999. **34**: p. 98 - 102.
7. Braga, M., et al., *Early postoperative enteral nutrition improves gut oxygenation and reduces costs compared with total parenteral nutrition*. Crit Care Med, 2001. **29**(2): p. 242-8.
8. Braga, M., et al., *Artificial nutrition after major abdominal surgery: impact of route of administration and composition of the diet*. Crit Care Med, 1998. **26**(1): p. 24-30.
9. Elke, G., et al., *Current practice in nutritional support and its association with mortality in septic patients--results from a national, prospective, multicenter study*. Crit Care Med, 2008. **36**(6): p. 1762-7.

10. Kudsk, K.A., et al., *Enteral versus parenteral feeding. Effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma*. Ann Surg, 1992. **215**(5): p. 503-11; discussion 511-3.
11. Moore, E.E. and T.N. Jones, *Benefits of immediate jejunostomy feeding after major abdominal trauma--a prospective, randomized study*. J Trauma, 1986. **26**(10): p. 874-81.
12. Moore, F.A., et al., *TEN versus TPN following major abdominal trauma--reduced septic morbidity*. J Trauma, 1989. **29**(7): p. 916-22; discussion 922-3.
13. Windsor, A.C., et al., *Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis*. Gut, 1998. **42**(3): p. 431-5.
14. Alverdy, J., H.S. Chi, and G.F. Sheldon, *The effect of parenteral nutrition on gastrointestinal immunity. The importance of enteral stimulation*. Ann Surg, 1985. **202**(6): p. 681-4.
15. Bortenschlager, L., et al., *Enteral feeding minimizes liver injury during hemorrhagic shock*. Shock, 1994. **2**(5): p. 351-4.
16. Braga, M., et al., *Impact of enteral nutrition on intestinal bacterial translocation and mortality in burned mice*. Clin Nutr, 1994. **13**(4): p. 256-61.
17. Hadfield, R.J., et al., *Effects of enteral and parenteral nutrition on gut mucosal permeability in the critically ill*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **152**(5 Pt 1): p. 1545-8.
18. Li, J., et al., *Effects of parenteral and enteral nutrition on gut-associated lymphoid tissue*. J Trauma, 1995. **39**(1): p. 44-51; discussion 51-2.
19. Braunschweig, C.L., et al., *Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis*. Am J Clin Nutr, 2001. **74**(4): p. 534-42.

20. Gramlich, L., et al., *Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature.* Nutrition, 2004. **20**(10): p. 843-8.
21. Heyland, D.K. and R. Dhaliwal, *Early enteral nutrition vs. early parenteral nutrition: an irrelevant question for the critically ill?* Crit Care Med, 2005. **33**(1): p. 260-1.
22. Marik, P.E. and G.P. Zaloga, *Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis.* BMJ, 2004. **328**(7453): p. 1407.
23. Moore, F.A., et al., *Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications. The results of a meta-analysis.* Ann Surg, 1992. **216**(2): p. 172-83.
24. Artinian, V., H. Krayem, and B. DiGiovine, *Effects of early enteral feeding on the outcome of critically ill mechanically ventilated medical patients.* Chest, 2006. **129**(4): p. 960-7.
25. Marik, P.E. and G.P. Zaloga, *Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review.* Crit Care Med, 2001. **29**(12): p. 2264-70.
26. De Jonghe, B., et al., *A prospective survey of nutritional support practices in intensive care unit patients: what is prescribed? What is delivered?* Crit Care Med, 2001. **29**(1): p. 8-12.
27. Preiser, J.C., et al., *Management of nutrition in European intensive care units: results of a questionnaire. Working Group on Metabolism and Nutrition of the European Society of Intensive Care Medicine.* Intensive Care Med, 1999. **25**(1): p. 95-101.
28. Rice, T.W., et al., *Variation in enteral nutrition delivery in mechanically ventilated patients.* Nutrition, 2005. **21**(7-8): p. 786-92.

