



HAL
open science

Impact de séances quotidiennes de ventilation par oscillations à haute fréquence dans les SDRA modérés à sévères sur le volume pulmonaire télé-expiratoire, la compliance pulmonaire et l'oxygénation

Bérénice Puech

► **To cite this version:**

Bérénice Puech. Impact de séances quotidiennes de ventilation par oscillations à haute fréquence dans les SDRA modérés à sévères sur le volume pulmonaire télé-expiratoire, la compliance pulmonaire et l'oxygénation. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01245908

HAL Id: dumas-01245908

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01245908>

Submitted on 17 Dec 2015

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

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

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE
SPÉCIALITÉ ANESTHÉSIE REANIMATION

Par Bérénice PUECH

Impact de séances quotidiennes de ventilation par oscillations à haute fréquence dans les SDRA modérés à sévères sur le volume pulmonaire télé-expiratoire, la compliance pulmonaire et l'oxygénation

Sous la direction du Dr Julien JABOT

Soutenue le 30 octobre 2015

Membres du jury :

M. GRUSON Didier	PUPH Réanimation Médicale CHU Pellegrin	Président
M. BIAIS Matthieu	MCU Réanimation Neurochirurgicale CHU Pellegrin	Rapporteur
M. SZTARK François	PUPH Anesthésie Réanimation SAR I CHU Pellegrin	Examineur
M. ROZE Hadrien	PH Réanimation Thoracique CHU Haut Lévêque	Examineur
M. JABOT Julien	PH Réanimation Polyvalente CHU Bellepierre	Directeur

Titre : Impact de séances quotidiennes de ventilation par oscillations à haute fréquence dans les SDRA modérés à sévères sur le volume pulmonaire télé-expiratoire, la compliance pulmonaire et l'oxygénation.

Résumé :

Introduction : La ventilation par oscillation à haute fréquence (HFO) répond aux principes de ventilation mécanique conventionnelle (VMC) protectrice du Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe (SDRA). Malgré un bénéfice en termes d'oxygénation, elle n'en montre pas en termes de mortalité lorsqu'elle est utilisée comme alternative à la VMC dans les SDRA sévères. Ceci pourrait s'expliquer par ses effets secondaires hémodynamiques sur le cœur droit. Le but de notre étude est d'utiliser l'HFO comme technique transitoire de recrutement de 6h en alternance à la VMC afin d'en limiter les effets secondaires et de voir si cette utilisation séquentielle permettrait d'obtenir une augmentation du volume pulmonaire télé-expiratoire (VPTE) et une amélioration de l'oxygénation.

Méthode : Etude prospective, monocentrique (CHU Saint Denis de La Réunion), réalisée chez des patients en SDRA modérés à sévères ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$). Après un délai de 6h d'optimisation par VMC protectrice, les patients étaient placés sous HFO de façon séquentielle (6h/jour) au maximum 4 jours de suite, et ce tant que le $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ était inférieur à 200. Le critère de jugement principal était la différence du VPTE avant-après la séance d'HFO mesuré par la technique du rinçage à l'azote. Les critères de jugement secondaires étaient la différence du $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ et de la compliance pulmonaire avant-après la séance et la présence d'éventuels effets secondaires des séances (pneumothorax, défaillance hémodynamique).

Résultats : Vingt-deux patients (IGS moyen de 55 ± 14) ont été inclus entre novembre 2012 et mai 2015 pour un total de 29 séances d'HFO séquentielle. Sur ces 29 séances de 6h, trois ont dû être interrompues (deux pour raisons hémodynamiques et une pour raison respiratoire). Le VPTE augmente significativement de plus de 30% après 6h d'HFO séquentielle, tandis que le $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ et la compliance pulmonaire augmentent significativement respectivement de plus de 90% et de plus de 20%. Si l'on considère un patient comme répondeur à la séance un patient qui augmente de plus de 15% son VPTE, on retrouve 19 patients répondeurs (66%) pour 10 non-répondeurs. Nous n'avons pas noté de modification significative des paramètres hémodynamiques hormis la baisse significative de l'index cardiaque de $10 \pm 6\%$ à la fin de la première heure d'HFO pour les 15 séances monitorées par thermodilution transpulmonaire ou de survenue de pneumothorax sous HFO. Notre taux de mortalité à 28 jours est de 23%.

Conclusion : Chez les patients en SDRA avec $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$, l'application précoce d'une séance d'HFO de 6h permet une amélioration significative des paramètres d'oxygénation et de la mécanique ventilatoire liée à un recrutement alvéolaire. L'HFO pourrait donc être utilisée de façon séquentielle en association avec la VMC comme technique de recrutement et non pas comme une alternative à celle-ci.

Mots clés : Ventilation à Haute Fréquence par Oscillations (HFO), Volume pulmonaire télé-expiratoire, CRF Inview, Recrutement alvéolaire, Compliance, Syndrome de détresse respiratoire Aigüe

Title: Six hours daily session of high-frequency oscillatory ventilation in moderate to severe ARDS: Impact on the end-expiratory lung volume, compliance and oxygenation.

Abstract:

Introduction: High-frequency oscillatory ventilation (HFOV) is usually considered as an alternative continuous technique to conventional mechanical ventilation (CMV) with the aim of improving the oxygenation. Our goal was to use HFOV not as a surrogate to CMV but as a recruitment process during only 6 hours a day alternating with the CMV and to test if this new sequential HFOV use could increase the end-expiratory lung volume (EELV) and the respiratory system compliance (used as recruitment markers) and thus improve the oxygenation.

Method: Interventional prospective study, in single-center ICU (Saint Denis de La Reunion University Hospital), performed in patients with moderate to severe ARDS (PaO₂/FiO₂ ratio <150 after a 6h period of optimized CMV for maximal alveolar recruitment). Patients were placed under HFO sequentially (6h a day) up to four days in a row, as long as PaO₂/FiO₂ ratio was less than 200. The primary endpoint was the before/after HFO session EELV difference measured by the nitrogen wash in/ wash out technique. Secondary end points were the before/after HFO session PaO₂/FiO₂ ratio and respiratory system compliance differences.

Results: Twenty-two patients (mean IGS 55 ± 14) were enrolled between November 2012 and May 2015 for a total of 29 sessions. Three of these (10%) were stopped (two for hemodynamic failure and one for respiratory failure). After the 6-h HFOV session, the EELV increased significantly by more than 30% while the PaO₂/FiO₂ ratio and the respiratory system compliance increased significantly by more than 90% and more than 20%, respectively. By considering as responder to the HFOV session a patient with an EELV increase of more than 15% after the HFOV, we obtained 19 responders (66%) for 10 non-responders. By considering as responder to the HFOV session a patient with an EELV increase of more than 15% and a PaO₂/FiO₂ ratio increase of more than 30% after the HFOV, we obtained 16 responders (55%) for 13 non-responders. No significant change in hemodynamic parameters was found, except the significant 10 ± 6% cardiac index decrease after one hour of HFOV for the 15 sessions monitored by transpulmonary thermodilution. No pneumothorax occurred during the protocol.

Conclusion: In ARDS patients with a PaO₂ /FiO₂ ratio <150, an early 6-h HFOV session provides a significant improvement of oxygenation and ventilatory mechanics by alveolar recruitment. HFOV could be used sequentially in addition to CMV as a recruiting technique and not as an alternative rescue method.

Keywords: High-frequency Oscillatory Ventilation, End Expiratory Lung Volume (EELV), CRF Inview, Alveolar Recruitment, Respiratory system compliance, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

Unité de recherche

[Service de Réanimation Polyvalente, CHU Felix Guyon, Allée des Topazes 97400 Saint Denis]

A Monsieur le Professeur D.GRUSON

Vous me faites l'honneur de présider ce travail et je vous en remercie.

Même si mon cursus ne m'a pas permis de travailler à vos côtés, par vos enseignements, vous m'avez transmis votre curiosité scientifique, votre esprit critique et vos espoirs pour les générations futures.

Soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur le MCU-PH M.BIAIS

Tu me fais l'honneur de rapporter ce travail et je t'en remercie.

Notre collaboration professionnelle fut courte, mais lors de tes différents enseignements j'ai pu apprécier ton esprit clair et synthétique ainsi que tes qualités pédagogiques.

Sois assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur F.SZTARK

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie.

Vous avez su m'accompagner, m'encourager tout au long de mon cursus que ce soit à la Réunion ou ici.

Soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Dr H.ROZE

Tu me fais l'honneur de juger ce travail et je t'en remercie.

En espérant profiter au mieux de ton expérience et de tes connaissances en matière de SDRA.

Sois assuré de mon profond respect.

A Julien,

Pour tes qualités médicales et pédagogiques inégalables, pour ton investissement à 100%, pour ton sang froid (même à 4h du matin quand je pose un cystocath par voie fémorale), pour la seule fois où tu as avoué que j'avais raison, pour tes qualités humaines envers et contre tous. Tu m'as beaucoup appris et tu as participé au fait que ce métier soit une vraie passion.

Merci de m'avoir accompagné dans ce travail, en espérant qu'un jour l'élève dépassera le maître et à notre future « collaboration ».

A l'équipe médicale de Réanimation Polyvalente de Saint Denis (Dr Martinet, Dr Vandroux, Dr Gaüzere, Dr Lefort, Dr Bouchet, Dr Allyn, Dr Belcour, Dr Galliot, Marion et Adeline)

Merci pour tout ce que vous m'avez transmis. J'espère être à la hauteur de vos attentes.

A Lionel,

Pour nos gardes de folie, nos pizzas biquettes, les interrogations surprises (je connais les posologies maintenant !!), le niveau 1 de plongée le même jour que le baptême...J'espère être une assistante toute aussi géniale que toi. Merci pour tout ce que tu m'as transmis.

A l'équipe paramédicale de Réanimation Polyvalente de Saint Denis et à l'équipe du secrétariat,

Pour ces longues nuits blanches, pour ces chasses aux œufs de Pâques, pour ces fous rires. Il me tarde de vous retrouver.

A toutes les équipes médicales et paramédicales qui ont participé à ma formation, pour votre passion, pour votre rigueur, pour votre gentillesse, pour votre bonne humeur...Chacun de vos grains de sel ressortiront au moment voulu.

A Pierre,

Ce caillou m'a permis de m'épanouir professionnellement mais surtout de croiser ta route. J'espère qu'il nous portera autant de chance à l'avenir. Ce n'est que le début d'une belle aventure, d'autres routes nous attendent bientôt... Merci tout simplement d'être là.

A mes parents,

Maman, pour ton soutien, accompagnement et coaching inconditionnel dès le premier jour de l'aventure jusqu'à ce jour. Pour ces heures à écouter mes aventures hospitalières, et pour tes petites attentions qui m'ont permis d'arriver ici aujourd'hui.

Papa, pour tes nombreux allers-retours Limoges-Rodez, tes encouragements, ta confiance et cette première année d'internat où tu étais à mes côtés.

A mes grands-parents,

Qui je pense sont très fiers de moi aujourd'hui, merci pour votre soutien et surtout la transmission de vos valeurs.

A mes copains du lycée (Lolo, La Mol, FaFa, Mathou, BenBen, Jean, Bast, Max, Duff, Gaël, Guth),

Même si pour certains nos routes se sont éloignées vous avez toujours été là aux moments clés et à chaque fois c'est comme si on ne s'était jamais quittés. Je vous promets de finir mes études un jour ... « et toi Béré tu es médecin ? » mais 10 ans c'était trop court !!

A mes copines de fac (Inès, Toutou, Sansan, Kelly...),

Pour nos premiers pas ensemble dans l'hôpital ici ou ailleurs, pour ces mémos techniques de dernière minute en chanson, pour ses tonnes d'examens mais surtout pour ces supers moments et ces soirées de folie...

A mes co internes réunionnais (Mimi, Xav, Francis, Vincent, Coline, Ben, Chloé...) et bordelais

On a su se serrer les coudes pour avancer tous ensemble, merci pour tout.

Petite mention à la réunionnaise et bordelaise : Chloé, tu as su m'apporter des bols d'oxygène lors de ce semestre, je n'oublierai pas la chasse aux brocolis ou les escapades d'un soir au Cap Ferret.

PA, mon IADE préféré du BURG

A mes collocs réunionnais (Sonia, Vince, Polo, Julie, Bibou, Mathilde, Pierre, Benoit)

Pour vos petits plats préparés en période d'examen, votre compassion à la fatigue des lendemains de garde et surtout pour cette aventure magique qui aura duré 2 ans et demi.

Aux copains de la Réunion (Eva, Xabi, Steven, Anne So...).

Aux copains Bordelais, Camille ma super voisine, Fred co interne et surtout copine hors norme...

Aux « Mimis », ma seconde famille, pour leur soutien et encouragements.

A Belle Maman, pour vos encouragements et vos conseils avertis.

LISTE DES ABREVIATIONS

SDRA = Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe

ALI = Acute Lung Injury

PAPO = Pression Artérielle Pulmonaire d'Occlusion

PEP = Pression Expiratoire Positive

Pplat = Pression de plateau

Vt = Volume Courant

VMC = Ventilation Mécanique Conventiennelle

VMP = Ventilation Mécanique Protectrice

PaO₂ = Pression Artérielle en Oxygène

FiO₂ = Fraction Inspirée en Oxygène

PaO₂/FiO₂ = rapport entre la Pression artérielle en oxygène et de la Fraction inspirée en oxygène

VILI = Volume Induce Lung Injury

DV = Décubitus Ventral

Courbe P/V = Courbe Pression-Volume

SAPS 2 = Simplified Acute Physiology Score

VPTE = Volume pulmonaire télé expiratoire = EELV = End Expiratory Lung Volume

NO = Monoxyde d'azote

HTAP = Hypertension Artérielle Pulmonaire

ECMO = Membrane d'oxygénation Extra Corporelle

SOFA = Sequential Organ Failure Assesment

HFO = High Frequency Oscillations

HAS = Haute Autorité de Santé

mPaw = Pression Moyenne des voies aériennes

ΔP = Amplitude d'oscillation

ZEEP = niveau PEP égal à 0

CRF = Capacité Résiduelle Fonctionnelle

AUC = Aire sous la Courbe

PAVM = Pneumopathie Acquisée sous Ventilation Mécanique

PAS, PAD et PAM = Pression Artérielle Systolique, Diastolique et Moyenne

SOMMAIRE

PREMIERE PARTIE : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

A) SDRA

1. Définition
2. Physiopathologie
3. Prise en charge thérapeutique

B) HFO

1. Principes mécaniques et données physiopathologiques
2. Intérêt clinique
3. Effets secondaires
4. HFO en association avec d'autres techniques

C) Evaluation du recrutement alvéolaire

1. La courbe Pression Volume
2. Particularités du SDRA
3. Méthodes de mesure du recrutement alvéolaire

SECONDE PARTIE : ETUDE

A) Introduction

B) Matériels et Méthode

1. Objectif
2. Schéma de recherche
3. Population
4. Protocole

C) Résultats

1. Caractéristiques des patients à l'inclusion
2. Suivi des patients au cours du protocole
3. Analyse du critère de jugement principal
4. Analyses des critères de jugement secondaires
5. Analyses des répondeurs et non répondeurs

D) Discussion

1. Analyse des critères de jugement
2. Répondeurs/non répondeurs
3. Recrutement ou sur distension
4. Perspectives

E) Conclusion

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

SERMENT HIPPOCRATE

PREMIERE PARTIE : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

A) SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE AIGU (SDRA)

1. Définition

La première définition du SDRA date de 1994 [1] lors de la conférence de consensus américano – européenne. Le but de cette conférence était d'améliorer la caractérisation et la prise en charge de cette pathologie dont la mortalité pouvait aller à l'époque jusqu'à 70%.

Les critères choisis étaient :

- une hypoxémie artérielle mise en évidence par un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (rapport entre la Pression artérielle en oxygène et de la Fraction inspirée en oxygène) < 200 (entre 200 et 300 on parlait d'ALI (Acute Lung Injury))
- un infiltrat radiologique bilatéral sur une radiographie de face
- l'absence d'arguments pour une augmentation des pressions de remplissage de l'oreillette gauche pouvant faire évoquer une origine cardiaque à l'œdème pulmonaire (pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) inférieure à 18 mm Hg lorsque celle-ci était disponible).

Toutefois, cette définition ne prenait pas en compte le caractère aigu de la pathologie, n'incluait pas un niveau minimal de Pression Expiratoire Positive (PEP) qui est pourtant déterminant sur la Pression artérielle en Oxygène (PaO_2), et était soumise à la subjectivité concernant l'évaluation des pressions de remplissage et l'interprétation de la radiographie pulmonaire.

C'est pourquoi, une nouvelle définition a été proposé par lors de la Conférence de consensus de Berlin en 2012 [2] .

Table 3. The Berlin Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome

Acute Respiratory Distress Syndrome	
Timing	Within 1 week of a known clinical insult or new or worsening respiratory symptoms
Chest imaging ^a	Bilateral opacities—not fully explained by effusions, lobar/lung collapse, or nodules
Origin of edema	Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload Need objective assessment (eg, echocardiography) to exclude hydrostatic edema if no risk factor present
Oxygenation ^b	
Mild	200 mm Hg < PaO ₂ /F _{IO} ₂ ≤ 300 mm Hg with PEEP or CPAP ≥5 cm H ₂ O ^c
Moderate	100 mm Hg < PaO ₂ /F _{IO} ₂ ≤ 200 mm Hg with PEEP ≥5 cm H ₂ O
Severe	PaO ₂ /F _{IO} ₂ ≤ 100 mm Hg with PEEP ≥5 cm H ₂ O

Abbreviations: CPAP, continuous positive airway pressure; F_{IO}₂, fraction of inspired oxygen; PaO₂, partial pressure of arterial oxygen; PEEP, positive end-expiratory pressure.

^aChest radiograph or computed tomography scan.

^bIf altitude is higher than 1000 m, the correction factor should be calculated as follows: [PaO₂/F_{IO}₂ × (barometric pressure/760)].

^cThis may be delivered noninvasively in the mild acute respiratory distress syndrome group.

Tableau n°1 : Définition du SDRA d'après la conférence de consensus de Berlin [2]

En plus de prendre en compte les critères précédemment cités ne figurant pas dans l'ancienne définition, cette nouvelle définition a surtout pour but de mieux prédire la mortalité et d'identifier ainsi un sous-groupe de patients graves qui devraient bénéficier de méthodes de prise en charge alternatives en cas d'échec de la ventilation mécanique conventionnelle (VMC).

2. Physiopathologie [3,4]

Les lésions du SDRA peuvent être dues à une agression par voie épithéliale (SDRA primaire : pneumonie, brûlure, noyade, etc.) ou une agression par voie endothéliale (SDRA secondaire : sepsis, pancréatite, etc...). Cependant qu'elle que soit l'étiologie il n'a pas été décrit de différence sur le plan histologique ou biologique, expliquant la notion de syndrome.

a) Sur le plan histologique

On décrit plusieurs types de lésions: un œdème interstitiel et alvéolaire riche en fibrine, des lésions endothéliales et épithéliales avec dénudation des membranes basales et une fibrinoprolifération avec sécrétion de collagène.

b) Sur le plan biologique

On distingue différentes phases :

Premièrement la phase exsudative lésionnelle, médiée principalement par l'activation macrophagique avec sécrétion de cytokines qui augmentent la perméabilité endothéliale et épithéliale, d'interleukines 8 et de chimiokines prépondérante pour les neutrophiles. Ceci entraîne un œdème interstitiel et alvéolaire ainsi qu'un afflux de neutrophiles. Concernant les mécanismes lésionnels, les protéases malgré leur action toxique *in vivo* ne sont pas augmentées lors du dosage dans le fluide alvéolaire contrairement aux agents oxydants. Cependant l'implication des agents oxydants reste douteuse compte tenu de l'absence d'efficacité des antioxydants dans le traitement du SDRA. Actuellement des recherches sont en cours sur l'implication de médiateurs pro-apoptotiques sécrétés notamment par les lymphocytes et qui constitueraient alors une cible thérapeutique.