29. Rohm, K.D., et al., *Nutrition support and treatment of motility disorders in critically ill patients - results of a survey on German intensive care units*. Eur J Anaesthesiol, 2008. **25**(1): p. 58-66.
30. Adam, S. and S. Batson, *A study of problems associated with the delivery of enteral feed in critically ill patients in five ICUs in the UK*. Intensive Care Med, 1997. **23**(3): p. 261-6.
31. Binnekade, J.M., et al., *Daily enteral feeding practice on the ICU: attainment of goals and interfering factors*. Crit Care, 2005. **9**(3): p. R218-25.
32. Heyland, D., et al., *Enteral nutrition in the critically ill patient: a prospective survey*. Crit Care Med, 1995. **23**(6): p. 1055-60.
33. Heyland, D.K., et al., *Nutrition support in the critical care setting: current practice in canadian ICUs--opportunities for improvement?* JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2003. **27**(1): p. 74-83.
34. Bistran, B.R. and K.C. McCowen, *Nutritional and metabolic support in the adult intensive care unit: key controversies*. Crit Care Med, 2006. **34**(5): p. 1525-31.
35. Wernerman, J., *Guidelines for nutritional support in intensive care unit patients: a critical analysis*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2005. **8**(2): p. 171-5.
36. McClave, S.A., et al., *Enteral tube feeding in the intensive care unit: factors impeding adequate delivery*. Crit Care Med, 1999. **27**(7): p. 1252-6.
37. Bosscha, K., et al., *Gastrointestinal motility and gastric tube feeding in mechanically ventilated patients*. Crit Care Med, 1998. **26**(9): p. 1510-7.
38. Chapman, M.J., et al., *Gastric emptying and the organization of antro-duodenal pressures in the critically ill*. Neurogastroenterol Motil, 2008. **20**(1): p. 27-35.
39. Dive, A., et al., *Gastroduodenal motility in mechanically ventilated critically ill patients: a manometric study*. Crit Care Med, 1994. **22**(3): p. 441-7.

40. Kolbel, C.B., et al., *Esophageal motility disorders in critically ill patients: a 24-hour manometric study*. Intensive Care Med, 2000. **26**(10): p. 1421-7.
41. Landzinski, J., et al., *Gastric motility function in critically ill patients tolerant vs intolerant to gastric nutrition*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2008. **32**(1): p. 45-50.
42. McClave, S.A., et al., *North American Summit on Aspiration in the Critically Ill Patient: consensus statement*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2002. **26**(6 Suppl): p. S80-5.
43. Ritz, M.A., et al., *Impacts and patterns of disturbed gastrointestinal function in critically ill patients*. Am J Gastroenterol, 2000. **95**(11): p. 3044-52.
44. Schuster-Bruce, M., *Gastric emptying in the critically ill*. Crit Care Med, 2001. **29**(6): p. 1293-4.
45. Chastre, J. and J.Y. Fagon, *Ventilator-associated pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(7): p. 867-903.
46. Cook, D., B.D. Jonghe, and D. Heyland, *The relation between nutrition and nosocomial pneumonia: randomized trials in critically ill patients*. Crit Care, 1997. **1**(1): p. 3-9.
47. Cook, D.J. and M.H. Kollef, *Risk factors for ICU-acquired pneumonia*. JAMA, 1998. **279**(20): p. 1605-6.
48. Cook, D.J., et al., *Toward understanding evidence uptake: semirecumbency for pneumonia prevention*. Crit Care Med, 2002. **30**(7): p. 1472-7.
49. Dodek, P., et al., *Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia*. Ann Intern Med, 2004. **141**(4): p. 305-13.
50. Kollef, M.H., *Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia*. Crit Care Med, 2004. **32**(6): p. 1396-405.

51. Mentec, H., et al., *Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications*. Crit Care Med, 2001. **29**(10): p. 1955-61.
52. De, B., et al., *Enteral nutrition in the critically ill: a prospective survey in an Australian intensive care unit*. Anaesth Intensive Care, 2001. **29**(6): p. 619-22.
53. Heyland, D.K., et al., *Impaired gastric emptying in mechanically ventilated, critically ill patients*. Intensive Care Med, 1996. **22**(12): p. 1339-44.
54. Montejo, J.C., *Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study*. The Nutritional and Metabolic Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. Crit Care Med, 1999. **27**(8): p. 1447-53.
55. Desachy, A., et al., *Initial efficacy and tolerability of early enteral nutrition with immediate or gradual introduction in intubated patients*. Intensive Care Med, 2008. **34**(6): p. 1054-1059.
56. Cerra, F.B., et al., *Enteral nutrition does not prevent multiple organ failure syndrome (MOFS) after sepsis*. Surgery, 1988. **104**(4): p. 727-33.
57. Adams, S., et al., *Enteral versus parenteral nutritional support following laparotomy for trauma: a randomized prospective trial*. J Trauma, 1986. **26**(10): p. 882-91.
58. Hadley, M.N., et al., *Nutritional support and neurotrauma: a critical review of early nutrition in forty-five acute head injury patients*. Neurosurgery, 1986. **19**(3): p. 367-73.
59. Kalfarentzos, F., et al., *Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial*. Br J Surg, 1997. **84**(12): p. 1665-9.

60. Borzotta, A.P., et al., *Enteral versus parenteral nutrition after severe closed head injury*. J Trauma, 1994. **37**(3): p. 459-68.
61. Dunham, C.M., et al., *Gut failure--predictor of or contributor to mortality in mechanically ventilated blunt trauma patients?* J Trauma, 1994. **37**(1): p. 30-4.
62. Rapp, R.P., et al., *The favorable effect of early parenteral feeding on survival in head-injured patients*. J Neurosurg, 1983. **58**(6): p. 906-12.
63. Woodcock, N.P., et al., *Enteral versus parenteral nutrition: a pragmatic study*. Nutrition, 2001. **17**(1): p. 1-12.
64. Young, B., et al., *The effect of nutritional support on outcome from severe head injury*. J Neurosurg, 1987. **67**(5): p. 668-76.
65. Lipman, T.O., *Grains or veins: is enteral nutrition really better than parenteral nutrition? A look at the evidence*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1998. **22**(3): p. 167-82.
66. Wicks, C., et al., *Comparison of enteral feeding and total parenteral nutrition after liver transplantation*. Lancet, 1994. **344**(8926): p. 837-40.
67. Chiarelli, A., et al., *Very early nutrition supplementation in burned patients*. Am J Clin Nutr, 1990. **51**(6): p. 1035-9.
68. Eyer, S.D., et al., *Early enteral feeding does not attenuate metabolic response after blunt trauma*. J Trauma, 1993. **34**(5): p. 639-43; discussion 643-4.
69. Chuntrasakul, C., et al., *Early nutritional support in severe traumatic patients*. J Med Assoc Thailand, 1996. **79**: p. 21 - 26.
70. Singh, G., R.P. Ram, and S.K. Khanna, *Early postoperative enteral feeding in patients with nontraumatic intestinal perforation and peritonitis*. J Am Coll Surg, 1998. **187**(2): p. 142-6.

71. Kompan, L., et al., *Effects of early enteral nutrition on intestinal permeability and the development of multiple organ failure after multiple injury*. Intensive Care Med, 1999. **25**(2): p. 157-61.
72. Minard, G., et al., *Early versus delayed feeding with an immune-enhancing diet in patients with severe head injuries*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2000. **24**: p. 145 - 149.
73. Pupelis, G., et al., *Jejunal feeding, even when instituted late, improves outcomes in patients with severe pancreatitis and peritonitis*. Nutrition, 2001. **17**(2): p. 91-4.
74. Grahm, T.W., D.B. Zadrozny, and T. Harrington, *The benefits of early jejunal hyperalimentation in the head-injured patient*. Neurosurgery, 1989. **25**(5): p. 729-35.
75. Hasse, J.M., et al., *Early enteral nutrition support in patients undergoing liver transplantation*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1995. **19**(6): p. 437-43.
76. Heyland, D.K., *Nutritional support in the critically ill patients. A critical review of the evidence*. Crit Care Clin, 1998. **14**(3): p. 423-40.
77. Ibrahim, E.H., et al., *Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2002. **26**(3): p. 174-81.
78. Lewis, S.J., et al., *Early enteral feeding versus 'nil by mouth' after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials*. BMJ, 2001. **323**: p. 773 - 776.
79. Reignier, J., et al., *Early enteral nutrition in mechanically ventilated patients in the prone position*. Crit Care Med, 2004. **32**(1): p. 94-9.
80. Ott, L., et al., *Altered gastric emptying in the head-injured patient: relationship to feeding intolerance*. J Neurosurg, 1991. **74**(5): p. 738-42.