Deuxièmement, la phase fibrino-proliférative qui est caractérisée par le dépôt de collagène de type I et III sécrétés par les fibroblastes dans la matrice extracellulaire. De façon concomitante sous l'influence d'un ensemble de médiateurs (cytokines, chimiokines, Hépatocyte Growth Factor, Keratinocyte Growth Factor...) se développe la réparation de la barrière alvéolo-capillaire avec une prolifération des pneumocytes de type II qui se différencieront en pneumocytes de type I ultérieurement, la dégradation de la matrice extracellulaire provisoire et la reconstitution de la membrane basale (collagène type IV).

Enfin, la phase de résolution aboutit le plus souvent à une récupération complète des fonctions pulmonaires. Elle comprend, une résolution des phénomènes inflammatoires avec l'apoptose des polynucléaires neutrophiles médiée par les macrophages et la régression de la fibrose impliquant des médiateurs mitogènes négatifs et des protéases. Les mécanismes d'initiation de ces phénomènes sont hélas inconnus pour l'instant.

3. Prise en charge thérapeutique

Selon les études, la mortalité hospitalière du SDRA varie de 34 à 58% [5–7] et les deux étiologies principales sont la pneumopathie et le sepsis. Actuellement, de nombreuses publications évaluent le bénéfice en termes de mortalité, de différentes techniques ou traitements, cependant seule la ventilation mécanique protectrice (VMP), le décubitus ventral (DV) (en cas de SDRA sévère) et dans une certaine mesure l'utilisation précoce des curares ont prouvé leur efficacité.

a) Ventilation mécanique protectrice

Le SDRA est caractérisé par une réduction du volume pulmonaire accessible à la ventilation (baby lung) et une perte d'élasticité avec diminution de la compliance pulmonaire qui provoquent ainsi une élévation des pressions importante pour de petites variations de volume. Les patients atteints de ce syndrome nécessitent la mise sous ventilation mécanique (VM) dont les réglages doivent prévenir les atteintes pulmonaires secondaires liées à celle-ci appelée « Volume lung injury » (VILI). Ces traumatismes regroupent tous les effets potentiellement néfastes de la VM : les barotraumatismes, les volotraumatismes [8], les atélectraumatismes [9] et enfin les biotraumatismes [10].

L'intérêt clinique de la réduction du volume courant (V_t) dans la ventilation du SDRA n'a été démontré qu'en 2000, et ce malgré les données physiologiques déjà connues [8]. Avant cette date, les études randomisées contrôlées réalisées n'avaient pas fait la preuve d'une diminution de mortalité [11–13], mais ces trois études en question utilisaient des V_t assez proches entre les groupes étudiés (7 mL/kg versus 10 mL/kg par exemple [12] pour des différences de pression de plateau (P_{plat}) elles-aussi finalement assez modestes (25 cmH₂O versus 30-35 cmH₂O). En 2000, la parution des résultats de l'ARDS Network [14] objective une différence significative de mortalité entre les groupes 6 mL/kg versus 12 mL/kg de V_t . Cette étude fut à l'époque beaucoup critiquée, certains estimant que l'utilisation à cette date d'un V_t élevé à 12 mL/kg dans le bras contrôle avait entraîné une surmortalité dans celui-ci [15].

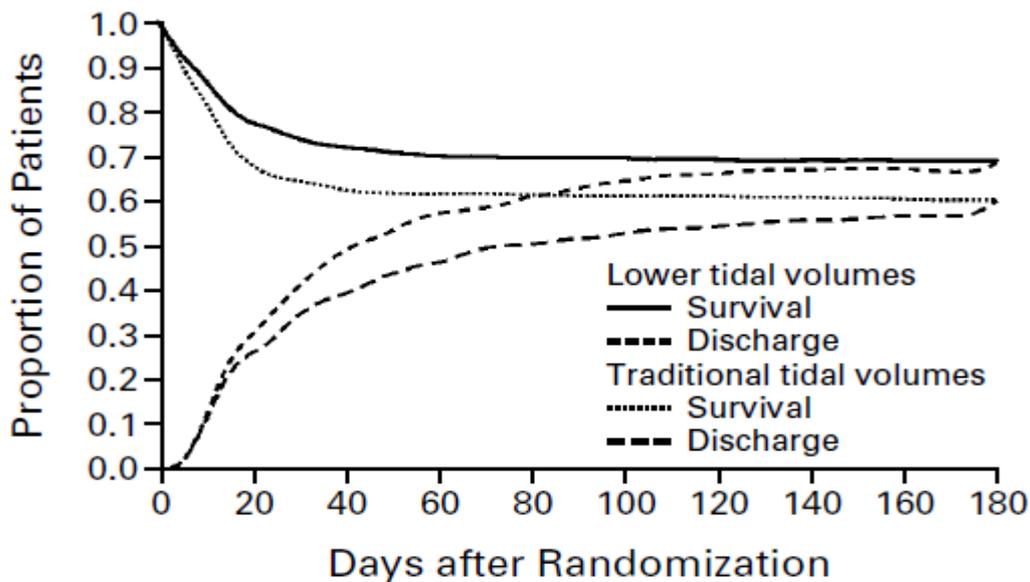


Figure n° 1: Résultats de l'ARDS Network [15]

Des méta-analyses plus récentes retrouvent également le bénéfice de cette VMP [16,17]. Actuellement il est donc recommandé d'utiliser la VMP (limitation du V_t), avec monitoring de la P_{plat} qui doit être idéalement inférieure à 30 cmH_2O , et où l'hypercapnie y est permissive [18].

b) Décubitus ventral

Le DV permet une amélioration de l'oxygénation [19,20] au cours du SDRA par amélioration des rapports ventilation-perfusion en redistribuant la ventilation dans les zones dorsales et inférieures soumises au collapsus du fait du poids du poumon, de l'œdème pulmonaire, de la compression cardiaque et abdominale, et de la baisse du tonus diaphragmatique liée à la sédation.

Toutefois le bénéfice sur la mortalité n'a été établi que tardivement en 2013 avec l'étude prospective, multicentrique randomisée PROSEVA [21] incluant 466 patients en SDRA modéré à sévère ($PaO_2/FiO_2 < 150$ mm Hg). Dans cette étude le DV a été réalisé pendant 16h et de façon précoce dans le groupe randomisé.

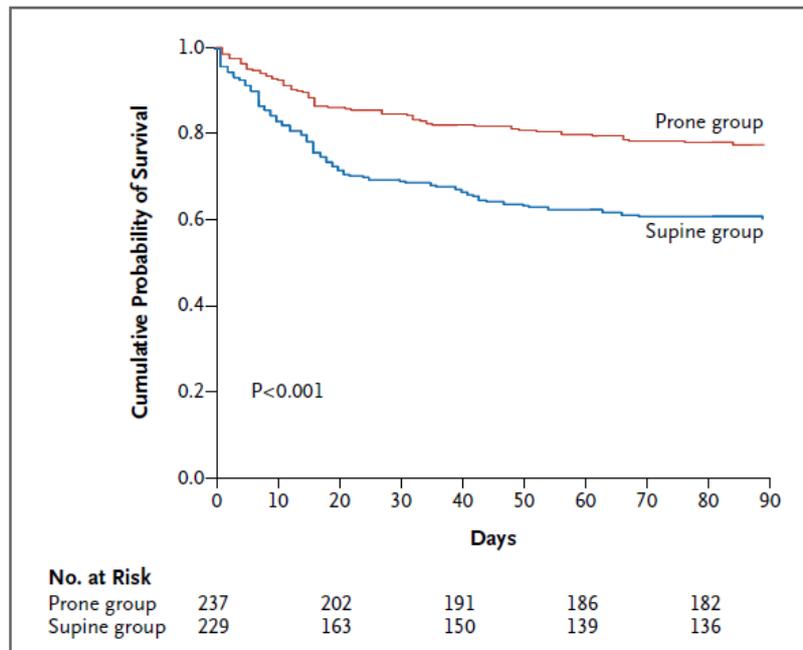


Figure n°2 : Résultats de l'étude PROSEVA [22]

Plusieurs études multicentriques réalisées auparavant n'avaient pas réussi à prouver de bénéfice en matière de mortalité du DV. Par exemple l'étude de Gattinoni et al. en 2001 [22], dans laquelle les patients étaient mis en DV 7h par jour pendant 10 jours, n'avait pas montré de bénéfice en termes de survie. Cependant l'étude avait été arrêtée précocement car les médecins plaçaient tout de même les patients les plus hypoxiques en DV malgré la randomisation, la mortalité à 10 jours des patients les plus graves diminuant dans le groupe DV lors des analyses intermédiaires. De même, il n'avait pas été démontré de bénéfice dans l'étude de Mancebo [23] en 2006 malgré une tendance en faveur du DV prolongé (20h), l'analyse multivariée retrouvait toutefois que la position standard en décubitus dorsal et le retard de mise en place du DV étaient des critères indépendants de mortalité.

A l'heure actuelle, le DV associé à la VMP [24,25] (réduction de 25% de mortalité environ) s'inscrit dans la prise en charge des SDRA sévères sur la base de méta-analyses récentes qui ont montré une réduction de mortalité.

c) Pression expiratoire positive

La PEP, si elle permet d'éviter les atelectraumatismes (fermeture et réouverture des alvéoles), peut cependant être responsable en cas de mauvais réglages de volotraumatismes par surdistension et entrainer des conséquences hémodynamiques importantes.

Différents protocoles de réglages ont été étudiés, soit une titration de la PEP en fonction de la Pplat (Pplat réglée pour une pression inférieure à 30 cmH₂O) dans l'étude EXPRESS [26], soit un réglage de la PEP en fonction de la FiO₂ selon un objectif de saturation dans les études ALVEOLI [27] et LOV [28], soit en fonction de la courbe Pression-Volume (courbe P/V) (en fonction du point d'inflexion inférieur) dans les études d'Amato et al. [29] et de Villar et al. [30]. Plusieurs méta-analyses regroupant ces études concluent à des résultats différents. Une méta-analyse [31] incluant les trois premières études ne retrouve pas de bénéfice sur la mortalité par l'utilisation d'une PEP élevée malgré une tendance à la diminution de celle-ci (RR = 0,90 [0,81-1,01]) (Figure n°3). Une autre qui comprend les cinq études précédemment citées retrouve quant à elle un bénéfice à l'utilisation d'une PEP élevée (RR = 0,89 [0.80-0.99] ; p = 0,03) [32].

Figure 4. Forest plot of comparison: I High versus low levels of PEEP, outcome: I.I Mortality before hospital discharge.

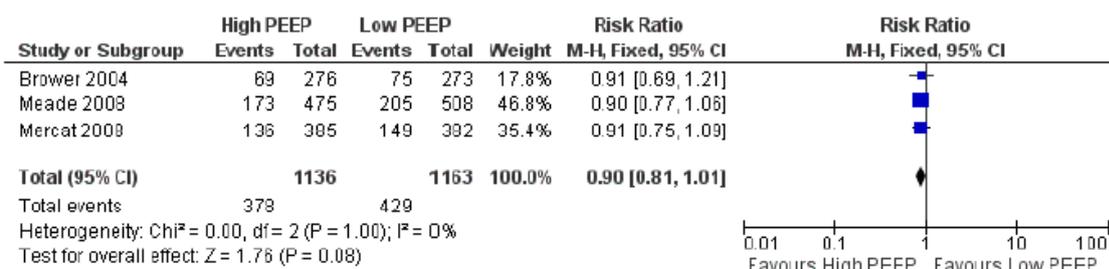


Figure n° 3: Résultats de la méta-analyse haute vs basse PEP regroupant EXPRESS, ALVEOLI et LOV [31].

Devant l'hétérogénéité des données disponibles, l'utilisation systématique d'un haut niveau de PEP ne peut être recommandée [33]. Il conviendra d'adapter à chaque présentation clinique une stratégie individualisée bien qu'il semble y avoir un intérêt à l'utilisation d'une PEP élevée dans les SDRA les plus graves comme il a été montré dans l'analyse post Hoc de l'étude EXPRESS [26]. Enfin, chez les SDRA sévères en utilisant la définition de Berlin [2], la méthode utilisée par l'étude LOV [28] semble être la seule capable de sélectionner correctement le niveau de PEP en fonction du degré maximal de recrutement alvéolaire possible [34].

d) Curares

Les curares sont utilisés depuis de nombreuses années dans le SDRA afin de diminuer les asynchronies patient/respirateur et ainsi limiter le travail respiratoire avec un bénéfice prouvé sur l'oxygénation [35]. De plus, il avait aussi été décrit un effet anti-inflammatoire de ceux-ci [36]. Cependant, le bénéfice en termes de mortalité restait difficile à démontrer.

L'étude ACURASYS [37] publiée en 2010 retrouve pour la première fois une diminution de mortalité avec l'utilisation précoce des curares dans le SDRA pendant 48h (diminution brute de mortalité à J₉₀ non significative mais diminution significative de mortalité à J₂₈ après ajustement sur le rapport PaO₂/FiO₂, le SAPS 2 (Simplified Acute Physiology Score) et la Pplat (RR = 0,68 [0,48-0,98]) pour le groupe curares).

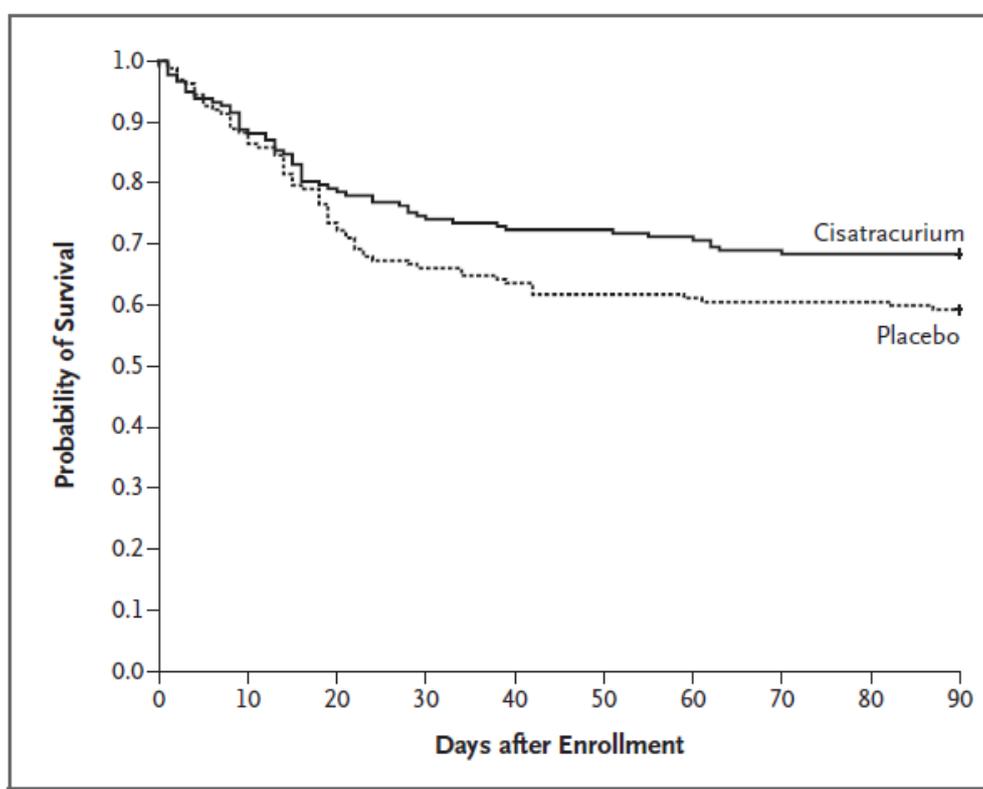


Figure n°4 : Résultats de l'étude ACURASYS [37]

Une méta-analyse [38] en 2013 comprenant trois études et 431 patients est aussi en faveur de l'utilisation du cisatracurium dans le SDRA de façon précoce (RR = 0,72 [0,58-0,91]; p = 0,005). Cependant, deux études [35,36] sur les trois ne respectaient pas le double aveugle et l'ensemble de ces études ont été réalisées par le même groupe d'investigateurs marseillais.

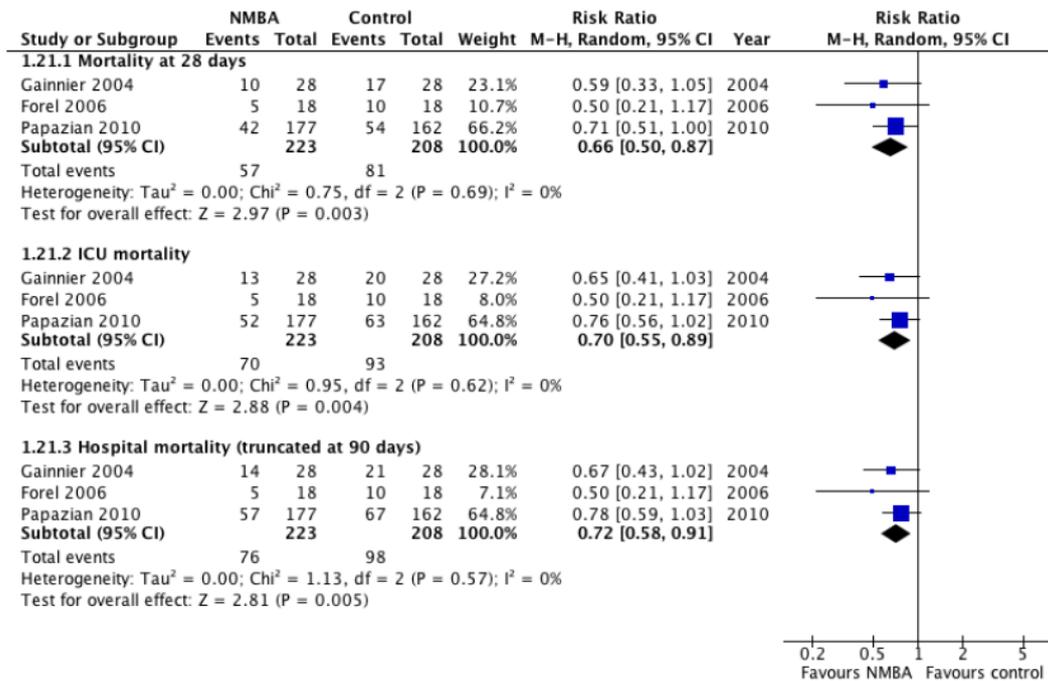


Figure n°5 : Résultats de la méta-analyse de 2013 [38]

Les données actuelles ne permettent donc pas aux différentes sociétés savantes de recommander l'utilisation systématique des curares. Cependant, ceux-ci sont tout de même recommandés à la phase initiale du SDRA pour améliorer l'oxygénation, les asynchronies patient ventilateur ou pour diminuer la Pplat en dessous de 30 cmH₂O si aucune action n'est possible sur le Vt ou la PEP [18].

e) Monoxyde d'azote (NO)

Le NO a été découvert dans les années 1980, il est synthétisé à partir de la L-Arginine grâce aux NO synthétases constitutives endothéliales en présence d'oxygène moléculaire. Le NO inhalé par son action vasodilatatrice sélective sur les zones ventilées permet une diminution de l'effet shunt et une meilleure oxygénation sans retentissement systémique car il est inhibé par sa fixation rapide à l'hémoglobine [39]. De nombreuses études ont montré un bénéfice en termes d'oxygénation dans le SDRA [40–44].

Toutefois là encore, le bénéfice sur la mortalité n'est pas établi. Une première méta-analyse de 2007 [45] regroupant 1237 patients en ALI ou SDRA conclut à l'absence de bénéfice du NO inhalé (RR = 1,10 [0,94-1,30]).