81. Nguyen, N.Q., et al., *The impact of admission diagnosis on gastric emptying in critically ill patients*. Crit Care, 2007. **11**(1): p. R16.
82. Chapman, M., et al., *Antro-pyloro-duodenal motor responses to gastric and duodenal nutrient in critically ill patients*. Gut, 2005. **54**(10): p. 1384-90.
83. Nguyen, N.Q., et al., *Proximal gastric response to small intestinal nutrients is abnormal in mechanically ventilated critically ill patients*. World J Gastroenterol, 2006. **12**(27): p. 4383-8.
84. Nguyen, N.Q., et al., *The relationship between gastric emptying, plasma cholecystokinin, and peptide YY in critically ill patients*. Crit Care, 2007. **11**(6): p. R132.
85. Nguyen, N.Q., et al., *Feed intolerance in critical illness is associated with increased basal and nutrient-stimulated plasma cholecystokinin concentrations*. Crit Care Med, 2007. **35**(1): p. 82-8.
86. Deane, A., et al., *Mechanisms underlying feed intolerance in the critically ill: implications for treatment*. World J Gastroenterol, 2007. **13**(29): p. 3909-17.
87. Ho, K.M., G.J. Dobb, and S.A. Webb, *A comparison of early gastric and post-pyloric feeding in critically ill patients: a meta-analysis*. Intensive Care Med, 2006. **32**(5): p. 639-49.
88. Meert, K.L., K.M. Daphtary, and N.A. Metheny, *Gastric vs small-bowel feeding in critically ill children receiving mechanical ventilation: a randomized controlled trial*. Chest, 2004. **126**(3): p. 872-8.
89. Davies, A.R. and R. Bellomo, *Establishment of enteral nutrition: prokinetic agents and small bowel feeding tubes*. Curr Opin Crit Care, 2004. **10**(2): p. 156-61.
90. Marik, P. and G. Zaloga, *Gastric versus post-pyloric feeding: a systematic review*. Critical Care, 2003. **7**(3): p. R46 - R51.

91. Neumann, D.A. and M.H. DeLegge, *Gastric versus small-bowel tube feeding in the intensive care unit: a prospective comparison of efficacy*. Crit Care Med, 2002. **30**(7): p. 1436-8.
92. Montejo, J.C., et al., *Multicenter, prospective, randomized, single-blind study comparing the efficacy and gastrointestinal complications of early jejunal feeding with early gastric feeding in critically ill patients*. Crit Care Med, 2002. **30**(4): p. 796-800.
93. Davies, A.R., et al., *Randomized comparison of nasojejunal and nasogastric feeding in critically ill patients*. Crit Care Med, 2002. **30**(3): p. 586-90.
94. Esparza, J., et al., *Equal aspiration rates in gastrically and transpylorically fed critically ill patients*. Intensive Care Med, 2001. **27**(4): p. 660-4.
95. Boivin, M.A. and H. Levy, *Gastric feeding with erythromycin is equivalent to transpyloric feeding in the critically ill*. Crit Care Med, 2001. **29**(10): p. 1916-9.
96. Kearns, P.J., et al., *The incidence of ventilator-associated pneumonia and success in nutrient delivery with gastric versus small intestinal feeding: a randomized clinical trial*. Crit Care Med, 2000. **28**(6): p. 1742-6.
97. Dive, A., et al., *Gastric acidity and duodenogastric reflux during nasojejunal tube feeding in mechanically ventilated patients*. Intensive Care Med, 1999. **25**(6): p. 574-80.
98. Walker, A.M., et al., *The risk of serious cardiac arrhythmias among cisapride users in the United Kingdom and Canada*. Am J Med, 1999. **107**(4): p. 356-62.
99. Wysowski, D.K. and J. Bacsanyi, *Cisapride and fatal arrhythmia*. N Engl J Med, 1996. **335**(4): p. 290-1.