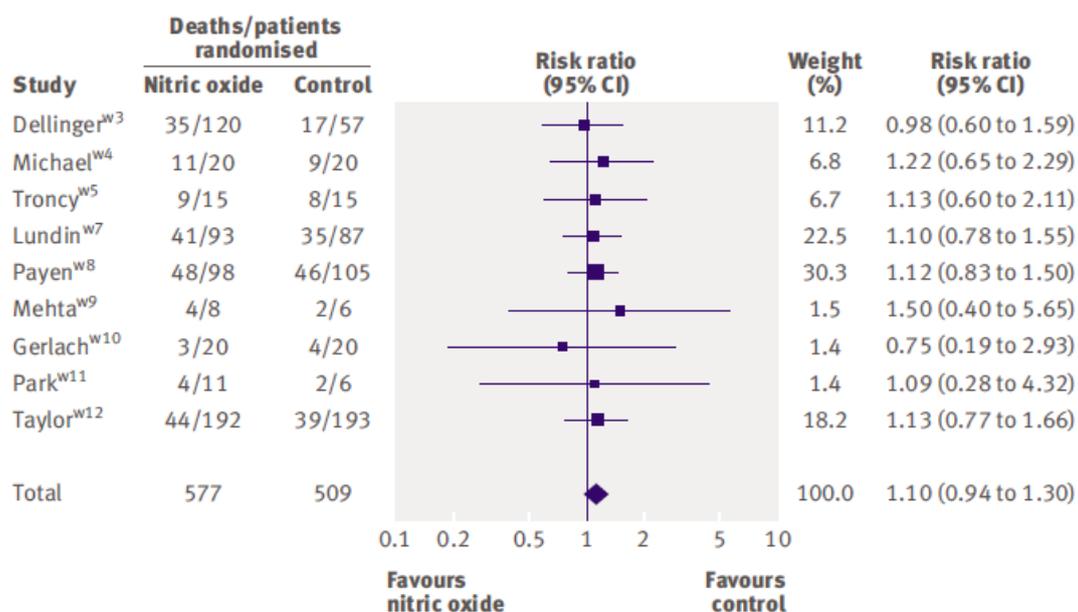


Figure n°6 : Effet du NO sur la mortalité (Méta-analyse de 2007) [47]

Une autre méta-analyse [46], incluant celle-ci 14 études et 1303 patients, retrouve des résultats similaires (RR = 1,06 [0,93-1,22]) et met en évidence une augmentation de l'apparition d'insuffisance rénale dans le groupe NO inhalé. Cette atteinte rénale ne serait pas due à l'accumulation de méthémoglobine ou à l'apparition d'hémorragies car il n'a pas été retrouvé de différence significative pour ces deux paramètres entre les deux groupes.

Le NO inhalé permet d'améliorer transitoirement l'oxygénation chez certains patients présentant un SDRA avec hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) importante et restant hypoxémiques en VMP (accord fort de la conférence de consensus SRLF [18]). Cependant les études prospectives randomisées ne permettent pas de recommander son utilisation systématique au cours du SDRA (accord fort). Ce dernier peut être utile pour le traitement d'une défaillance ventriculaire droite ou pour aider à la fermeture d'un foramen ovale majorant l'hypoxémie par shunt droit-gauche (accord faible).

f) Prostaglandines

Les prostaglandines inhalées possèdent aussi des propriétés vasodilatatrices artériolaires pulmonaires [47]. Elles ont un bénéfice en termes d'oxygénation dans le SDRA [48], mais n'ont pas montré de bénéfice sur la mortalité [49].

g) Almitrine

L'almitrine est un vasoconstricteur pulmonaire sélectif qui accentue la vasoconstriction pulmonaire hypoxique et améliore donc le rapport ventilation/perfusion [50,51]. Son utilisation est contre-indiquée en cas de défaillance ventriculaire droite [52], d'acidose lactique et d'insuffisance hépatique. L'amélioration de la survie ou de la durée de ventilation restent hypothétiques et il convient d'utiliser prudemment l'almitrine, uniquement en association avec le NO pour limiter l'HTAP induite par ce traitement et améliorer ainsi l'oxygénation [53,54]. Les posologies optimales se situeraient entre 2 et 4 µg/kg/min afin d'obtenir un bénéfice sur l'oxygénation [55,56] et de limiter les effets secondaires.

h) corticoïdes

La composante inflammatoire étant au centre de la physiopathologie du SDRA, il était donc rationnel d'évaluer l'efficacité des corticoïdes. L'intérêt d'une corticothérapie a été étudié soit de façon précoce à la phase exsudative (avant J₇), soit de façon plus tardive à la phase fibrino-proliférative (après J₇).

L'utilisation à la phase précoce de fortes doses de corticoïdes retrouve plutôt des résultats défavorables [57]. Cependant, l'étude de Meduri et al. [58] publiée en 2007 montre une réduction de mortalité en réanimation et de la durée de VM lors d'une administration précoce (dans les premières 72h d'un SDRA sévère) de faibles doses de méthylprednisolone (1mg/kg).

Concernant la phase fibrino-proliférative, la même équipe américaine avait publié en 1998 une étude dans laquelle était administrée à partir de J₇ du SDRA 2mg/kg de méthylprednisolone avec décroissance progressive sur 28 jours [59]. Celle-ci retrouvait une baisse significative de la mortalité dans le groupe méthylprednisolone. Cependant cette étude présentait plusieurs biais : un faible nombre de patients inclus, un cross-over possible entre le groupe placebo et le groupe corticothérapie si bien que 20 des 24 patients inclus avaient finalement reçu des corticoïdes, et des index de gravité plus faible dans le groupe corticothérapie. Une autre étude publiée par l'ARDS Network [60] ne retrouve pas de tels résultats, leur mortalité à 60 jours était statistiquement non différente entre les 2 groupes et il était noté une augmentation de mortalité dans le groupe corticothérapie si ceux-ci avaient été introduits après J₁₄ du SDRA.

Une méta-analyse [61] regroupant 12 études et 966 patients ne retrouve pas de bénéfice en termes de mortalité concernant l'utilisation des corticoïdes (RR = 0,84 [0,66-1,06]), toutefois un bénéfice apparait si on ne s'intéresse qu'aux études utilisant des faibles doses de corticothérapie (moins de 2mg/kg/j de méthylprednisolone).

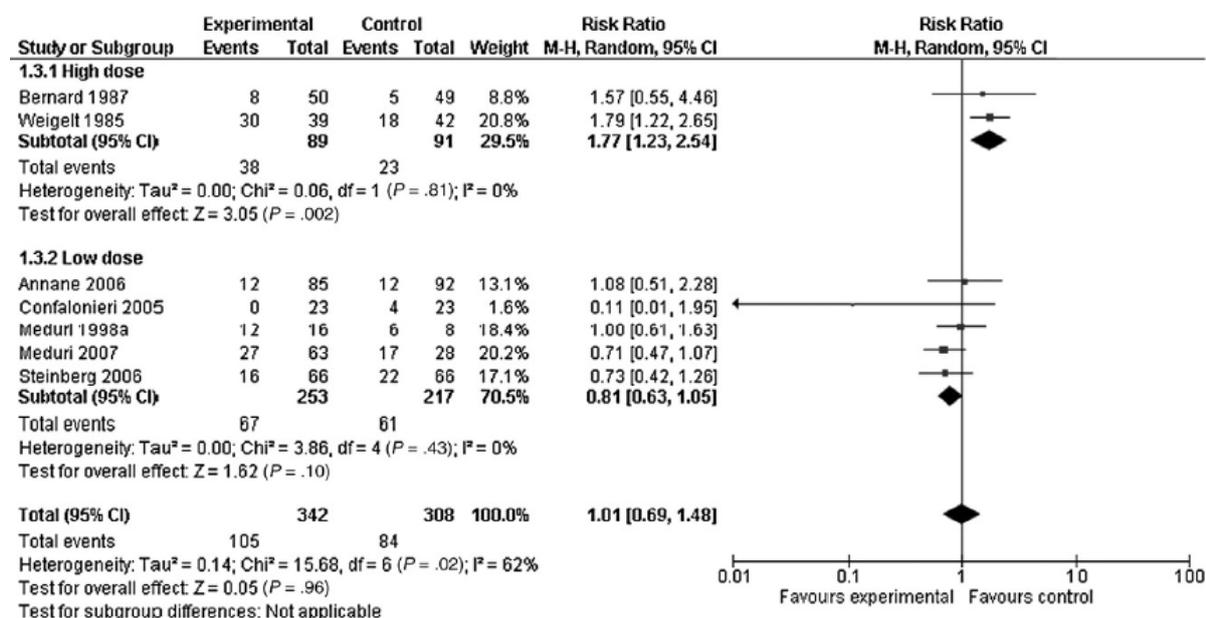


Figure n°7 : effet des corticoïdes sur la mortalité dans le SDRA [61]

A ce jour, l'utilisation systématique des corticoïdes à partir de J7 d'un SDRA n'est pas recommandée. Dans tous les cas, avant leur mise en place, il convient de s'assurer de l'absence d'infection et il semble raisonnable d'utiliser des doses inférieures ou égales à 2mg/kg/j de méthylprednisolone.

i) Surfactant

Dans le SDRA, on retrouve une altération quantitative et qualitative du surfactant [62,63] ayant comme conséquence une détérioration de l'oxygénation et de la mécanique ventilatoire. L'administration de surfactant exogène inhalé a montré plusieurs fois son intérêt sur l'oxygénation [64,65] mais sans conséquence sur la mortalité d'après les résultats d'une méta-analyse portant sur 2575 patients [66]. Cependant les résultats de cette méta-analyse restent discutables compte tenu de l'hétérogénéité des neuf études cliniques incluses.

j) ECMO (membrane d'oxygénation extracorporelle)

L'ECMO est utilisée en cas d'hypoxie réfractaire. Cette technique a été décrite pour la première fois en 1972 chez un patient en SDRA post-traumatique [67]. L'intérêt d'une telle technique est de dissocier l'optimisation des échanges gazeux de la VM, ceci permettant de limiter les VILI. Malgré des résultats peu encourageants sans réel bénéfice prouvé sur la mortalité dans les années 1990 [68], cette technique a eu un regain d'intérêt lors de la pandémie de grippe A H1N1 en 2009 [69], profitant des améliorations techniques des membranes, celles de dernière génération ayant une bien meilleure biocompatibilité [70]. Cette même année est parue l'étude anglaise CESAR [71] comparant la VMP à l'ECMO. Les résultats de cette étude montrent un bénéfice en faveur de l'ECMO sur la mortalité à six mois (37% versus 53% ; $p=0.03$). Toutefois l'absence de standardisation de la VM dans le groupe contrôle (pas de respect de la VMP, recours libre à toutes autres techniques alternatives) et le caractère finalement non-multicentrique (les patients les plus graves étant transférés dans un centre de référence) rendent discutables les résultats de cette étude où la diminution de mortalité pourrait finalement simplement être due en grande partie à l'effet centre. Cette même équipe avait d'ailleurs déjà reporté l'importance d'une telle organisation avec un centre de référence centralisant toutes les techniques disponibles d'oxygénation pour les patients les plus graves lors de la pandémie grippale de 2009 [72]. Une cohorte française récente [73], basée sur les datas des patients admis pour grippe A H1N1 ne montre pas de différence significative en termes de mortalité entre les patients sous ECMO versus sous VMP conventionnelle. Cette étude souligne que les résultats les plus satisfaisants pour l'ECMO sont obtenus chez les patients jeunes.

Récemment, des recommandations ont été établies par la SRLF et définissent la place de l'ECMO dans le SDRA [74]. Selon ce groupe d'experts, il faut envisager le recours à l'ECMO veino-veineuse de façon assez restrictive :

- si le rapport PaO_2/FiO_2 est inférieur à 50 mm Hg sous une $FiO_2 = 1$, pendant au moins trois heures en dépit d'une stratégie de VMP (comportant le recours au DV).
- si le rapport PaO_2/FiO_2 est inférieur à 80 mm Hg sous une $FiO_2 = 1$, pendant plus de six heures en dépit d'une stratégie de VMP.
- ou en cas d'acidose respiratoire avec un pH inférieur à 7,20 pendant plus de six heures.

Les contre-indications sont selon eux: l'impossibilité de recourir à une anticoagulation, les lésions intracrâniennes hémorragiques ou potentiellement hémorragiques, le coma dans les suites d'un arrêt cardiaque, un SDRA dont la durée de VM excède sept jours, une immunodépression sévère et un syndrome de défaillance multi viscérale (Sequential Organ

Failure Assessment (SOFA)) > 15. Toutefois les experts recommandent la discussion au cas par cas, en fonction du rapport bénéfice/risque dont l'estimation collégiale reste essentielle avant le recours à cette technique.

k) Conclusion

Même si le panel thérapeutique disponible au cours du SDRA est désormais étendu, seuls la VMP à 6mL/kg de poids idéal théorique avec une Pplat < 30cmH2O et le DV ont véritablement montré une réduction significative de mortalité [75]. La curarisation semble être elle aussi utile pendant les 48 premières heures mais pour l'instant seule une analyse après ajustement le démontre. La véritable place des techniques dites « alternatives » comme l'ECMO ou l'HFO reste encore à définir précisément [76].

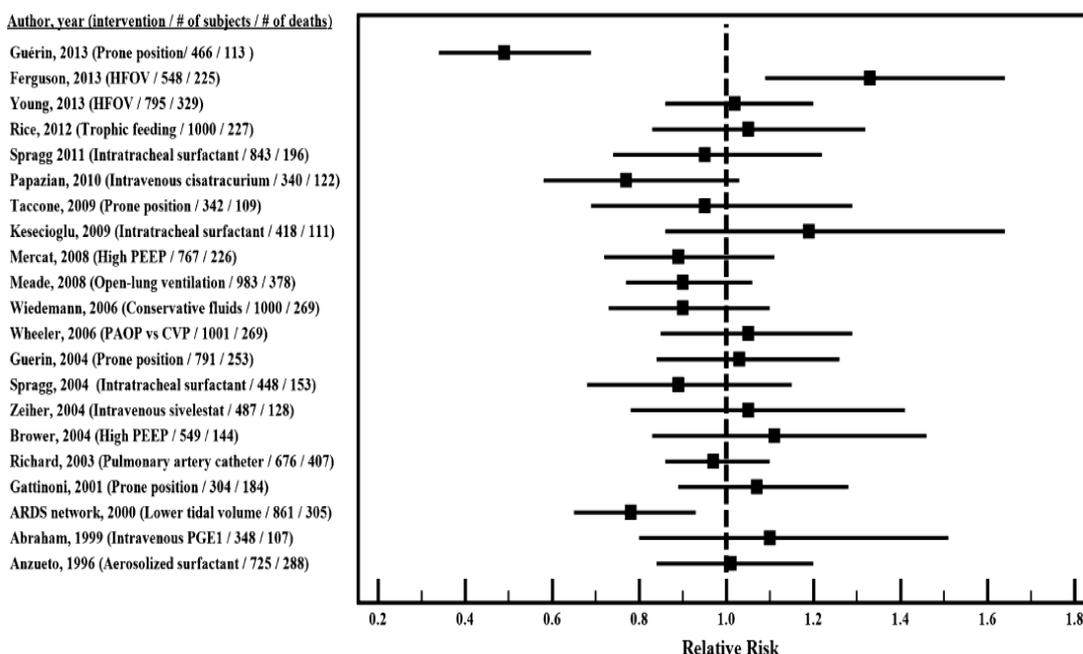


Figure n°8 : Risque relatif non ajusté de mortalité dans les principales études sur le SDRA

[75]

B) VENTILATION PAR OSCILLATION A HAUTE

FREQUENCE (HFO)

C'est une technique alternative de la VM dans le SDRA, car préconisée uniquement en seconde intention en France par l'haute autorité de santé (HAS) (Ventilation HFO HAS, Février 2006). Nous détaillerons plus spécifiquement cette technique de ventilation dans ce chapitre.

1. Principes mécaniques et données physiopathologiques [77]

L'HFO consiste à insuffler de faibles V_t souvent inférieurs à l'espace mort anatomique (2 à 4 ml/kg) à haute fréquence. Elle permet un réglage indépendant de l'oxygénation et de la capnie. Les deux déterminants de l'oxygénation sont la FiO_2 et la Pression moyenne (mPaw pour « mean airway pressure » en Anglais) qui correspond au débit constant de gaz frais humidifié qui est délivré au niveau de la sonde d'intubation et qui génère une pression de distension permanente finement contrôlée par l'inflation d'une valve pneumatique placée sur le circuit expiratoire. Cette mPaw est généralement réglée entre 25 et 35 cmH₂O et permet de maintenir le volume pulmonaire au-dessus du volume de fermeture.

Concernant l'épuration de CO₂, elle est régie par l'amplitude d'oscillation de la membrane (ΔP) qui dépend de la puissance et de la fréquence d'oscillation, du rapport inspiration-expiration I/E et des caractéristiques mécaniques de l'ensemble thoraco-pulmonaire. Ainsi comme l'oscillation du piston permet de mobiliser le V_t , plus la puissance est élevée et la fréquence basse plus l'amplitude d'oscillation est importante et l'épuration du CO₂ efficace.

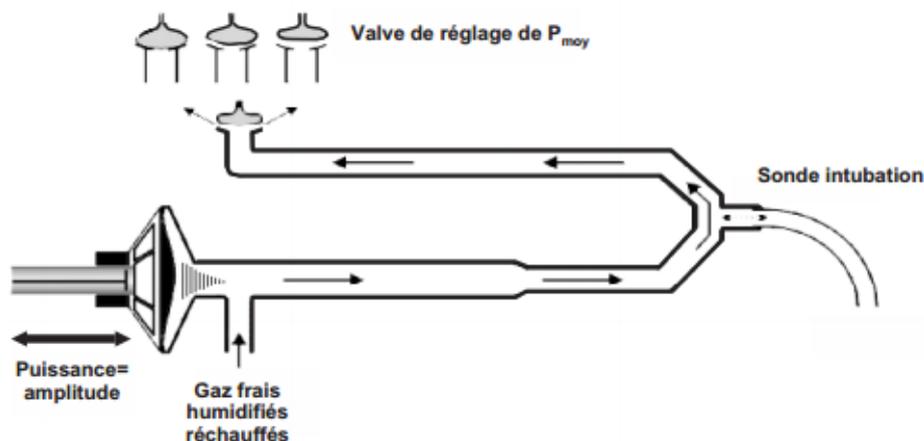


Figure n°9 : Schéma d'un oscillateur à haute fréquence [77]

Malgré un effet prouvé sur l'amélioration de l'hématose, les mécanismes d'échange gazeux restent complexes. En plus de la convection (1) qui permet la ventilation des alvéoles proximales, il est décrit la dispersion de Taylor (2) résultant de l'interaction entre la convection axiale et la diffusion latérale, la convection par effet « Pendeluft » (3) entre unités pulmonaires à constante de temps égales, l'asymétrie des profils de vitesse entre l'inspiration et l'expiration (4), les oscillations cardiaques (5) et enfin la diffusion moléculaire de l'O₂ et du CO₂ selon le gradient de pression partielle au niveau des alvéoles distales (6).

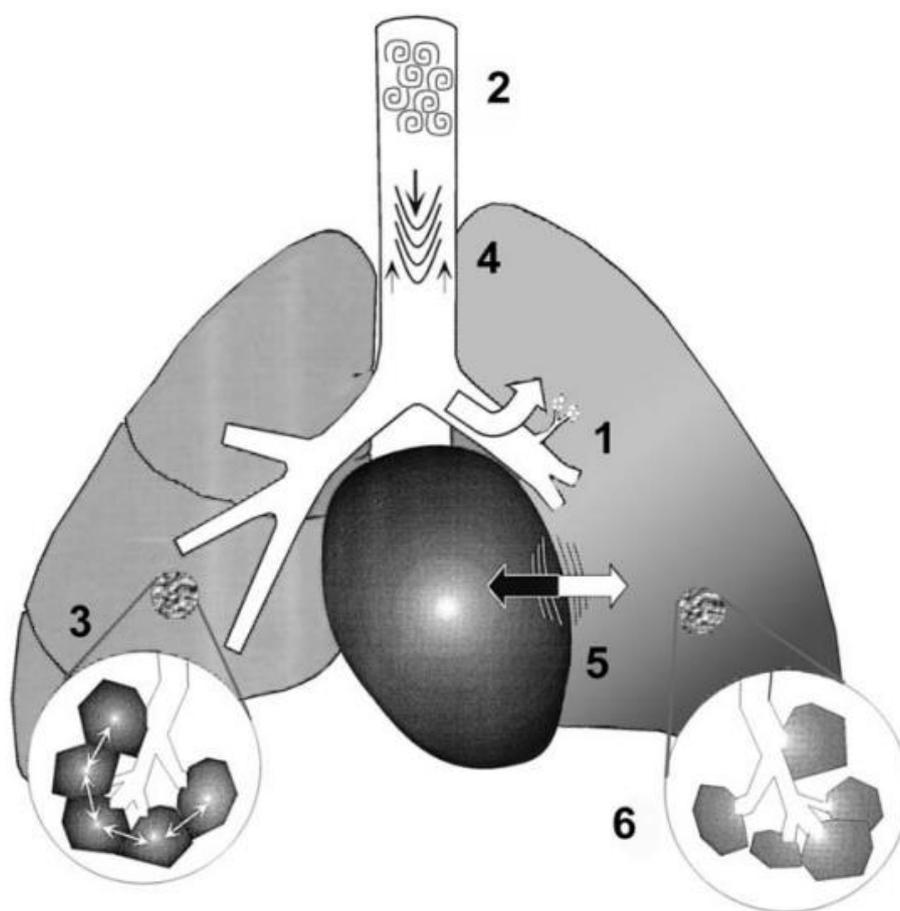


Figure n°10 : Mécanisme de transport des gaz en HFO [77]

L'HFO semble répondre aux objectifs de VMP qui est actuellement le standard international en termes de ventilation au cours du SDRA. En effet, elle garantit un faible Vt (1 à 4mL/kg) qui limite la surdistension et les VILI, mais une mPaw ou « pression de distension pulmonaire » plus élevée qu'en VMP permettant ainsi un recrutement alvéolaire (cf. Chap. 3). De plus, l'expiration active par recul du piston limite ainsi le trapping gazeux et le risque de pneumothorax.

De nombreuses études physiologiques au cours de l'HFO ont montré son intérêt en termes d'échanges gazeux et de réduction des lésions histologiques pulmonaires [78,79] ainsi qu'une atténuation de la réponse inflammatoire liée à la VM [80].

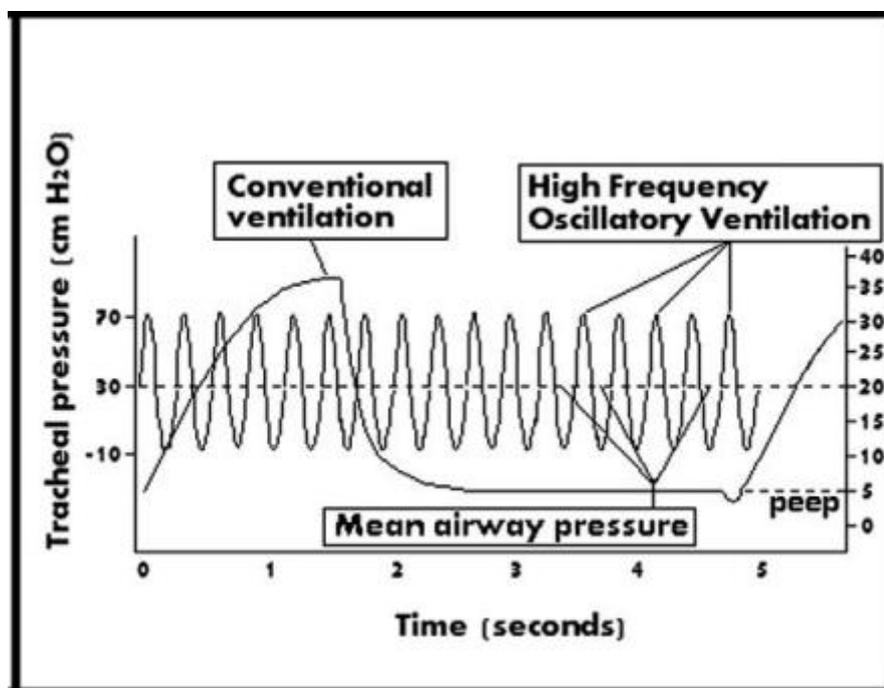


Figure n°11 : Comparaison des courbes de pression trachéale en HFO versus ventilation conventionnelle [81]

2. Intérêt clinique

Cette technique de ventilation à haute fréquence est surtout reconnue en réanimation pédiatrique et notamment chez les prématurés [82,83]. Chez l'adulte, même si de nombreuses études ont montré une amélioration de l'oxygénation sous HFO par rapport à la VMC [84–87], les résultats concernant la mortalité sont restés non significatifs jusque dans les années 2000, malgré une étude retrouvant une tendance à la diminution de celle-ci dans le groupe HFO (mortalité à 30 jours : 37 versus 52% ; $p=0.12$) [86].

Seule une méta-analyse parue en 2010 [88] a montré un bénéfice non seulement en termes d'oxygénation mais aussi en termes de mortalité par rapport à la VMP (RR = 0,77 [0.61 - 0.98] ; $p=0.03$). Cette méta-analyse regroupait huit études dont plusieurs avaient été réalisées en pédiatrie mais le bénéfice en termes de mortalité a été tout de même retrouvé dans les deux

sous-groupes : enfants et adultes. Toutefois, il faut signaler que tous les groupes contrôles en VMC recevaient des Vt supérieurs aux recommandations actuelles.

Deux nouvelles études parues en 2013 semblent remettre en question l'intérêt de l'utilisation de cette technique dans le SDRA de l'adulte, l'étude OSCAR [89] et l'étude OSCILLATE [90].

L'étude OSCILLATE randomisée, contrôlée, multicentrique a été interrompue précocement en raison d'une mortalité plus élevée dans le groupe HFO (RR =1,33 [1,09-1,64]) lors de trois analyses intermédiaires successives. Finalement, 548 patients auront donc été inclus contre les 1200 initialement prévus. Cette étude est critiquable sur plusieurs points. Premièrement la mPaw choisie y était excessivement élevée, alors qu'il a été démontré que plus celle-ci était haute, plus il survenait une dysfonction ventriculaire droite aigue, dysfonction pouvant obérer le pronostic des patients [91]. Deuxièmement, les patients dans le groupe HFO recevaient plus de sédation, avec donc une vasoplégie plus importante entraînant ainsi des doses de vasopresseurs plus élevées et un remplissage vasculaire plus important. On notera enfin que le taux de mortalité dans le groupe contrôle OSCILLATE était particulièrement bas (35% pour un score APACHE II moyen de 29 ± 8).

L'étude OSCAR portant sur 795 patients (soit deux fois plus que la méta-analyse qui retrouve un effet bénéfique de l'HFO sur la mortalité à 30 jours), ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes (RR = 1,03 [0.75-1.40] ; p=0,87 après ajustement). Cependant quelques limites peuvent aussi être émises concernant cette étude : l'appareil d'HFO utilisé était différent de celui utilisé pour toutes les autres études, certaines des équipes médicales semblaient peu rôdées à cette technique avec un nombre d'inclusion par centre relativement faible (moyenne de 0,87 inclusion par mois et par centre) et enfin les réglages utilisés pour l'HFO étaient plutôt inhabituels (pas de manœuvre de recrutement à l'initiation de l'HFO, fréquence élevée, et surtout rapport I/E à 1:1).

Enfin trois méta-analyses récentes [92–94] incluant les principales études citées ci-dessus dont les deux du New England Journal of Medicine de 2013, ne démontrent pas de bénéfice ni de surmortalité à l'utilisation de l'HFO versus la VMP dans le SDRA modéré à sévère.

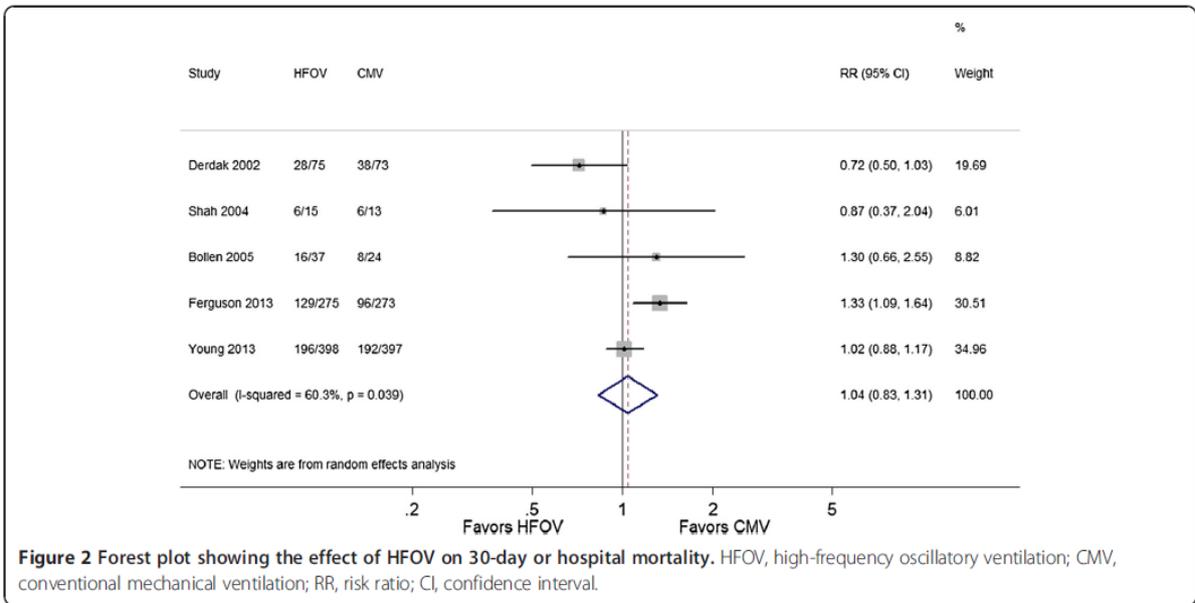


Figure n° 12: Effet de l’HFO sur la mortalité à 30 jours ou hospitalière dans les SDRA modérés à sévères [93]

D’après les conclusions de ces différentes analyses, l’HFO devrait être utilisée chez des patients sélectionnés en SDRA sévère et au sein d’une équipe entraînée.

Enfin, une étude parue en 2013 retrouve que l’augmentation du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ à la 3^{ème} heure après branchement (AUC= 0.83 [0.71-0.92]), le jeune âge, l’institution rapide de la thérapeutique et l’absence d’acidose profonde sont des facteurs prédictifs de survie sous HFO [95].

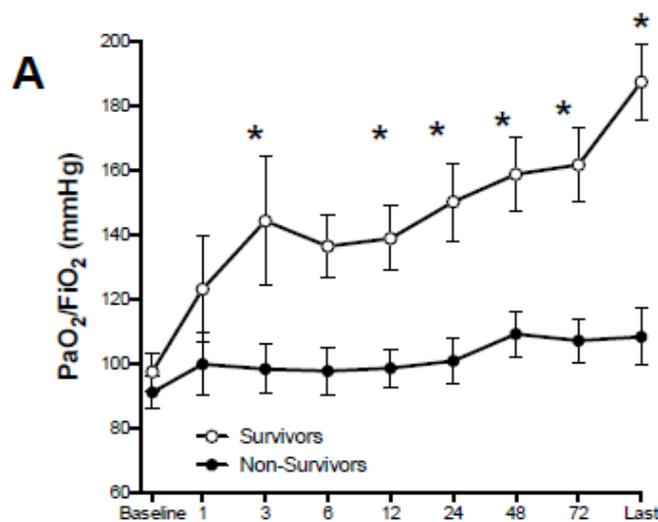


Figure n° 13: Différence entre les rapports $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ au cours du temps chez les survivants et les non survivants [95]

3. Effets secondaires

Les effets secondaires les plus classiquement décrits sont les barotraumatismes et l'instabilité hémodynamique. Cependant, aucune des deux méta-analyses [92,93] s'étant intéressées à ces effets secondaires ne retrouvent de différence significative concernant l'apparition de ceux-ci entre les deux bras. Enfin, le haut niveau de mPaw utilisée dans OSCILLATE [90] peut expliquer l'augmentation des pneumothorax et le nombre élevé d'instabilité hémodynamique retrouvé dans le bras HFO.

4. HFO en association avec une autre technique

Quelques publications rapportent l'association de l'HFO avec d'autres techniques, par exemple l'étude de Papazian [96] montre une prolongation de l'amélioration de l'oxygénation après DV des patients mis sous HFO versus VM.

Plusieurs case reports relatent l'association de l'HFO avec d'autres techniques : par exemple avec l'ECMO chez une jeune femme de 26 ans polytraumatisée avec un bénéfice sur l'oxygénation [97] ou bien la réalisation de l'HFO en DV [98].

Cependant les données restent limitées concernant ce type d'associations exceptionnelles qui doivent être réservées à des SDRA extrêmement réfractaires.

C) LE RECRUTEMENT ALVEOLAIRE

1. La courbe pression/volume (courbe P/V)

a) Principe physiologique

La courbe P/V permet d'étudier la relation entre pression et volume pulmonaire, mais elle renseigne aussi sur les propriétés élastiques pulmonaires. D'après l'équation de mouvement, la pression des voies aériennes (Pva) est égale à la somme de la pression résistive (Pres), de la pression élastique (Pel) et de la PEP.

Soit : $P_{va} = P_{res} + P_{el} + PEP$

Or la Pres est égale au produit du débit (D) et des résistances (R) (soit $P_{res} = D \times R$), et la Pel est égale au produit du volume (V) et de l'élastance (E) (soit $P_{el} = V \times E$).

Ainsi : $P_{av} = (D \times R) + (V \times E) + PEP$

Lorsque la pression dans les voies aériennes est mesurée dans des conditions où le débit est nul (conditions dites « statiques »), l'équation peut être simplifiée :

$P_{va} = (V \times E) + PEP$, ce qui permet si l'on connaît le volume insufflé de calculer l'élastance et donc la compliance du système. Ceci est également applicable quand le débit est suffisamment faible pour que les pressions résistives soient négligées.

b) Méthodes d'obtention

Il existe différentes méthodes pour obtenir la courbe P/V, mais dans tous les cas elle doit être réalisée chez un malade se laissant ventiler passivement afin que la pression mesurée ne reflète que l'élasticité pulmonaire et ne prenne pas en compte le tonus musculaire.

La plus ancienne, appelée méthode de la « super seringue »[99], consiste à débrancher le patient du ventilateur jusqu'à que son volume pulmonaire revienne au volume d'équilibre, puis d'insuffler palier par palier un volume (jusqu'à 1,5 à 2L d'oxygène pur) grâce à une seringue avec la mesure du volume et de la pression à chaque palier, ainsi on obtient la courbe P/V. L'expiration se fait de la même manière. Toutefois cette méthode est longue et nécessite le débranchement du patient avec un éventuel dérecrutement, de plus l'administration

d'oxygène pur peut entraîner des atelectasies de dénitrogénéation et modifier alors la mécanique ventilatoire.

Une autre méthode consiste à des occlusions multiples et elle a été décrite en 1989 [100]. Dans ce cas le patient reste branché au ventilateur et on mesure les Pplat correspondant à différents V_t au cours d'occlusions télé-inspiratoires successives. Il est nécessaire de mesurer la PEP intrinsèque au préalable par une pause télé-expiratoire puis de s'affranchir de celle-ci en réalisant les mesures après une longue expiration car elle fausse la mesure de pression [101]. Cependant cette méthode est longue car il faut 15 à 20 mesures pour établir la courbe.

Actuellement on utilise de plus en plus une méthode dynamique en se basant sur le fait qu'un faible débit permet de négliger la pression résistive. Un volume de 1 à 1,5L est insufflé à débit continu lent avec une mesure de pression des voies aériennes continue. Ainsi la courbe P/V est obtenue en 5 min, et de façon automatique [102]. Cependant cette méthode n'est pas disponible sur tous les ventilateurs actuellement sur le marché.

c) interprétation

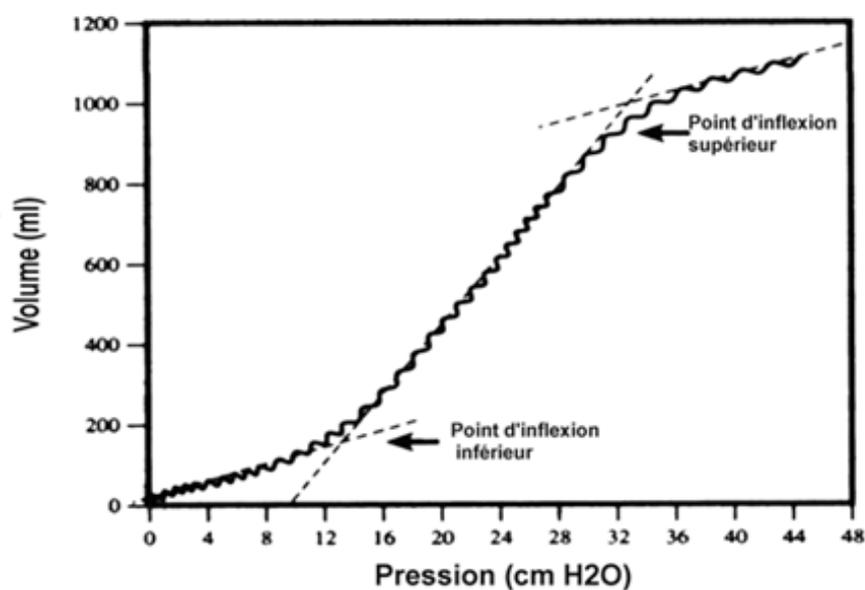


Figure n°14 : Courbe Pression/Volume [102]

Le point d'inflexion inférieur correspond à la pression d'ouverture des territoires broncho-alvéolaires collabés donc par extension au meilleur niveau de PEP.

Le point d'inflexion supérieur correspond à la fin du recrutement et au début de la surdistension pulmonaire, il conviendra de maintenir une Pplat inférieure au point d'inflexion supérieur.

La pente de la tangente à la courbe linéaire est le reflet de la compliance.

2. Particularité du SDRA

Au cours du SDRA, la courbe P/V est sigmoïdale [103] et évolue suivant les différents stades de la maladie. Dans tous les cas les volumes de départ et d'arrivée sont abaissés, ceci étant lié à la réduction du volume pulmonaire ventilé (phénomène dit de « baby lung »). La compliance est aussi abaissée, ce qui se traduit par un aplatissement de la courbe P/V. Initialement cette réduction de la compliance était expliquée par une augmentation de la rigidité pulmonaire [104], mais par la suite d'autres études expérimentales ont démontré que la réduction de la compliance était corrélée à la réduction des zones aérées par accumulation de l'œdème lié à l'inflammation pulmonaire [105,106]. Cette hypothèse a été confirmée par une étude scannographique où l'étendue des zones aérées était corrélée à la compliance linéaire [107]. De plus, les auteurs ont pu montrer que, au cours du SDRA, la « compliance spécifique » (le rapport entre la compliance mesurée et le volume pulmonaire aéré) n'est pas différente de celle des sujets sains, ce qui suggère que les territoires normalement aérés gardent une élasticité intrinsèque normale.

Le point d'inflexion inférieur est présent au stade initial du SDRA mais disparaît au stade de fibrose pulmonaire [103]. Il correspondrait à la pression en deçà de laquelle il apparaîtrait des collapsus alvéolaires. Ainsi a été proposé une stratégie ventilatoire avec une PEP réglée juste au-dessus de ce point d'inflexion, montrant un bénéfice en termes d'oxygénation [108]. Cependant dans cette étude, les deux groupes n'étaient pas identiques concernant les autres réglages du respirateur, notamment en termes de V_t . Ainsi, le groupe dans lequel la PEP était réglée en fonction du point d'inflexion inférieur était aussi celui où l'on utilisait une réelle VMP.

Le point d'inflexion supérieur quant à lui correspond à la limite de pression au-delà de laquelle survient une surdistension.