100. MacLaren, R., et al., *Comparison of cisapride and metoclopramide for facilitating gastric emptying and improving tolerance to intragastric enteral nutrition in critically III, mechanically ventilated adults*. Clin Ther, 2001. **23**(11): p. 1855-66.
101. Jooste, C.A., J. Mustoe, and G. Collee, *Metoclopramide improves gastric motility in critically ill patients*. Intensive Care Med, 1999. **25**(5): p. 464-8.
102. Nursal, T.Z., et al., *The effect of metoclopramide on gastric emptying in traumatic brain injury*. J Clin Neurosci, 2007. **14**(4): p. 344-8.
103. Bouvet, L., et al., *Erythromycin promotes gastric emptying during acute pain in volunteers*. Anesth Analg, 2006. **102**(6): p. 1803-8.
104. Boivin, M.A., M.C. Carey, and H. Levy, *Erythromycin accelerates gastric emptying in a dose-response manner in healthy subjects*. Pharmacotherapy, 2003. **23**(1): p. 5-8.
105. Berne, J.D., et al., *Erythromycin reduces delayed gastric emptying in critically ill trauma patients: a randomized, controlled trial*. J Trauma, 2002. **53**(3): p. 422-5.
106. Oei, J. and K. Lui, *A placebo-controlled trial of low-dose erythromycin to promote feed tolerance in preterm infants*. Acta Paediatr, 2001. **90**(8): p. 904-8.
107. Curry, J.I., T.D. Lander, and M.D. Stringer, *Review article: erythromycin as a prokinetic agent in infants and children*. Aliment Pharmacol Ther, 2001. **15**(5): p. 595-603.
108. Chapman, M.J., et al., *Erythromycin improves gastric emptying in critically ill patients intolerant of nasogastric feeding*. Crit Care Med, 2000. **28**(7): p. 2334-7.
109. Dive, A., et al., *Effect of erythromycin on gastric motility in mechanically ventilated critically ill patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled study*. Crit Care Med, 1995. **23**(8): p. 1356-62.
110. Janssens, J., et al., *Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. Preliminary studies*. N Engl J Med, 1990. **322**(15): p. 1028-31.

111. Carbonell, N., et al., *Erythromycin infusion prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial*. Am J Gastroenterol, 2006. **101**(6): p. 1211-5.
112. Frossard, J.L., et al., *Erythromycin intravenous bolus infusion in acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial*. Gastroenterology, 2002. **123**(1): p. 17-23.
113. Gharpure, V., K.L. Meert, and A.P. Sarnaik, *Efficacy of erythromycin for postpyloric placement of feeding tubes in critically ill children: a randomized, double-blind, placebo controlled study*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2001. **25**(3): p. 160-5.
114. Kopp, V.J., D.C. Mayer, and N.J. Shaheen, *Intravenous erythromycin promotes gastric emptying prior to emergency anesthesia*. Anesthesiology, 1997. **87**(3): p. 703-5.
115. Kalliafas, S., et al., *Erythromycin facilitates postpyloric placement of nasoduodenal feeding tubes in intensive care unit patients: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1996. **20**(6): p. 385-8.
116. Zaloga, G.P. and P. Marik, *Promotility agents in the intensive care unit*. Crit Care Med, 2000. **28**(7): p. 2657-9.
117. Booth, C.M., D.K. Heyland, and W.G. Paterson, *Gastrointestinal promotility drugs in the critical care setting: a systematic review of the evidence*. Crit Care Med, 2002. **30**(7): p. 1429-35.
118. Nguyen, N.Q., et al., *Erythromycin is more effective than metoclopramide in the treatment of feed intolerance in critical illness*. Crit Care Med, 2007. **35**(2): p. 483-9.
119. Nguyen, N.Q., et al., *Prokinetic therapy for feed intolerance in critical illness: One drug or two?* Crit Care Med, 2007.

120. Erbas, T., et al., *Comparison of metoclopramide and erythromycin in the treatment of diabetic gastroparesis*. Diabetes Care, 1993. **16**(11): p. 1511-4.
121. Zaloga, G.P., *The myth of the gastric residual volume*. Crit Care Med, 2005. **33**(2): p. 449-50.
122. Douglas, W.W., et al., *Improved oxygenation in patients with acute respiratory failure: the prone position*. Am Rev Respir Dis, 1977. **115**(4): p. 559-66.
123. Mentzelopoulos, S.D., C. Roussos, and S.G. Zakynthinos, *Prone position improves expiratory airway mechanics in severe chronic bronchitis*. Eur Respir J, 2005. **25**(2): p. 259-68.
124. Nakos, G., et al., *Effect of the prone position on patients with hydrostatic pulmonary edema compared with patients with acute respiratory distress syndrome and pulmonary fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **161**(2 Pt 1): p. 360-8.
125. Reignier, J., et al., *Short-term effects of prone position in chronic obstructive pulmonary disease patients with severe acute hypoxemic and hypercapnic respiratory failure*. Intensive Care Med, 2005. **31**(8): p. 1128-31.
126. Blanch, L., et al., *Short-term effects of prone position in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome*. Intensive Care Med, 1997. **23**(10): p. 1033-9.
127. Chatte, G., et al., *Prone position in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory failure*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **155**(2): p. 473-8.
128. Easby, J., et al., *Prone ventilation following witnessed pulmonary aspiration: the effect on oxygenation*. Intensive Care Med, 2003. **29**(12): p. 2303-6.
129. Jolliet, P., P. Bulpa, and J.C. Chevrolet, *Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome*. Crit Care Med, 1998. **26**(12): p. 1977-85.