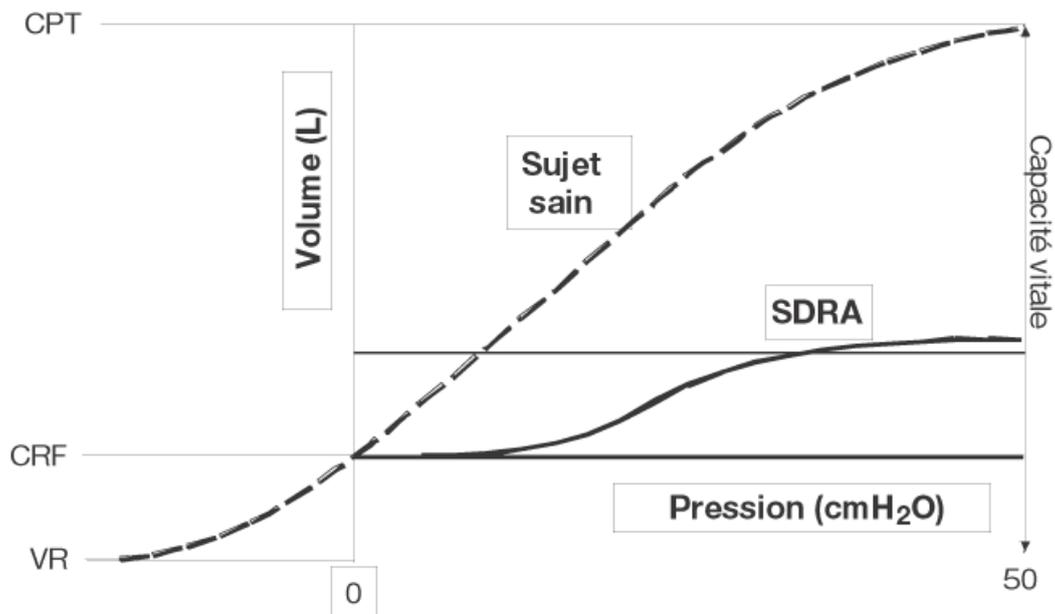


Figure n° 15: Courbe pression/volume chez un sujet sain et un sujet atteint d'un SDRA [103]

3. Méthodes de mesure du recrutement alvéolaire

Le recrutement alvéolaire est défini par un processus physiologique qui correspond à l'ouverture d'alvéoles préalablement collabées ou plus exactement à la ré-aération de territoires pulmonaires condensés. Il existe différentes méthodes pour mesurer ce recrutement.

a) La courbe pression /volume

Ranieri et al [109] sont les premiers à avoir proposé l'utilisation de la courbe P/V pour mesurer le recrutement alvéolaire. Le principe consiste à superposer sur un même graphique les courbes P/V établies à PEP = 0 (ZEP) et à différents niveaux de PEP. Une pause expiratoire de six secondes avant l'enregistrement de la courbe P/V à un niveau de PEP donné permet de s'affranchir d'une éventuelle auto-PEP, et permet ainsi de placer la courbe P/V sur l'axe des abscisses au niveau de PEP considéré. Le recrutement sera alors quantifié par l'ascension de la courbe vers le haut pour le même niveau de pression et l'ascension du volume télé-expiratoire. A l'inverse la superposition des courbes ou une faible ascension par rapport à la courbe en ZEP correspond à une absence de recrutement.

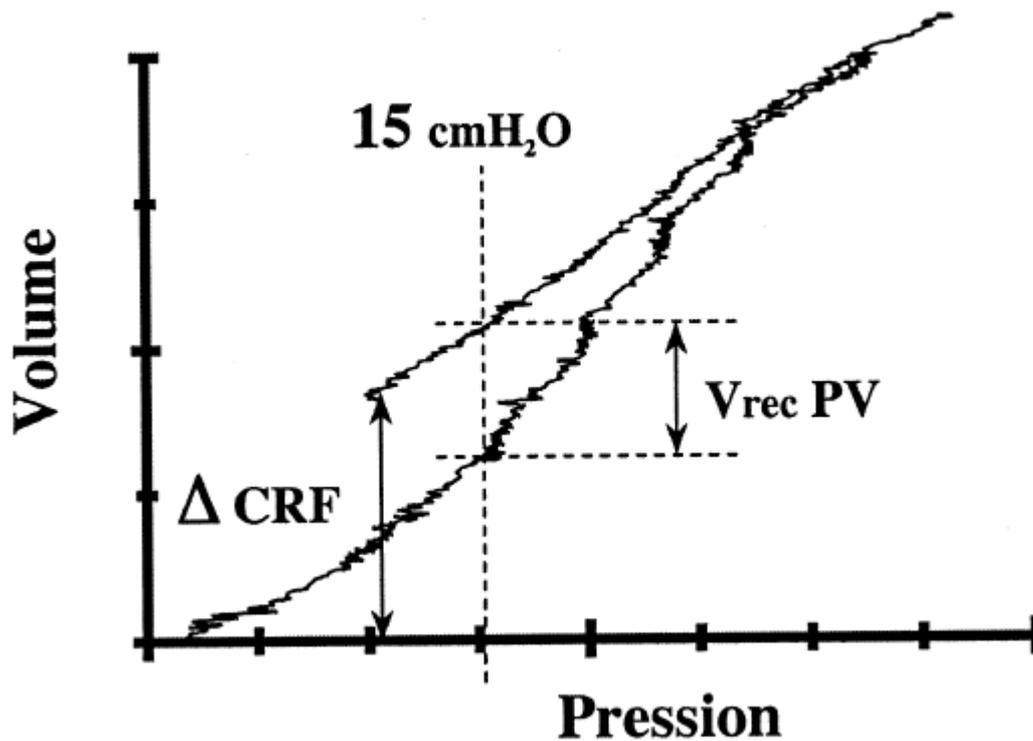


Figure n° 16 : Quantification du recrutement alvéolaire sur la courbe P/V [109]

b) Scanner thoracique

Le recrutement alvéolaire est défini par la ré-aération de zones pulmonaires antérieurement non aérées qui sont identifiées par une atténuation des rayons X comprise entre -100 et $+100$ unités Hounsfield. C'est actuellement le gold standard pour mesurer le recrutement alvéolaire [110].

c) Echographie pulmonaire [111]

L'échographie pulmonaire peut être aussi utilisée, même si cette utilisation nécessite une courbe d'apprentissage et n'est pas applicable chez tous les malades.

On réalise une échographie pulmonaire avec une sonde de 4 à 6 MHz dans tous les espaces intercostaux des six cadrans de chaque héli thorax (antéro-supérieur et antéro-inférieur sur la ligne médio-claviculaire, latéro-supérieur et latéro-inférieur sur la ligne axillaire moyenne, et postéro-supérieur et postéro-inférieur sur la ligne axillaire postérieure) et on considère le plus mauvais critère d'aération basé sur la cotation.

On utilise les quatre profils d'aération: [112]

- 1) Aération normale (N) définie par un glissement pleural avec la présence de lignes A ou la présence de moins de 2 lignes B isolées
- 2) Perte modérée d'aération définie par la présence de multiples lignes B bien définies et individualisables (lignes B1)
- 3) Perte d'aération sévère définie par la présence de lignes B multiples et confluentes (lignes B2)
- 4) Consolidation pulmonaire (C) définie par la présence d'une image tissulaire avec bronchogramme aérique

Un score de ré-aération est ainsi calculé à partir des profils d'aération obtenus dans chaque région.

d) Tomographie d'impédance électrique

L'impédance électrique mesure l'opposition d'un circuit électrique au passage d'un courant alternatif sinusoïdal. Celle-ci dépend de la nature du tissu traversé entre l'électrode envoyant le courant électrique et l'électrode le recueillant. On mesure les modifications d'impédance, et non pas des valeurs absolues. Au niveau pulmonaire, il existe une forte corrélation entre les changements d'impédance et les changements de volume pulmonaire, permettant ainsi de mesurer le recrutement alvéolaire car durant le cycle respiratoire, les modifications d'impédance pulmonaire sont beaucoup plus importantes que celles du cœur [113]. L'image est ensuite reconstruite à partir d'un algorithme mathématique. Cette technique pourrait permettre de mesurer les effets d'interventions thérapeutiques, comme l'augmentation de la PEP sur le recrutement alvéolaire [114].

e) CRF Inview

La CRF inview est une technique d'évaluation du recrutement alvéolaire, automatisée et directement intégrée dans l'interface des respirateurs Engström Carestation (GE Healthcare, Madison, WI, USA). Elle évalue la CRF (Capacité résiduelle Fonctionnelle) qui correspond au volume restant dans les poumons à la fin de l'expiration. Mais en réalité, chez le patient ventilé à qui on applique une PEP, le volume restant dans les poumons en fin d'expiration (ou Volume Pulmonaire Télé-Expiratoire (VPTE)) est la somme de la CRF et du volume lié à la PEP. Le VPTE n'est ainsi égal à la CRF qu'en ZEP. Dans le SDRA, la CRF ou le VPTE sont

dépendants du nombre d'alvéoles ouvertes en fin d'expiration et donc leur augmentation correspond au recrutement alvéolaire.

Chez le patient ventilé, la mesure de la CRF (ou de le VPTE chez le patient ventilé avec une PEP) peut s'effectuer en utilisant différents gaz traceurs tels que :

- l'hélium [115–118],
- l'hexafluoride sulfuré [119,120],
- l'azote [121–125]
- l'oxygène [126,127]

L'hypothèse physiologique est l'équilibration des différents gaz par distribution homogène,

Alors :

$$C_1V_1 = C_2V_2$$

C_1 = concentration en gaz traceur au niveau du respirateur avant équilibration, C_2 = concentration en gaz traceur au niveau du respirateur après équilibration, V_1 = volume respirateur, V_2 = volume en fin d'expiration (respirateur + CRF) = $V_1 + VPTE$

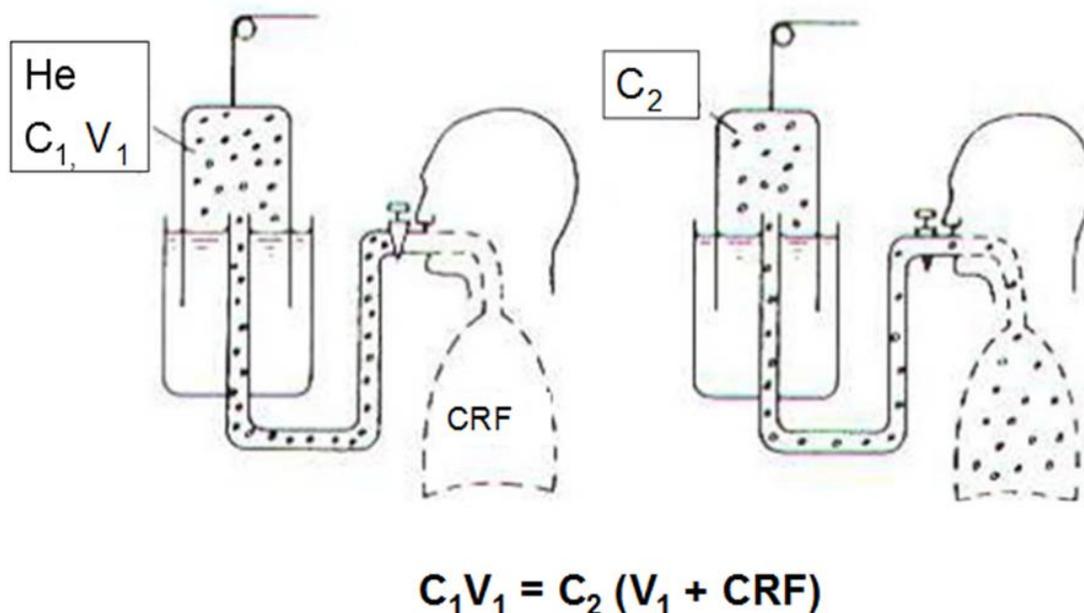


Figure n°17 : Technique de mesure à l'hélium ; *Physiologie Respiratoire Pr A Charloux*

Le gaz traceur idéal est :

- intrinsèque
- disponible
- peu soluble dans le sang
- ne joue pas de rôle dans l'hématose

Ainsi l'azote paraît le meilleur gaz utilisable, car

- les techniques de ré-inhalation de l'hélium [115,118] nécessitent des modifications du circuit de ventilation augmentant l'espace mort instrumental et/ou une interruption de la VM du patient afin de le brancher sur un ballon dont le volume et la contenance en hélium sont connus ce qui peut entraîner des dérecrutements lors du débranchement ou un recrutement lors de la ventilation manuelle;
- l'utilisation d'hexafluorure sulfuré nécessite l'apport d'un gaz difficilement disponible et interdit par les autorités sanitaires [119,120].
- l'utilisation de l'oxygène semble compromise du fait de sa solubilité sanguine et de son rôle dans l'hématose.

L'utilisation de ce gaz sans ré-inhalation nécessite des analyseurs de gaz très performants, rapides et pouvant être synchronisés parfaitement avec les enregistrements des volumes gazeux.

La technologie CRF INview® a été développée et intégrée par GE-Healthcare® au respirateur Engström. Elle utilise le rinçage à l'azote et est parfaitement synchronisée avec les mesures de volumes gazeux, l'ensemble étant intégré au respirateur. La modification du circuit de ventilation est minime consistant en l'ajout d'une pièce en T rigide d'espace mort négligeable. La FiO₂ est modifiée que de 10% pour évaluer de façon précise (103 +/- 5%) et reproductible (biais moyen de -5 [-38 ; 29] ml entre deux mesures en duplicate) le volume de distribution de l'azote comme l'avait montré l'équipe d'Olegard sur un modèle pulmonaire uni-compartimental puis chez des patients en SDRA [128].

Cette technique a été testée chez l'animal dans un modèle d'agression alvéolaire aiguë induite par l'acide oléique [129]. La CRF, la compliance pulmonaire et le rapport PaO₂/FiO₂ diminuaient après induction du SDRA, et la CRF s'améliorait comme les autres paramètres

lors de l'application d'une PEP. Il existait une corrélation entre variation de CRF mesurée par la technique de rinçage de l'azote et variation de compliance ou variation du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (respectivement $r^2=0,26$ et $r^2=0,53$).

Une équipe italienne a comparé l'évaluation de la CRF/VPTE par la technique de rinçage de l'azote à la technique de dilution de l'hélium et au scanner considéré comme technique de référence à niveau de PEP constante (5 cmH_2O) chez des patients de réanimation dont 66% étaient en SDRA et 23% en ALI [130]. La technique de rinçage de l'azote était fortement corrélée aux volumes obtenus par le scanner ($r^2=0,89$) et était reproductible (différence entre les mesures en duplicate 48 +/- 165 ml). La corrélation était similaire à celle obtenue entre la méthode de dilution de l'hélium et le scanner ($r^2=0,91$). Enfin, la méthode par rinçage de l'azote était également fortement corrélée à la méthode par dilution de l'hélium ($r^2=0,82$).

Enfin une étude publiée en août 2011 a comparé la technique automatisée d'obtention de la CRF/VPTE par rinçage de l'azote aux données de la courbe P/V dans l'évaluation du recrutement induit par la variation de PEP [131]. Dans cette étude les auteurs trouvent une assez bonne corrélation entre le recrutement estimé par la technologie CRF INview® et le recrutement mesuré entre les courbes P/V réalisées à deux niveaux de PEP ($r=0,68$; $p=0,0002$).

SECONDE PARTIE : ETUDE

A) INTRODUCTION

Dans les SDRA sévères, des alternatives thérapeutiques à la VMC sont indiquées [132] lorsque celle-ci échoue à maintenir une hématoxe satisfaisante.

L'HFO est une technique alternative de ventilation mécanique qui pourrait améliorer le recrutement alvéolaire tout en atteignant les objectifs de VMP dans ces cas sévères, en utilisant de très faibles V_t et en maintenant une $mPaw$ relativement élevée comme substitution à la PEP. D'anciennes études ont clairement montré une amélioration de l'oxygénation grâce à l'HFO [85] et certaines ont même suggéré une diminution de la mortalité [133,88], bien que l'amélioration de l'oxygénation soit imprévisible et que l'HFO puisse dans certains cas au contraire dégrader les échanges gazeux [134].

Le recrutement alvéolaire, et ainsi l'amélioration des échanges gazeux, semble dépendre du niveau de $mPaw$ utilisé [86,87], et une $mPaw$ élevée (autour de $30\text{cmH}_2\text{O}$) pour une période de plusieurs jours semble être la technique qui aboutit aux meilleurs résultats [86].

Malheureusement, deux grandes études multicentriques, randomisées contrôlées ont jeté le doute sur la sûreté de l'utilisation de l'HFO : la première [89] n'a montré aucune diminution de mortalité à J_{30} et la seconde [90] a été interrompue prématurément en raison d'une augmentation certes non significative mais présente à chaque analyse intermédiaire de la mortalité dans le bras HFO. Ce paradoxe - amélioration de l'oxygénation d'une part mais absence de diminution de la mortalité d'autre part – peut être en partie expliqué par les effets hémodynamiques délétères de l'HFO surtout sur le cœur droit, pouvant atteindre jusqu'à 30% des patients en cas d'utilisation prolongée [135,91]. Dans une étude très récemment publiée concernant les effets hémodynamiques du branchement précoce de l'HFO chez des patients en SDRA sévères [142], nous avons constaté des effets bénéfiques rapides sur les échanges gazeux. En effet, en trois heures le ratio PaO_2/FiO_2 augmentait de plus de 100% chez 47% de nos 24 patients, et de plus de 30% chez 74% de nos patients.

Ainsi une utilisation précoce de l'HFO chez les SDRA sévères pourrait être considérée non plus comme une technique alternative en continu à la VMC, mais plutôt comme une technique de recrutement alvéolaire, en utilisation séquentielle et courte (6h maximum par séance) au milieu de la VMC, et en alternative au DV. Cette utilisation pourrait permettre de bénéficier des avantages de l'HFO (recrutement alvéolaire) sans en subir les effets

secondaires de façon prolongée (dégradation hémodynamique avec surtout défaillance droite). Aussi, nous avons pensé réaliser une étude prospective permettant de mesurer au lit du malade les effets de 6h d'utilisation d'HFO comme méthode séquentielle de recrutement alvéolaire, en mesurant l'augmentation éventuelle du VPTE après une séance de ce type.

B) MATERIEL ET METHODE

1. Objectifs de l'étude

L'objectif principal est d'évaluer si la réalisation précoce de séances d'HFO séquentielles (séance de 6h par tranche de 24h, répétée quatre jours de suite au maximum) chez des patients atteints de SDRA sévères permet d'obtenir un recrutement alvéolaire jugé sur l'augmentation du VPTE.

Les objectifs secondaires consistent à évaluer si cette technique permet d'augmenter la compliance pulmonaire et d'améliorer les échanges gazeux (jugée par l'augmentation du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) et à décrire les éventuels effets secondaires imputables à cette utilisation de l'HFO de façon séquentielle.

2. Schéma de recherche

Notre étude est une cohorte prospective monocentrique (Service de Réanimation Polyvalente CHU Félix Guyon île de la Réunion), sans groupe comparateur mesurant les variations des différents paramètres respiratoires avant et après une séance d'HFO séquentielle de 6h. Elle a fait l'objet d'un financement par le CHU de La Réunion dans le cadre d'un PHRC local.

3. Population

a) critères d'inclusion

- Age ≥ 18 ans,
- Hospitalisation en réanimation,
- Présence d'un SDRA avec rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ malgré 6 heures de VMC réglée pour un recrutement alvéolaire maximal,
- Utilisation pour la VMC d'un respirateur de type GE Healthcare Carestation® (Engström, General Electrics, Madison, WI, USA),
- Pression artérielle moyenne (PAM) ≥ 65 mm Hg.

b) critères de non inclusion

- Contre-indication à l'utilisation de l'HFO : pneumothorax drainé ou non, instabilité hémodynamique au moment de la mise en route de l'HFO (PAM < 65 mm Hg),
- Non utilisation d'un respirateur de type GE Healthcare Carestation® pour la VMC,
- Décision d'utilisation préalable d'une autre technique alternative d'oxygénation : DV, NO, ECMO veino-veineuse.

4. Protocole

a) critères de jugement

Le critère de jugement principal est la comparaison du VPTE avant et après la séance d'HFO séquentielle (Δ VPTE) et la quantification du pourcentage de patients répondeurs à la séance (un patient sera considéré comme répondeur s'il présente une augmentation du VPTE d'au moins 15% à l'issue des séances d'HFO (5 minutes après le rebranchement en VMC), mesuré grâce au respirateur GE Healthcare Carestation®).

Les critères de jugement secondaires sont :

- La variation de la compliance du système respiratoire à l'issue des séances d'HFO,
- La variation du rapport PaO_2/FiO_2 à l'issue des séances d'HFO,
- L'étude des paramètres hémodynamiques et des autres paramètres respiratoires recueillis au cours de l'étude.

b) optimisation avant inclusion

Tous les patients en SDRA ont été ventilés pendant six heures selon un protocole de service basé sur les données de la littérature, à savoir :

- une ventilation en volume contrôlé avec un V_t de 6mL/kg de poids idéal théorique (PIT) (prédit par la taille selon la même formule que l'étude de l'ARDS network),
- une PEP maximale sans dépasser une P_{plat} de 30 cmH₂O,
- une sédation avec un objectif de Score de Ramsay supérieur à 5,
- une curarisation systématique par atracurium à la seringue électrique,
- le recours systématique à un système clos d'aspiration et à un humidificateur chauffant,
- une optimisation hémodynamique initiale dirigée par un monitoring hémodynamique (thermodilution pulmonaire ou transpulmonaire et/ou échocardiographie transthoracique ou transœsophagienne).

Au bout des 6 heures d'optimisation, tout patient rentrant dans les critères était alors inclus dans le protocole de recherche, après recueil du consentement d'un proche (**cf. annexe n°1**).

c) Intervention

L'intervention consistait à réaliser une séance quotidienne de 6h d'HFO, au maximum 4 jours de suite et tant que le rapport PaO_2/FiO_2 était inférieur à 200 à partir de la seconde séance (pour la première, le seuil retenu est évidemment de 150). Les paramètres ventilatoires en dehors des séances d'HFO répondaient au protocole précédemment cité.

Préalablement au changement de respirateur, une aspiration trachéo-bronchique soigneuse était réalisée à l'aide du système clos d'aspiration. La sonde d'intubation orotrachéale était clampée avant le débranchement et le patient n'était désadapté du respirateur conventionnel que lorsque le circuit HFO était sous pression afin d'éviter le dérecrutement.

Au branchement de l'HFO, une manœuvre de recrutement par inflation soutenue à 40cmH₂O était imposée pendant 40 secondes avant le début des oscillations. Cette manœuvre devait être répétée en cas de débranchement inopiné du respirateur.

Les paramètres ventilatoires sous HFO initiaux étaient réglés ainsi :

- $FiO_2 = 1$
- mPaw réglée 5cmH₂O au-dessus de celle mesurée en VMC, celle-ci était augmentée de 5cmH₂O supplémentaires en cas de bonne tolérance hémodynamique au bout de 10 minutes (pas de chute de la PAM en dessous de 65 mmHg).
- fréquence 6Hz
- puissance 80%
- rapport Inspiration/Expiration à 33%
- débit de gaz frais 40L/min
- humidificateur chauffant

Ces paramètres étaient secondairement adaptés aux gaz du sang artériels après une heure de ventilation. L'oxygénation (Rapport PaO_2/FiO_2 ou saturation artérielle par oxymétrie de pouls) dirigeait le réglage de la mPaw et de la FiO_2 . La FiO_2 était le premier élément à être modifié par incrément ou décrétement de 10%. La mPaw était secondairement adaptée par incrément ou décrétement de 2cmH₂O respectivement jusqu'à 24cmH₂O minimum ou 34cmH₂O maximum.

Le réglage de la puissance et de la fréquence dépendait de la PCO_2 : la fréquence était modifiée la première par palier de 0,5 Hz entre 5 et 7 Hz tandis que la puissance était adaptée secondairement par palier de 10% pour obtenir une PCO_2 maximale de 55 mm Hg ou un pH minimal de 7,20.

Les différents temps de l'étude étaient les suivants :

- Temps H_{0-5min} : juste avant le branchement de l'HFO, en VMC,
- Temps H_1 : 1h après le branchement de l'HFO,
- Temps H_3 : 3h après le branchement de l'HFO,

- Temps H_{6-5min} : juste avant le débranchement de l'HFO après une séance de 6h d'HFO,
- Temps H_{6+5min} : juste après le rebranchement en VMC, réglée avec les mêmes paramètres qu'avant la séance d'HFO,
- Temps H_7 : 1h après le rebranchement en VMC,
- Temps H_{12} : 6h après le rebranchement en VMC, soit 12h après le début du protocole, et marquant la fin des mesures.

Pour les sept temps de l'étude étaient relevés : les réglages du respirateur (VMC ou HFO), la fréquence cardiaque (FC), la pression artérielle (systolique (PAS), diastolique (PAD) et moyenne (PAM)), les doses de noradrénaline, sédation et curarisation utilisées. Lorsque les patients étaient équipés par un système de monitoring de thermodilution transpulmonaire (TDTP), étaient notés également : l'index cardiaque (IC), l'eau pulmonaire extra-vasculaire indexée sur le PIT (EPEVI) et l'indice de perméabilité vasculaire pulmonaire (IPVP).

Les mesures de VPTE et de compliance du système respiratoire étaient effectuées aux temps H_{0-5min} , H_{6+5min} , H_7 et H_{12} . Des gaz du sang artériels avec mesure associée de la lactatémie grâce à un appareil de mesure délocalisé au sein de la réanimation étaient effectués aux temps H_{0-5min} , H_1 , H_3 , H_{6-5min} , H_7 et H_{12} permettant de noter pour chacun de ces temps : le pH, le rapport PaO_2/FiO_2 , la PCO_2 , la basémie, l'excès de base et la lactatémie artérielle.

La mesure de la compliance du système respiratoire était effectuée par une simple mesure de la Pplat après une pause inspiratoire de 15 secondes, grâce au calcul suivant :

$$\text{Compliance} = V_t / (P_{\text{plat}} - PEP)$$

La mesure du VPTE était effectuée grâce au menu spécifique « CRF Inview » du respirateur GE Healthcare Carestation®. Trois mesures de VPTE étaient réalisées de façon consécutive (triplicata), et le résultat recueilli correspondait à la moyenne des trois mesures.

L'ensemble de ces données était noté dans une fiche de recueil (**cf. annexe n°2**)

En cas de rapport PaO_2/FiO_2 inférieur à 200 à H_{24} du début du protocole, une nouvelle séance était réalisée selon les mêmes modalités. Au maximum, quatre séances auront été effectuées.

Lors de l'analyse finale, ce fut donc l'ensemble des séances qui fut analysé, chaque patient pouvant avoir été l'objet de quatre séances d'HFO au maximum, sur quatre jours.

d) Critères de sortie du protocole

Tout arrêt de la recherche fut définitif. Une interruption d'une séance entraînait une sortie définitive du protocole, c'est-à-dire qu'en aucun cas une séance supplémentaire ne fut retentée au cours des quatre jours que durait au maximum le protocole.

La recherche fut arrêtée en cas de :

- Mauvaise tolérance au branchement ou durant la séance d'HFO : intolérance hémodynamique (PAM inférieure à 65 mm Hg nécessitant une intervention thérapeutique comme une expansion volémique ou une montée significative (+ de 10%) de la dose de noradrénaline utilisée) ou intolérance respiratoire ($SpO_2 < 90\%$, $PCO_2 > 55$ mm Hg et/ou $pH < 7,20$ sous HFO).
- Mauvaise tolérance à la remise en VAC (mauvaise tolérance clinique ou gazométrique) s'accompagnant d'une dégradation respiratoire importante ($SpO_2 < 90\%$; $PCO_2 > 55$ mm Hg et/ou $pH < 7,20$; $P_{plat} > 30$ cmH₂O pour obtenir une $SpO_2 > 90\%$) avec impossibilité de reventiler le patient en VMC. Dans ce cas-là, l'HFO continue en sauvetage ou une autre technique alternative d'oxygénation (monoxyde d'azote, décubitus ventral ou ECMO veino-veineuse) purent être utilisées.
- Survenue d'un pneumothorax qui a constitué une contre-indication définitive à la technique de ventilation par HFO.
- Rapport PaO_2/FiO_2 supérieur à 200, une heure avant la potentielle seconde, troisième ou quatrième séance. Le patient était alors considéré comme ne relevant plus de la nécessité d'effectuer une manœuvre de recrutement.

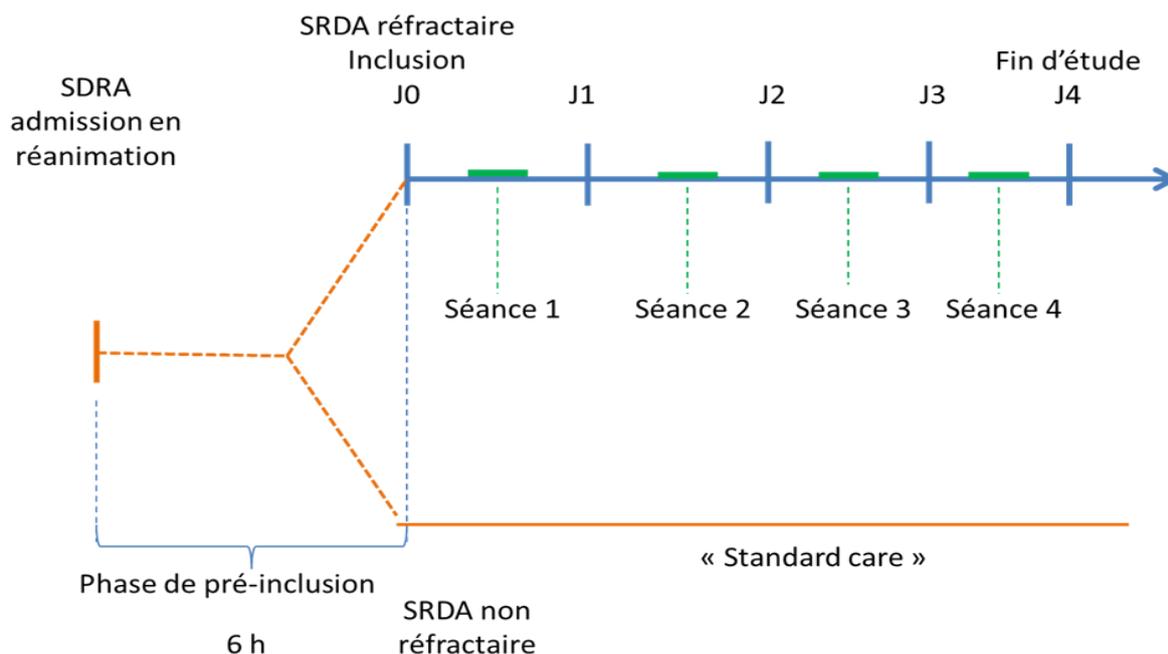


Figure n° 18 : Schéma du protocole de recherche

e) analyse statistique

Les variables qualitatives ont été exprimées en termes de fréquences et pourcentages, les variables quantitatives ont été exprimées en termes de moyenne et d'écart type à la moyenne. La normalité des distributions a été contrôlée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les analyses bivariées ont été réalisées en utilisant le test T de Student et le test de Mann-Whitney pour les comparaisons de moyennes selon les conditions d'applications; les tests du Chi-deux de Pearson et le test exact de Fisher pour les comparaisons de pourcentages selon les conditions d'applications.

L'évolution des paramètres biologiques entre H_0 et H_{12} a été modélisée à l'aide d'un modèle mixte ajusté sur le temps. La dépendance entre les observations d'un même patient a été modélisée à l'aide d'une matrice de variance-covariance de type non structurée.

Toutes les hypothèses ont été testées de façon bilatérale au seuil α de 5%. L'analyse a été effectuée à l'aide du logiciel SAS 9.4 (SAS Institute, Cary Inc).

C) RESULTATS

1. Caractéristiques des patients à l'inclusion

De novembre 2012 à mai 2015, nous avons inclus 22 patients et réalisé 29 séances d'HFO. Les caractéristiques de ces patients à l'inclusion sont résumées dans le **tableau n°2**. Les causes de SDRA étaient très majoritairement des causes pulmonaires (16/22) (73%). Les patients auront été inclus après $6,0 \pm 0,3$ heures d'optimisation en VMC selon le protocole du service.

Tableau n°2. Caractéristiques des patients à l'inclusion (n=22)

Sexe (Nombre, F/H)	5 / 17
Age (années)	53 \pm 15
Indice de Gravité Simplifié II à l'admission	55 \pm 14
Score SOFA à l'admission	12 \pm 3
Mortalité à J28 (nombre (%))	5 (23)
Indice de masse corporelle (kg.m ⁻²)	26 \pm 6
Poids réel (kg)	76 \pm 23
Poids idéal théorique (kg)	66 \pm 8
Causes du SDRA	
pneumopathies infectieuses (nombre (%))	14 (64)
Inhalation (nombre (%))	2 (9)
Causes extra-pulmonaires (nombre (%))	6 (27)
Patients sous noradrénaline (nombre (%))	16 (73)
Noradrénaline (μ g.kg.min ⁻¹)	0,30 \pm 0,44

Les résultats sont fournis en moyenne \pm ET sauf si spécifié

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

Les paramètres respiratoires et la lactatémie en VMC avant les 29 séances sont résumés dans le **Tableau n°3**, les paramètres respiratoires lors du branchement de l'HFO le sont dans le **Tableau n°4**.

Tableau n°3. Paramètres respiratoires en VMC et lactatémie avant le branchement de l'HFO (n=29)

Volume courant (mL.kg ⁻¹ de PIT)	6,0 ± 0,3
Fréquence respiratoire (cycles.min ⁻¹)	28 ± 4
PEP (cmH ₂ O)	14 ± 3
Pression de plateau (cmH ₂ O)	29 ± 2
mPaw (cmH ₂ O)	20 ± 2
Compliance pulmonaire (mL.cmH ₂ O ⁻¹)	28 ± 9
pH	7,40 ± 0,10
FiO ₂ (%)	96 ± 11
Rapport PaO ₂ /FiO ₂	111 ± 26
PaO ₂ (mmHg)	86 ± 18
PaCO ₂ (mmHg)	42 ± 9
Bicarbonate (mmol.L ⁻¹)	24 ± 5
Excès de base (mmol.L ⁻¹)	-2 ± 6
Lactatémie (mmol.L ⁻¹)	1,7 ± 1,2

Les résultats sont fournis en moyenne ± ET

PIT : Poids idéal théorique

PEP : Pression télé-expiratoire positive

mPaw : Pression moyenne dans les voies aériennes

FiO₂: Fraction d'oxygène inspirée

Ratio PaO₂/FiO₂ : ratio de la pression partielle artérielle en oxygène sur la fraction d'oxygène inspirée

Le niveau moyen de mPaw sous HFO est 10cmH₂O au-dessus de la mPaw moyenne sous VMC. (**Tableau n°4**)

Tableau n°4. Paramètres respiratoires au branchement de l'HFO (n=29)

Puissance (%)	80 ± 0
Fréquence (cycles.min ⁻¹)	6 ± 0
mPaw (cmH ₂ O)	30 ± 2
Débit de gaz frais (L.min ⁻¹)	40 ± 0
FiO ₂	98 ± 8

Les résultats sont fournis en moyenne ± ET

mPaw : Pression moyenne dans les voies aériennes

FiO₂: Fraction d'oxygène inspirée

2. Evolution des patients au cours des quatre jours maximum du protocole

Sur les 29 séances, trois ont dû être interrompues (10%), deux pour intolérance hémodynamique (aboutissant à une mise sous ECMO et une mise en DV finalement) et une pour intolérance respiratoire (aboutissant à une mise en DV avec échec entraînant finalement la mise sous ECMO).

Seize patients n'auront eu qu'une séance d'HFO (deux séances interrompues, 11 patients avec un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ supérieur à 200 à H_{24} , et trois patients pour lequel les praticiens en charge du patient ont préféré faire une séance de DV avant H_{24}). Cinq patients auront deux séances, et seront tous sortis du protocole à H_{48} pour un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ supérieur à 200. Un patient aura eu trois séances, et sera sorti à H_{72} pour un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ supérieur à 200.

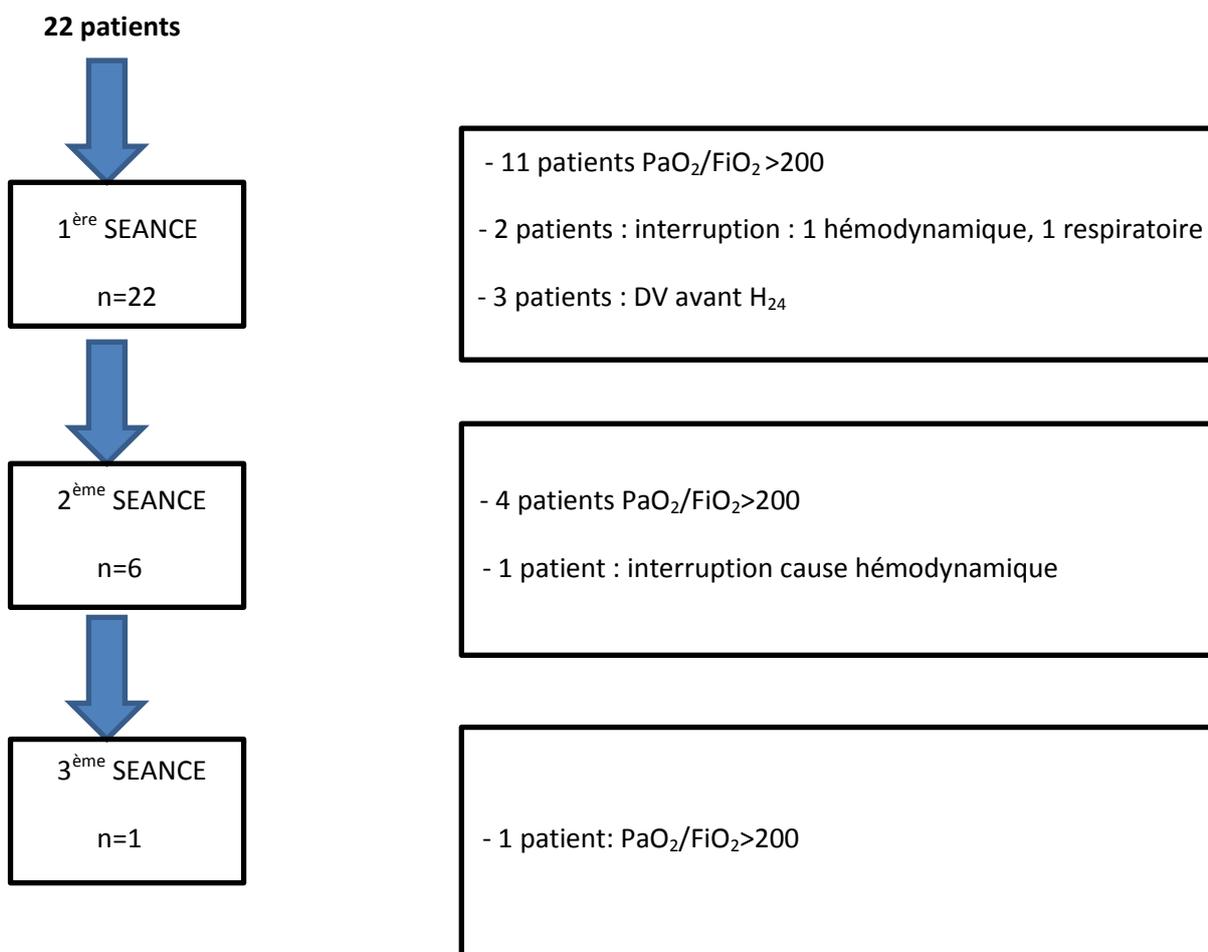


Figure n° 19: Flow chart

3. Analyse du critère de jugement principal

Comme le montre le **Tableau n°5**, il existe une élévation significative du VPTE moyen de $27 \pm 18\%$ entre H_{0-5min} et H_{6+5min} , de $16 \pm 21\%$ entre H_{0-5min} et H_7 et de $16 \pm 32\%$ entre H_{0-5min} et H_{12} . Dix-neuf séances sur les 29 (66%, IC95% : 48-83%) se sont conclues par une élévation du VPTE de plus de 15%.