130. Mure, M., C.R. Martling, and S.G. Lindahl, *Dramatic effect on oxygenation in patients with severe acute lung insufficiency treated in the prone position*. Crit Care Med, 1997. **25**(9): p. 1539-44.
131. Voggenreiter, G., et al., *Intermittent prone positioning in the treatment of severe and moderate posttraumatic lung injury*. Crit Care Med, 1999. **27**(11): p. 2375-82.
132. Papazian, L., et al., *Is a short trial of prone positioning sufficient to predict the improvement in oxygenation in patients with acute respiratory distress syndrome?* Intensive Care Med, 2001. **27**(6): p. 1044-9.
133. Galiatsou, E., et al., *Prone position augments recruitment and prevents alveolar overinflation in acute lung injury*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **174**(2): p. 187-97.
134. Gattinoni, L., et al., *Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure*. Anesthesiology, 1991. **74**(1): p. 15-23.
135. Lamm, W.J., M.M. Graham, and R.K. Albert, *Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **150**(1): p. 184-93.
136. Pelosi, P., L. Brazzi, and L. Gattinoni, *Prone position in acute respiratory distress syndrome*. Eur Respir J, 2002. **20**(4): p. 1017-28.
137. Richter, T., et al., *Effect of prone position on regional shunt, aeration, and perfusion in experimental acute lung injury*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **172**(4): p. 480-7.
138. Pappert, D., et al., *Influence of positioning on ventilation-perfusion relationships in severe adult respiratory distress syndrome*. Chest, 1994. **106**(5): p. 1511-6.
139. Broccard, A., et al., *Prone positioning attenuates and redistributes ventilator-induced lung injury in dogs*. Crit Care Med, 2000. **28**(2): p. 295-303.

140. Broccard, A.F., et al., *Influence of prone position on the extent and distribution of lung injury in a high tidal volume oleic acid model of acute respiratory distress syndrome.* Crit Care Med, 1997. **25**(1): p. 16-27.
141. Valenza, F., et al., *Prone position delays the progression of ventilator-induced lung injury in rats: does lung strain distribution play a role?* Crit Care Med, 2005. **33**(2): p. 361-7.
142. Beuret, P., et al., *Prone position as prevention of lung injury in comatose patients: a prospective, randomized, controlled study.* Intensive Care Med, 2002. **28**(5): p. 564-9.
143. Guerin, C., et al., *Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial.* JAMA, 2004. **292**(19): p. 2379-87.
144. Gattinoni, L., et al., *Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure.* N Engl J Med, 2001. **345**(8): p. 568-73.
145. Matejovic, M., et al., *Effect of prone position on hepato-splanchnic hemodynamics in acute lung injury.* Intensive Care Med, 2002. **28**(12): p. 1750-5.
146. Mancebo, J., et al., *A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome.* Am J Respir Crit Care Med, 2006. **173**(11): p. 1233-9.
147. Guerin, C., *Prone positioning: do not turn it off!* Intensive Care Med, 2005. **31**(8): p. 1012-3.
148. Abroug, F., et al., *The effect of prone positioning in acute respiratory distress syndrome or acute lung injury: a meta-analysis. Areas of uncertainty and recommendations for research.* Intensive Care Med, 2008. **34**(6): p. 1002-11.
149. Alsaghir, A.H. and C.M. Martin, *Effect of prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis.* Crit Care Med, 2008. **36**(2): p. 603-9.
150. Reignier, J., *Prone position: can we move from better oxygenation to better survival?* Crit Care Med, 2005. **33**(2): p. 453-5.

151. Messerole, E., et al., *The pragmatics of prone positioning*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(10): p. 1359-63.
152. Dotson, R.G., R.G. Robinson, and S.K. Pingleton, *Gastroesophageal reflux with nasogastric tubes. Effect of nasogastric tube size*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **149**(6): p. 1659-62.
153. Drakulovic, M.B., et al., *Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial*. Lancet, 1999. **354**(9193): p. 1851-8.
154. Orozco-Levi, M., et al., *Semirecumbent position protects from pulmonary aspiration but not completely from gastroesophageal reflux in mechanically ventilated patients*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **152**(4 Pt 1): p. 1387-90.
155. Torres, A., et al., *Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position*. Ann Intern Med, 1992. **116**(7): p. 540-3.
156. Rubinson, L., et al., *Low caloric intake is associated with nosocomial bloodstream infections in patients in the medical intensive care unit*. Crit Care Med, 2004. **32**(2): p. 350-7.
157. Villet, S., et al., *Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients*. Clin Nutr, 2005. **24**(4): p. 502-9.
158. Fernandez, R., et al., *Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: a multicenter randomized clinical trial*. Intensive Care Med, 2008.
159. Stapleton, R.D., N. Jones, and D.K. Heyland, *Feeding critically ill patients: what is the optimal amount of energy?* Crit Care Med, 2007. **35**(9 Suppl): p. S535-40.
160. Leonet, S., et al., *Prone positioning in acute respiratory failure: survey of Belgian ICU nurses*. Intensive Care Med, 2002. **28**(5): p. 576-80.

161. McClave, S.A., et al., *Poor validity of residual volumes as a marker for risk of aspiration in critically ill patients*. Crit Care Med, 2005. **33**(2): p. 324-30.
162. Barr, J., et al., *Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence-based nutritional management protocol*. Chest, 2004. **125**(4): p. 1446-57.
163. Chapman, G., S. Curtas, and M.M. Meguid, *Standardized enteral orders attain caloric goals sooner: a prospective study*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1992. **16**(2): p. 149-51.
164. Heyland, D.K., et al., *Validation of the Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients: results of a prospective observational study*. Crit Care Med, 2004. **32**(11): p. 2260-6.
165. Mackenzie, S.L., et al., *Implementation of a nutrition support protocol increases the proportion of mechanically ventilated patients reaching enteral nutrition targets in the adult intensive care unit*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2005. **29**(2): p. 74-80.
166. Spain, D.A., et al., *Infusion protocol improves delivery of enteral tube feeding in the critical care unit*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1999. **23**(5): p. 288-92.
167. Kollef, M.H., *Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis*. JAMA, 1993. **270**(16): p. 1965-70.
168. Blin, N., et al., *Efficacité et tolérance du décubitus ventral en proclive*. Réanimation, 2003. **12**: p. SP236.
169. Chanques, G., et al., *Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit*. Crit Care Med, 2006. **34**(6): p. 1691-9.
170. Micek, S.T., et al., *Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock*. Crit Care Med, 2006. **34**(11): p. 2707-13.

171. Pronovost, P., et al., *An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU*. N Engl J Med, 2006. **355**(26): p. 2725-32.
172. O'Meara, D., et al., *Evaluation of delivery of enteral nutrition in critically ill patients receiving mechanical ventilation*. Am J Crit Care, 2008. **17**(1): p. 53-61.
173. Yavagal, D.R., D.R. Karnad, and J.L. Oak, *Metoclopramide for preventing pneumonia in critically ill patients receiving enteral tube feeding: a randomized controlled trial*. Crit Care Med, 2000. **28**(5): p. 1408-11.
174. Metheny, N., *Minimizing respiratory complications of nasoenteric tube feedings: state of the science*. Heart Lung, 1993. **22**(3): p. 213-23.
175. Metheny, N.A., *Preventing respiratory complications of tube feedings: evidence-based practice*. Am J Crit Care, 2006. **15**(4): p. 360-9.
176. Marshall, A.P. and S.H. West, *Enteral feeding in the critically ill: are nursing practices contributing to hypocaloric feeding?* Intensive Crit Care Nurs, 2006. **22**(2): p. 95-105.
177. Lin, H.C. and G.W. Van Citters, *Stopping enteral feeding for arbitrary gastric residual volume may not be physiologically sound: results of a computer simulation model*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1997. **21**(5): p. 286-9.
178. McClave, S.A., et al., *Use of residual volume as a marker for enteral feeding intolerance: prospective blinded comparison with physical examination and radiographic findings*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1992. **16**(2): p. 99-105.
179. Pinilla, J.C., et al., *Comparison of gastrointestinal tolerance to two enteral feeding protocols in critically ill patients: a prospective, randomized controlled trial*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2001. **25**(2): p. 81-6.