Tableau n°5. Evolution des paramètres respiratoires et de la lactatémie durant les 12h du protocole (n=29)

	H_{0-5min}	H_1	H_3	H_{6-5min}	H_{6+5min}	H_7	H_{12}
Nombre de séances concernées	29	29	26	26	26	26	26
VPTE (mL)	$1421 \pm 688^{a,f,g}$	NA	NA	NA	$1807 \pm 978^{a,g}$	$1633 \pm 809^{a,g}$	$1645 \pm 762^{a,e,f}$
Compliance ($mL \cdot cmH_2O^{-1}$)	28 ± 9	NA	NA	NA	$34 \pm 14^{a,f,g}$	30 ± 13^e	30 ± 12^e
pH	$7,40 \pm 0,10^{b,d,f}$	$7,30 \pm 0,10^{a,d,g}$	$7,30 \pm 0,10^{a,d,g}$	$7,35 \pm 0,10^{a,b,c}$	NA	$7,34 \pm 0,10^a$	$7,36 \pm 0,08^{b,c}$
PCO ₂ (mmHg)	42 ± 9^b	$46 \pm 13^{a,g}$	45 ± 12	44 ± 10	NA	45 ± 9	42 ± 9^b
rapport PaO ₂ /FiO ₂	$111 \pm 26^{b,d,f,g}$	$160 \pm 77^{a,c,d}$	$186 \pm 73^{a,b,d,f,g}$	$214 \pm 85^{a-c,f,g}$	NA	$169 \pm 72^{a,c,d}$	$166 \pm 61^{a,c,d}$
Bicarbonate ($mmol \cdot L^{-1}$)	24 ± 5	24 ± 5	25 ± 5	24 ± 5	NA	25 ± 5	24 ± 5
Excès de base ($mmol \cdot L^{-1}$)	-2 ± 6	-2 ± 6	-2 ± 6	-2 ± 6	NA	-2 ± 6	-2 ± 6
Lactatémie ($mmol \cdot L^{-1}$)	$1,7 \pm 1,2^{c,d,f,g}$	$1,6 \pm 1,2^{c,d,f,g}$	$1,3 \pm 0,9^{a,b}$	$1,3 \pm 1,0^{a,b}$	NA	$1,2 \pm 0,8^{a,b}$	$1,2 \pm 1,1^{a,b}$

Les résultats sont fournis en moyenne \pm ET

Rapport PaO₂/FiO₂ : ratio de la pression partielle artérielle en oxygène sur la fraction d'oxygène inspirée

a: $p < 0,05$ pour toute variable comparée à H_{0-5min}

b: $p < 0,05$ pour toute variable comparée à H_1

c: $p < 0,05$ pour toute variable comparée à H_3

d: $p < 0,05$ pour toute variable comparée à H_{6-5min}

e: $p < 0,05$ pour toute variable comparée à H_{6+5min}

f: $p < 0,05$ pour toute variable comparée à H_7

g: $p < 0,05$ pour toute variable comparée à H_{12}

4. Analyse des critères de jugement secondaires

Comme le montre le **Tableau n°5**, la compliance moyenne du système respiratoire a augmenté significativement entre H_{0-5min} et H_{6+5min} de $35 \pm 31\%$. Par contre, il n'existe pas de différence significative entre les compliances mesurées à H_{0-5min} et H_7 ou H_{12} .

Le rapport PaO₂/FiO₂ augmente significativement de $94 \pm 74\%$ entre H_{0-5min} et H_{6+5min} . Cette élévation significative se maintient une heure après la fin de la séance (H_7) ($61 \pm 90\%$ d'augmentation) et jusqu'à six heures après la séance (H_{12}) ($67 \pm 63\%$ d'augmentation). (**Tableau n°5**).

Entre H_{0-5min} et H_{6-5min} , il n'existe pas de différence significative en termes de PCO₂, d'excès de base et de basémie. Il existe en revanche une diminution modeste mais significative du pH ($7,40 \pm 0,10$ vs. $7,35 \pm 0,10$) et de la lactatémie ($1,7 \pm 1,2$ vs. $1,3 \pm 1,0$).

Comme le montre le **Tableau n°6**, il n'existe pas de différence significative en termes de moyenne de FC, PAS, PAD et PAM entre H_{0-5min} et H₆, alors que la dose de noradrénaline utilisée diminue modestement mais significativement ($0,30 \pm 0,44$ vs. $0,22 \pm 0,47 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) entre ces deux périodes, pour des doses de sédation plus importantes. L'IC moyen des 15 séances étudiées par TDTP diminue au début de la séance ($3,2 \pm 0,6$ à H_{0-5min} vs. $2,9 \pm 0,6 \text{ L.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$ à H₁) pour retrouver ensuite un niveau comparable à celui constaté avant le branchement en HFO. Il existe une diminution significative de l'EPEVI et de l'IPVP au cours de la séance également.

Tableau n°6. Evolution des paramètres hémodynamiques et des doses de médicaments durant les 12h du protocole (n=29)

	H _{0-5min}	H ₁	H ₃	H _{6-5min}	H _{6+5min}	H ₇	H ₁₂
Nombre de séances concernées	29	29	26	26	26	26	26
FC (batt.min ⁻¹)	104 ± 21 ^g	106 ± 22 ^g	106 ± 22 ^g	103 ± 23 ^g	102 ± 19 ^g	102 ± 19 ^g	97 ± 16 ^{a,f}
PAS (mmHg)	120 ± 19 ^g	119 ± 16 ^g	121 ± 19 ^g	117 ± 15 ^g	117 ± 17 ^g	117 ± 20 ^g	111 ± 13 ^{a,f}
PAD (mmHg)	64 ± 12 ^g	62 ± 10	64 ± 14 ^g	64 ± 11 ^g	62 ± 11	62 ± 12	61 ± 11 ^{a,c,d}
PAM (mmHg)	80 ± 20 ^g	78 ± 18	80 ± 21 ^g	78 ± 19	78 ± 20	78 ± 20	75 ± 19 ^{a,c}
IC (TDTP) (L.min ⁻¹ .m ⁻²)	3,2 ± 0,6 ^b	2,9 ± 0,6 ^{a,c,e}	3,3 ± 0,8 ^b	3,1 ± 0,6	3,2 ± 0,6 ^b	3,1 ± 0,6	3,1 ± 0,5
EPEVI (TDTP) (mL.kg ⁻¹ PIT)	16 ± 4 ^{d,e,g}	16 ± 5 ^{d,e,g}	15 ± 3	14 ± 3 ^{a,b}	14 ± 3 ^{a,b}	15 ± 4	14 ± 3 ^{a,b}
IPVP (TDTP)	4,4 ± 1,5 ^{b,g}	5,1 ± 2,8 ^{a,c,g}	3,8 ± 1,0 ^{a,b}	3,8 ± 1,1 ^{a,b}	3,7 ± 1,1 ^{a,b,f}	4,0 ± 1,2 ^{a,b,e,g}	3,7 ± 1,0 ^{a,b,f}
Noradrénaline (μg.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	0,30 ± 0,44 ^{c,g}	0,30 ± 0,45 ^{c,g}	0,20 ± 0,44 ^{a,b}	0,22 ± 0,47 ^{a,b}	0,22 ± 0,47 ^{a,b}	0,22 ± 0,46 ^{a,b}	0,22 ± 0,45 ^{a,b}
Midazolam (mg.h ⁻¹)	5,8 ± 2,0 ^{c,g}	5,8 ± 2,3 ^{c,g}	6,2 ± 2,1 ^{a,b}	6,1 ± 2,0 ^{a,b}	6,1 ± 2,0 ^{a,b}	6,2 ± 2,0 ^{a,b}	6,2 ± 2,1 ^{a,b}
Sufentanil (μg.h ⁻¹)	20 ± 8	20 ± 8	21 ± 8	21 ± 8	21 ± 8	21 ± 8	20 ± 8
Atracurium (mg.h ⁻¹)	51 ± 14	51 ± 14	52 ± 14	52 ± 14	52 ± 14	52 ± 14	52 ± 15

Les résultats sont fournis en moyenne ± ET

FC: Fréquence cardiaque

PAS: Pression artérielle systolique

PAD: Pression artérielle diastolique

PAM: Pression artérielle moyenne

IC: Index cardiaque

TDTP: Thermodilution transpulmonaire

EPEVI: Eau pulmonaire extra-vasculaire indexée

IPVP: Indice de perméabilité vasculaire pulmonaire

Pour les valeurs d'IC, d'EPEVI et d'IPVP, 15 séances sont concernées pour tous les différents temps de l'étude

a: p<0,05 pour toute variable comparée à H_{0-5min}

b: p<0,05 pour toute variable comparée à H₁

c: p<0,05 pour toute variable comparée à H₃

d: p<0,05 pour toute variable comparée à H_{6-5min}

e: p<0,05 pour toute variable comparée à H_{6+5min}

f: p<0,05 pour toute variable comparée à H₇

g: p<0,05 pour toute variable comparée à H₁₂

Aucun pneumothorax ne sera détecté sur les radiographies thoraciques effectuées quotidiennement au cours de l'étude.

5. Analyse des répondeurs et des non répondeurs

Si l'on considère un patient comme répondeur à la séance d'HFO un patient qui augmente son VPTE de plus de 15%, on obtient 19 répondeurs pour 10 non-répondeurs (66% (IC95% : 48-83%) de réponse à la séance).

Si l'on considère un patient comme répondeur à la séance d'HFO un patient qui augmente son rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de plus de 30%, on obtient 22 répondeurs pour 7 non-répondeurs (76% de réponse à la séance).

Seuls deux patients répondeurs en termes d'augmentation du VPTE ne le sont pas en termes d'augmentation du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (+ 43% du VPTE pour +5% du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ et +17% du VPTE pour 0% du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, respectivement). En revanche, il existe six patients répondeurs en termes d'augmentation du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ qui sont non-répondeurs en termes d'augmentation du VPTE (pour des augmentations variant de 11 à 14% du VPTE).

En associant les deux critères, à savoir augmentation du VPTE supérieur à 15% à $\text{H}_{6+5\text{min}}$ et augmentation du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ supérieur à 30% à H_6 on obtient 16 répondeurs pour 13 non répondeurs (55% de répondeurs) (**Figure n°20**).

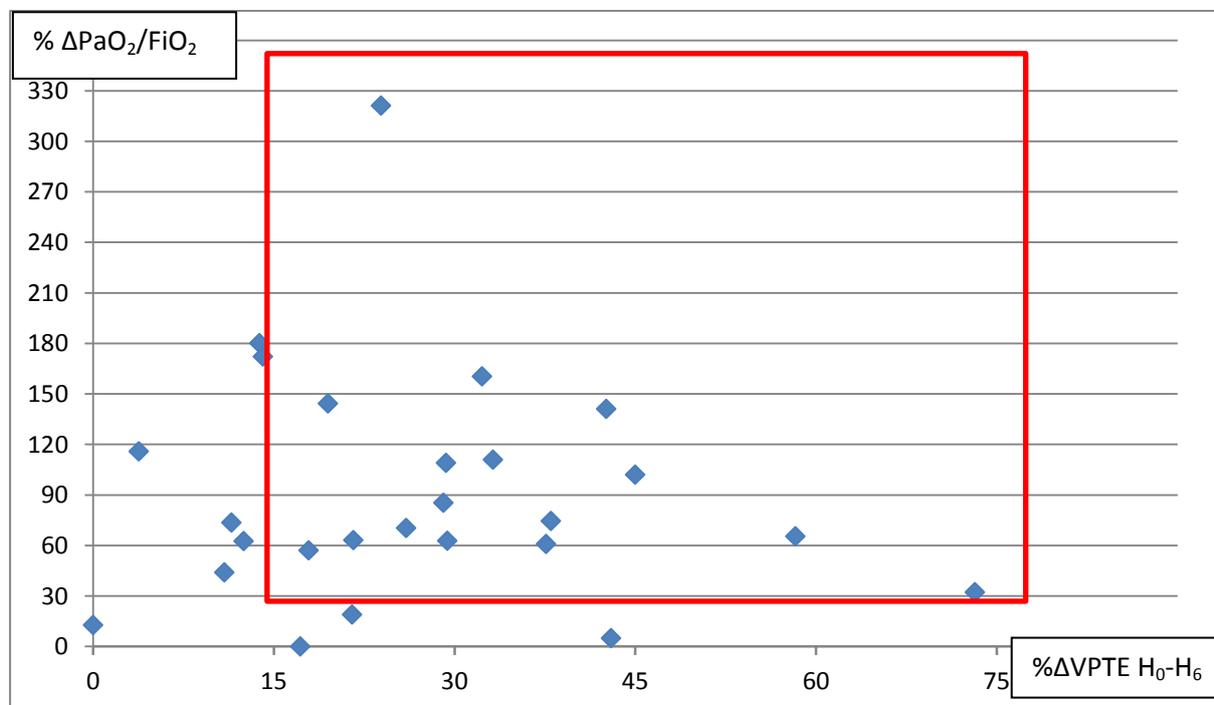


Figure n°20 : Patients répondeurs/non répondeurs

D) DISCUSSION

1. Analyse des critères de jugement

Cette étude est la première à ma connaissance à utiliser l'HFO comme technique séquentielle de recrutement de 6h en l'associant à la VMC chez les patients en SDRA modéré à sévère. Cette méthode semble obtenir de bons résultats puisque nous avons observé une augmentation de 27% du VPTE après 6h d'utilisation de l'HFO. Il a aussi été mis en évidence une amélioration majeure des paramètres d'oxygénation ($\Delta PaO_2/FiO_2 > 90\%$ à H_6) et une augmentation significative de la compliance du système respiratoire ($\Delta Compliance H_6 > 30\%$). Enfin, le taux d'intolérance à la technique est faible (10% dans la série).

Bien que le VPTE, notre critère de jugement principal, soit reconnu actuellement [136] comme système de monitoring du recrutement alvéolaire, il n'existe à l'heure actuelle aucune donnée concernant le VPTE moyen des patients en SDRA. Le calcul de l'effectif nécessaire n'a donc pas été possible dans ces conditions, puisqu'il nous était impossible d'estimer aussi bien le VPTE moyen de base de nos patients avant les séances d'HFO que le pourcentage d'augmentation escompté par la séance de recrutement.

Le VPTE n'est donc pas le gold standard mais il constitue une alternative intéressante au scanner par sa faisabilité au lit du malade et sa simplicité de réalisation. Ce critère semble valide selon la littérature : une étude parue en 2011 [137] montre une bonne reproductibilité de la technique entre trois mesures (coefficient de variabilité de 3 à 3,9%). Cependant sur 34 patients, six ont été exclus car la variation des mesures dépassait 20% (dont quatre dans le groupe haute PEP). Dans une autre étude publiée en 2014 [138], les résultats montrent une sous-estimation du VPTE par la technique du rinçage de l'azote en la comparant aux données scannographiques (groupe haute PEP et petit V_t). Il faut aussi noter que le scanner mesure un volume anatomique qui n'est pas forcément totalement fonctionnel, et que la courbe P/V est quant à elle connue pour sous-estimer le recrutement alvéolaire en comparaison à celui retrouvé au scanner [141]. Cette technique de Wash in/Wash out est validée pour détecter des variations de VPTE assez faibles, le seuil de significativité semblant être des variations minimales de 200mL (AUC= 0,79) [137]. Enfin, un travail paru en 2011[140] montre une bonne corrélation entre le recrutement mesuré sur la courbe P/V et le recrutement estimé selon la formule :

Recrutement estimé = (VPTE haute PEP - VPTE basse PEP) - [$(V_t / (P_{plat} - \text{basse PEP}) \times (\text{haute PEP} - \text{basse PEP}))$]

Soit Recrutement estimé = $\Delta VPTE$ – (augmentation minimale prédite de volume liée à la compliance et au ΔPEP).

Mais dans notre étude, le $\Delta VPTE$ ne surestime pas le recrutement alvéolaire puisqu'il est mesuré à un même niveau de PEP, la technique de recrutement étant la séance d'HFO.

Donc malgré ses quelques limites (haute PEP, petit V_t , seuil minimal de variation de 200 ml), notre critère de jugement principal ($\Delta VPTE$ obtenu par rinçage de l'azote) est non invasif, simple à réaliser, reproductible aux niveaux de PEP utilisés dans cette étude et détecte de façon fiable les variations du VPTE de notre étude puisque 22 de nos 26 mesures comparatives (86% des mesures) dépassaient le seuil de 200 ml.

L'amélioration des paramètres d'oxygénation retrouvée dans cette étude est en accord avec les données retrouvées dans la littérature [93]. En revanche, il faut insister sur le fait que cette amélioration est toujours par définition extrêmement rapide dans cette étude, puisque la séance d'HFO ne durait que 6h. Notre étude confirme les effets secondaires hémodynamiques observés dans la littérature [90, 93, 142] bien que le nombre de malades avec des données disponibles concernant le débit cardiaque soit faibles (15 séances). Cette association - amélioration rapide des paramètres d'oxygénation par recrutement alvéolaire significatif et effets secondaires hémodynamiques semble plaider pour une utilisation courte et séquentielle de l'HFO.

Le taux de mortalité de l'étude (23% à 28 jours) paraît faible compte tenu des scores de gravité de la population étudiée (SOFA 12 ± 3 et IGS2 55 ± 14). Cette mortalité est aussi plus faible que celles des études OSCILLATE [90] et OSCAR [93] (mortalité hospitalière de 47% et mortalité à 30 jours de 41,7% respectivement). Cependant, le très faible effectif de l'étude nous empêche de tirer d'autres conclusions.

Toutefois ces résultats encourageant doivent être pris avec précautions compte tenu du caractère monocentrique et non contrôlé de l'étude avec des patients recrutés par des praticiens et une équipe entraînée à la technique. Le faible nombre de patients inclus constitue la limite principale de l'étude, ce qui s'explique par le fait qu'il n'a pas été ni possible ni éthique d'imposer à l'ensemble des praticiens du service un recrutement systématique des patients éligibles, nombre d'entre eux préférant utiliser le DV, surtout après la sortie de l'étude PROSEVA [21]. Enfin, par notre éloignement une panne de notre unique appareil disponible a retardé aussi beaucoup les inclusions potentielles.

2. Répondeurs / non répondeurs

Il existe à l'heure actuelle dans la littérature aucune définition stricte d'un patient répondeur à une manœuvre de recrutement alvéolaire, que ce soit en termes de variation de VPTE (en pourcentage ou en valeur absolue) ou en termes d'amélioration des paramètres d'oxygénation. Seules les images scannographiques, par ré aération de zones initialement collabées permettent de parler de recrutement.

Nous avons choisi dans cette étude de définir les répondeurs au recrutement par une amélioration du VPTE de plus de 15% entre H_{0-5min} et H_{6+5min} et par une augmentation du rapport PaO_2/FiO_2 de plus de 30% (ce dernier paramètre ayant déjà été choisi dans une étude sur le DV en 2006 [143]). Ce seuil de 15% choisi concernant le VPTE reste critiquable, ce d'autant que nous n'avons pas inclus le seuil de 200 ml d'augmentation en valeur absolue de $\Delta VPTE$ comme valeur minimale acceptable dans notre définition des répondeurs. Cependant, seul un patient répondeur avec notre définition n'a pas eu d'augmentation de VPTE supérieure à 200 ml en valeur absolue. De plus, ce seuil peut paraître bas car le $\Delta VPTE$ moyen chez de faibles recruteurs (patients sains) dans une étude comparant basse PEP (5cmH₂O) versus haute PEP (15cmH₂O) était de 373mL [144]. Cependant cette étude n'est en aucun cas comparable à la nôtre en termes de population puisque nos patients bénéficiaient déjà d'un recrutement alvéolaire maximal en VMC avec un niveau de PEP réglé de façon maximale pour obtenir une P_{plat} ne dépassant pas 30cmH₂O. Puisqu'il n'existe aucune étude déterminant un seuil de variation de VPTE (en valeur absolue ou pourcentage voire en combinant les deux) permettant de parler de recrutement alvéolaire, on pourrait imaginer après cette étude et à la vue de la limite de seuil de 200 ml qu'une définition acceptable pourrait être celle d'une augmentation minimale de 200 ml et représentant une variation de plus de 15%, et permettant d'obtenir une élévation de plus de 30% du rapport PaO_2/FiO_2 . Si on retenait cette définition plus stricte pour notre étude, on obtiendrait un pourcentage de répondeurs de 52% (15 répondeurs pour 29 séances).