180. McClave, S.A. and H.L. Snider, *Clinical use of gastric residual volumes as a monitor for patients on enteral tube feeding*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2002. **26**(6 Suppl): p. S43-8; discussion S49-50.
181. Metheny, N.A., et al., *Effect of feeding-tube properties on residual volume measurements in tube-fed patients*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2005. **29**(3): p. 192-7.
182. Ritz, M.A., et al., *Erythromycin dose of 70 mg accelerates gastric emptying as effectively as 200 mg in the critically ill*. Intensive Care Med, 2005. **31**(7): p. 949-54.
183. Chang, W.K., S.A. McClave, and Y.C. Chao, *Enhancing interpretation of gastric residual volume by refractometry*. Nutr Clin Pract, 2004. **19**(5): p. 455-62.
184. Chang, W.K., S.A. McClave, and Y.C. Chao, *Continuous nasogastric tube feeding: monitoring by combined use of refractometry and traditional gastric residual volumes*. Clin Nutr, 2004. **23**(1): p. 105-12.
185. Chang, W.K., et al., *Gastric residual volume (GRV) and gastric contents measurement by refractometry*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2007. **31**(1): p. 63-8.
186. Chang, W.K., et al., *Monitoring bolus nasogastric tube feeding by the Brix value determination and residual volume measurement of gastric contents*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2004. **28**(2): p. 105-12.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA NUTRITION ENTERALE ET DE LA PREVENTION DES PNEUMOPATHIES NOSOCOMIALES EN MILIEU DE REANIMATION

La nutrition entérale précoce est un élément majeur de la prise en charge des patients en état critique.. Elle est en effet associée à une réduction du risque infectieux nosocomial et à une amélioration du pronostic vital. Néanmoins, sa mise en œuvre n'a jamais été standardisée et elle est fréquemment associée chez les patients les plus graves à un risque important d'intolérance gastrique, de régurgitations et de pneumopathies nosocomiales. Cette thèse présente un ensemble de travaux constituant un corpus visant à assurer une meilleure délivrance de la nutrition entérale précoce au chevet du patient traité par ventilation mécanique tout en maîtrisant le risque infectieux nosocomial pulmonaire. Nos travaux montrent que l'érythromycine peut être choisie comme prokinétique avec une bonne chance d'efficacité pour réduire l'intolérance à la nutrition entérale précoce ; que les patients traités par décubitus ventral sont à très haut risque d'intolérance, mais que l'application d'un protocole préventif associant décubitus ventral en position proclive et érythromycine permet de leur administrer plus de nutrition sans majorer le risque de régurgitation ou de pneumopathie ; et enfin, que l'arrêt de la surveillance régulière du résidu gastrique permet d'administrer plus de nutrition entérale, sans majorer la fréquence des régurgitations ou des pneumopathies.

MOTS-CLES : nutrition entérale, ventilation mécanique, gastroparésie, pneumopathies nosocomiales, reflux gastro-oesophagien, régurgitations, érythromycine, décubitus ventral.

CONTRIBUTION TO THE STUDY ON ENTERAL FEEDING DELIVERY AND PREVENTION OF NOSOCOMIAL PNEUMONIA IN INTENSIVE CARE UNIT

Early enteral feeding is a key component of the management of critically ill patients receiving mechanical ventilation. Compared to intravenous nutrition, enteral feeding has been associated with fewer infections and increased survival. However, many critically ill patients experience poor tolerance of early enteral nutrition because of impaired gastric motility with delayed gastric emptying. The resulting high residual gastric volumes increase the risk of gastroesophageal reflux, vomiting, aspiration, and ventilation-associated pneumonia. Moreover, the practice of enteral feeding at the bedside has never been standardized. In this thesis, we reported studies aimed to improve enteral feeding delivery and control of nosocomial pneumonia risk in patients receiving invasive mechanical ventilation. We demonstrated that erythromycin improves tolerance to early enteral feeding, that early enteral feeding is associated with higher rate of vomiting and subsequent underfeeding in patients turned in the prone position, that an intervention including prone positioning with 25° elevation and prophylactic erythromycin improves enteral nutrition delivery without increasing rates of vomiting or nosocomial pneumonia in patients turned in the prone position, and that patients without residual gastric volume monitoring during early enteral feeding receive more enteral nutrition without experiencing increased rates of vomiting or mechanical ventilation associated pneumonia.

KEY-WORDS: enteral nutrition, mechanical ventilation, gastroparesis, mechanical ventilation associated pneumonia, esophageal reflux, vomiting, erythromycin, prone position.

REIGNIER Jean

Service de Réanimation polyvalente – CHD -

85000 La Roche-sur-Yon