Ce critère composite (nécessité de prendre en compte non seulement le $\Delta VPTE$ mais aussi le $\Delta PaO_2/FiO_2$) nous paraît pertinent cliniquement et pourrait permettre d'éliminer les patients dont l'augmentation du VPTE correspondrait à une surdistension. Concernant nos patients, nous avons observé deux cas où une amélioration significative du VPTE n'était pas corrélée à celle du rapport PaO_2/FiO_2 .

3. Recrutement ou surdistension

Nous avons observé une augmentation significative du VPTE après une séance d'HFO séquentielle de 6h. Cependant celle-ci correspond-elle à un recrutement alvéolaire ou à une surdistension ?

Encore une fois, seul le scanner aurait pu répondre à cette question, toutefois l'amélioration simultanée dans le groupe des répondeurs de l'oxygénation, de la compliance du système respiratoire et du VPTE semble être en faveur d'un recrutement et non d'une surdistension dans ce groupe.

4. Les perspectives

a) sélection des patients

Comme dans le DV, on observe des patients répondeurs et d'autres non-répondeurs. De plus, un patient non répondeur à la première séance peut être répondeur à la seconde. Il serait donc intéressant de déterminer des critères de « recrutabilité » permettant d'adapter au mieux la stratégie thérapeutique à chaque patient.

La « recrutabilité » peut être évaluée par un scanner thoracique, le recrutement correspondant à l'aération de zones initialement collabées. Une étude parue dans le New England en 2006 [145] montre que les patients ayant un haut potentiel de recrutement ont un poids pulmonaire plus élevé, un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$, une compliance plus faible, un effet shunt ainsi qu'un espace mort plus important que ceux à faible potentiel de recrutement. Cependant la prédiction du haut potentiel de recrutement chez les patients présentant deux des trois critères suivants (augmentation du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, de la compliance pulmonaire ou diminution de la PaCO_2 lors du passage de 5 à 15 cmH_2O de PEP) reste limitée avec une sensibilité de 71% et une spécificité de 59%.

Dans notre étude, on ne retrouve aucune corrélation entre le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ initial ou la compliance du système respiratoire et le ΔVPTE lié à la séance d'HFO mais le faible effectif de l'étude ne pouvait de toute façon pas permettre de conclure sur un éventuel lien.

b) HFO en association

Depuis l'étude PROSEVA [22], le DV s'inscrit dans les recommandations concernant la prise en charge des patients en SDRA sévère. Celui-ci permet un recrutement alvéolaire homogène [139].

Toutefois il a été démontré un effet synergique entre une PEP élevée et le DV permettant un recrutement optimal et diminuant les mécanismes responsables de VILI à savoir l'hyperinflation et les cycles de recrutement/dérecrutement [140]. Dans ce contexte, il pourrait être intéressant d'associer l'HFO et DV, ce qui sera prochainement étudié dans le service.

c) HFO et hypercapnie

Récemment une étude [146] montre l'intérêt de l'HFO précoce chez les SDRA modérés d'origine pulmonaire en acidose respiratoire ($\text{pH} < 7,26$) sur l'épuration du CO_2 . Leur protocole utilise des niveaux de mPaw plus faibles autour de 20 cmH_2O mais permettrait tout de même de surseoir à l'implantation d'une ECMO dans cette indication à condition que les paramètres d'oxygénation l'autorisent. Quoi qu'il en soit, une utilisation séquentielle de l'HFO pourrait alors être envisagée de la façon suivante : à faible niveau de mPAw au long cours pour en limiter les effets secondaires hémodynamiques et permettre d'épurer le CO_2 avec une séance de 6h/j à plus haut niveau de mPaw pour permettre un éventuel recrutement.

d) Alternative au DV en cas de contre-indication de celui-ci

Le traumatisme crânien sans monitoring de la pression intra crânienne et le traumatisme rachidien instable constituent les deux contre-indications absolues au DV [148]. D'autres contre-indications relatives existent comme les fractures douloureuses et instables (thoracique, fixateur externe...), la grossesse, le syndrome du compartiment abdominal et le post-opératoire immédiat de chirurgie cardiaque.

De plus le DV n'est pas dénué d'effets secondaires (déplacement et obstruction de sonde d'intubation, déplacement des dispositifs intra vasculaire, escarre faciale...) comme le montre plusieurs études [149,150] dans lesquelles le taux de complications est statistiquement plus élevé dans le groupe DV que dans le groupe contrôle sans surmortalité associée. Seule l'étude PROSEVA [21], réalisée par une équipe expérimentée ne retrouve pas cette différence entre les 2 groupes.

Ainsi, dans certains cas, le rapport bénéfice/risque pourrait être en faveur de l'utilisation de l'HFO comme technique de recrutement alvéolaire à la place du DV (expérience de l'équipe, contre-indications absolues ou relatives).

E) CONCLUSION

Chez les patients en SDRA avec un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ après 6h de VMC réglée pour un recrutement alvéolaire maximal, l'utilisation de l'HFO de façon séquentielle et précoce lors de séance de 6h permet un recrutement alvéolaire objectivé par une élévation significative du VPTE moyen de 27% associée à une augmentation du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ et de la compliance du système respiratoire de respectivement 94% et 35%. Si l'on considère un patient répondeur à cette technique séquentielle un patient qui augmente en même temps son VPTE de plus de 15% et son rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de plus de 30%, on obtient un pourcentage de répondeurs de 62%. L'HFO pourrait donc être utilisée de façon séquentielle en association avec la VMC comme technique de recrutement alvéolaire, en non pas en sauvetage et/ou en remplacement de celle-ci.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818–24.
- [2] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526–33.
- [3] Bachofen M, Weibel ER. Alterations of the gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia. *Am Rev Respir Dis* 1977;116:589–615.
- [4] Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334–49.
- [5] Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambrós A, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med* 2011;37:1932–41.
- [6] Rubenfeld GD, Herridge MS. Epidemiology and outcomes of acute lung injury. *Chest* 2007;131:554–62.
- [7] Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, Ferguson ND, Peñuelas O, Abaira V, et al. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:220–30.
- [8] Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:294–323.
- [9] Hubmayr RD. Straining to make mechanical ventilation safe and simple. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1289–90.
- [10] Halbertsma FJJ, Vaneker M, Scheffer GJ, van der Hoeven JG. Cytokines and biotrauma in ventilator-induced lung injury: a critical review of the literature. *Neth J Med* 2005;63:382–92.
- [11] Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondéjar E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1831–8.
- [12] Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P, Wiener CM, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999;27:1492–8.
- [13] Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder R V, Lapinsky SE, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 1998;338:355–61.
- [14] Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342:1301–8.

- [15] Burck R. Challenges of treating on the basis of knowledge: The ARDS Network trials and the ensuing controversy. *Crit Care Med* 2004;32:904–5.
- [16] Burns KEA, Adhikari NKJ, Slutsky AS, Guyatt GH, Villar J, Zhang H, et al. Pressure and volume limited ventilation for the ventilatory management of patients with acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011;6:e14623.
- [17] Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, Cui X, Natanson C. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1510–4.
- [18] Richard, JC; Girault CL. Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome in adult patients and children (new-born excepted) - Société de Réanimation de Langue Française Experts Recommendations. *Reanimation* 2005.
- [19] Douglas WW, Rehder K, Beynen FM, Sessler AD, Marsh HM. Improved oxygenation in patients with acute respiratory failure: the prone position. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:559–66.
- [20] Pappert D, Rossaint R, Slama K, Grüning T, Falke KJ. Influence of positioning on ventilation-perfusion relationships in severe adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1994;106:1511–6.
- [21] Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2159–68.
- [22] Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;345:568–73.
- [23] Mancebo J, Fernández R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1233–9.
- [24] Beitler JR, Shaefi S, Montesi SB, Devlin A, Loring SH, Talmor D, et al. Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2014;40:332–41.
- [25] Lee JM, Bae W, Lee YJ, Cho Y-J. The efficacy and safety of prone positional ventilation in acute respiratory distress syndrome: updated study-level meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2014;42:1252–62.
- [26] Mercat A, Richard J-CM, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl J-L, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:646–55.
- [27] Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:327–36.
- [28] Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:637–45.

- [29] Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347–54.
- [30] Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2006;34:1311–8.
- [31] Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010;303:865–73.
- [32] Oba Y, Thameem DM, Zaza T. High levels of PEEP may improve survival in acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis. *Respir Med* 2009;103:1174–81.
- [33] Santa Cruz R, Rojas JI, Nervi R, Heredia R, Ciapponi A. High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD009098.
- [34] Chiumello D, Cressoni M, Carlesso E, Caspani ML, Marino A, Gallazzi E, et al. Bedside selection of positive end-expiratory pressure in mild, moderate, and severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2014;42:252–64.
- [35] Gainnier M, Roch A, Forel J-M, Thirion X, Arnal J-M, Donati S, et al. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2004;32:113–9.
- [36] Forel J-M, Roch A, Marin V, Michelet P, Demory D, Blache J-L, et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006;34:2749–57.
- [37] Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010;363:1107–16.
- [38] Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, Forel JM, Papazian L, Sevransky J, et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2013;17:R43.
- [39] Rimar S, Gillis CN. Selective pulmonary vasodilation by inhaled nitric oxide is due to hemoglobin inactivation. *Circulation* 1993;88:2884–7.
- [40] Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC, Hauser DL, Criner GJ, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 1998;26:15–23.
- [41] Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, Straube RC, Criner GJ, Davis K, et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1603–9.
- [42] Troncy E, Collet JP, Shapiro S, Guimond JG, Blair L, Ducruet T, et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: a pilot randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1483–8.

- [43] Michael JR, Barton RG, Saffle JR, Mone M, Markewitz BA, Hillier K, et al. Inhaled nitric oxide versus conventional therapy: effect on oxygenation in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1372–80.
- [44] Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. *Intensive Care Med* 1999;25:911–9.
- [45] Adhikari NKJ, Burns KEA, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:779.
- [46] Afshari A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury in adults and children: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anesth Analg* 2011;112:1411–21.
- [47] Kerins DM, Murray R, FitzGerald GA. Prostacyclin and prostaglandin E1: molecular mechanisms and therapeutic utility. *Prog Hemost Thromb* 1991;10:307–37.
- [48] Voswinckel R, Enke B, Reichenberger F, Kohstall M, Kreckel A, Krick S, et al. Favorable effects of inhaled treprostinil in severe pulmonary hypertension: results from randomized controlled pilot studies. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1672–81.
- [49] Vincent JL, Brase R, Santman F, Suter PM, McLuckie A, Dhainaut JF, et al. A multi-centre, double-blind, placebo-controlled study of liposomal prostaglandin E1 (TLC C-53) in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2001;27:1578–83.
- [50] Prost JF, Desché P, Jardin F, Margairaz A. Comparison of the effects of intravenous almitrine and positive end-expiratory pressure on pulmonary gas exchange in adult respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 1991;4:683–7.
- [51] Reyes A, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Torres A, Ussetti P, Wagner PD. Effect of almitrine on ventilation-perfusion distribution in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1062–7.
- [52] Michard F, Wolff MA, Herman B, Wysocki M. Right ventricular response to high-dose almitrine infusion in patients with severe hypoxemia related to acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2001;29:32–6.
- [53] Payen DM, Gatecel C, Plaisance P. Almitrine effect on nitric oxide inhalation in adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1993;341:1664.
- [54] Jolliet P, Bulpa P, Ritz M, Ricou B, Lopez J, Chevrolet JC. Additive beneficial effects of the prone position, nitric oxide, and almitrine bismesylate on gas exchange and oxygen transport in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1997;25:786–94.
- [55] Wysocki M, Delclaux C, Roupie E, Langeron O, Liu N, Herman B, et al. Additive effect on gas exchange of inhaled nitric oxide and intravenous almitrine bismesylate in the adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1994;20:254–9.
- [56] Gallart L, Lu Q, Puybasset L, Umamaheswara Rao GS, Coriat P, Rouby JJ. Intravenous almitrine combined with inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome. The NO Almitrine Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1770–7.

- [57] Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1987;317:1565–70.
- [58] Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007;131:954–63.
- [59] Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:159–65.
- [60] Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:1671–84.
- [61] Lamontagne F, Briel M, Guyatt GH, Cook DJ, Bhatnagar N, Meade M. Corticosteroid therapy for acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, and severe pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care* 2010;25:420–35.
- [62] Greene KE, Wright JR, Steinberg KP, Ruzinski JT, Caldwell E, Wong WB, et al. Serial changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1843–50.
- [63] Schmidt R, Meier U, Yabut-Perez M, Walmrath D, Grimminger F, Seeger W, et al. Alteration of fatty acid profiles in different pulmonary surfactant phospholipids in acute respiratory distress syndrome and severe pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:95–100.
- [64] Spragg RG, Lewis JF, Walmrath H-D, Johannigman J, Bellingan G, Laterre P-F, et al. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:884–92.
- [65] Dushianthan A, Cusack R, Goss V, Postle AD, Grocott MPW. Clinical review: Exogenous surfactant therapy for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome--where do we go from here? *Crit Care* 2012;16:238.
- [66] Meng H, Sun Y, Lu J, Fu S, Meng Z, Scott M, et al. Exogenous surfactant may improve oxygenation but not mortality in adult patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of 9 clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012;26:849–56.
- [67] Hill JD, Fallat RJ, De Leval MR, Bramson ML. Prolonged extracorporeal oxygenation: some special problems. *Mt Sinai J Med* n.d.;40:199–206.
- [68] Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme JF, Weaver LK, et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:295–305.
- [69] Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2009;302:1888–95.
- [70] Snyder TA, Eash HJ, Litwak KN, Frankowski BJ, Hattler BG, Federspiel WJ, et al. Blood biocompatibility assessment of an intravenous gas exchange device. *Artif Organs* 2006;30:657–64.

- [71] Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1351–63.
- [72] Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA* 2011;306:1659–68.
- [73] Pham T, Combes A, Rozé H, Chevret S, Mercat A, Roch A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:276–85.
- [74] Richard C, Argaud L, Blet A, Boulain T, Contentin L, Dechartres A, et al. Extracorporeal life support for patients with acute respiratory distress syndrome: report of a Consensus Conference. *Ann Intensive Care* 2014;4:15.
- [75] Tonelli AR, Zein J, Adams J, Ioannidis JPA. Effects of interventions on survival in acute respiratory distress syndrome: an umbrella review of 159 published randomized trials and 29 meta-analyses. *Intensive Care Med* 2014;40:769–87.
- [76] Shekar K, Davies AR, Mullany D V, Tiruvoipati R, Fraser JF. To ventilate, oscillate, or cannulate? *J Crit Care* 2013;28:655–62.
- [77] Jamal, D; Choukroun, G; Chiche J. Ventilation par oscillations à haute fréquence au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë. *Réanimation* 2004.
- [78] Hamilton PP, Onayemi A, Smyth JA, Gillan JE, Cutz E, Froese AB, et al. Comparison of conventional and high-frequency ventilation: oxygenation and lung pathology. *J Appl Physiol* 1983;55:131–8.
- [79] Truog WE, Standaert TA. Effect of high-frequency ventilation on gas exchange and pulmonary vascular resistance in lambs. *J Appl Physiol* 1985;59:1104–9.
- [80] Imai Y, Kawano T, Miyasaka K, Takata M, Imai T, Okuyama K. Inflammatory chemical mediators during conventional ventilation and during high frequency oscillatory ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1550–4.
- [81] Stawicki SP, Goyal M, Sarani B. High-frequency oscillatory ventilation (HFOV) and airway pressure release ventilation (APRV): a practical guide. *J Intensive Care Med* n.d.;24:215–29.
- [82] Zivanovic S, Peacock J, Alcazar-Paris M, Lo JW, Lunt A, Marlow N, et al. Late outcomes of a randomized trial of high-frequency oscillation in neonates. *N Engl J Med* 2014;370:1121–30.
- [83] Cools F, Henderson-Smart DJ, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD000104.
- [84] Bollen CW, van Well GTJ, Sherry T, Beale RJ, Shah S, Findlay G, et al. High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2005;9:R430–9.
- [85] Niwa T, Hasegawa R, Ryuge M, Kawase M, Kondoh Y, Taniguchi H. Benefits and risks associated with the R100 high frequency oscillatory ventilator for patients with severe hypoxaemic respiratory failure. *Anaesth Intensive Care* 2011;39:1111–9.

- [86] Derdak S, Mehta S, Stewart TE, Smith T, Rogers M, Buchman TG, et al. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:801–8.
- [87] Papazian L, Gainnier M, Marin V, Donati S, Arnal J-M, Demory D, et al. Comparison of prone positioning and high-frequency oscillatory ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005;33:2162–71.
- [88] Sud S, Sud M, Friedrich JO, Meade MO, Ferguson ND, Wunsch H, et al. High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c2327.
- [89] Young D, Lamb SE, Shah S, MacKenzie I, Tunnicliffe W, Lall R, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:806–13.
- [90] Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:795–805.
- [91] Guervilly C, Forel J-M, Hraiech S, Demory D, Allardet-Servent J, Adda M, et al. Right ventricular function during high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2012;40:1539–45.
- [92] Gu X, Wu G, Yao Y, Shi D, Song Y. Is high-frequency oscillatory ventilation more effective and safer than conventional protective ventilation in adult acute respiratory distress syndrome patients? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2014;18:R111.
- [93] Huang C-T, Lin H-H, Ruan S-Y, Lee M-S, Tsai Y-J, Yu C-J. Efficacy and adverse events of high-frequency oscillatory ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Crit Care* 2014;18:R102.
- [94] Maitra S, Bhattacharjee S, Khanna P, Baidya DK. High-frequency Ventilation Does Not Provide Mortality Benefit in Comparison with Conventional Lung-protective Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Meta-analysis of the Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology* 2014.
- [95] Camporota L, Sherry T, Smith J, Lei K, McLuckie A, Beale R. Physiological predictors of survival during high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2013;17:R40.
- [96] Demory D, Michelet P, Arnal J-M, Donati S, Forel J-M, Gainnier M, et al. High-frequency oscillatory ventilation following prone positioning prevents a further impairment in oxygenation. *Crit Care Med* 2007;35:106–11.
- [97] Gothner M, Buchwald D, Schlebes A, Strauch JT, Schildhauer TA, Swol J. Use of extracorporeal membrane oxygenation in combination with high-frequency oscillatory ventilation in post-traumatic ARDS. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57:391–4.
- [98] Nagano O, Fujii H, Morimatsu H, Mizobuchi S, Goto K, Katayama H, et al. An adult with ARDS managed with high-frequency oscillatory ventilation and prone position. *J Anesth* 2002;16:75-8.
- [99] Dall'ava-Santucci J, Armaganidis A, Brunet F, Dhainaut JF, Nouira S, Morisseau D, et al. Mechanical effects of PEEP in patients with adult respiratory distress syndrome. *J Appl Physiol* 1990;68:843–8.

- [100] Levy P, Similowski T, Corbeil C, Albala M, Pariente R, Milic-Emili J, et al. A method for studying the static volume-pressure curves of the respiratory system during mechanical ventilation. *J Crit Care* 1989;4:83–9.
- [101] Lu Q, Vieira SR, Richecoeur J, Puybasset L, Kalfon P, Coriat P, et al. A simple automated method for measuring pressure-volume curves during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:275–82.
- [102] Servillo G, De Robertis E, Coppola M, Blasi F, Rossano F, Tufano R. Application of a computerised method to measure static pressure volume curve in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2000;26:11–4.
- [103] Matamis D, Lemaire F, Harf A, Brun-Buisson C, Ansquer JC, Atlan G. Total respiratory pressure-volume curves in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1984;86:58–66.
- [104] Petty TL, Silvers GW, Paul GW, Stanford RE. Abnormalities in lung elastic properties and surfactant function in adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1979;75:571–4.
- [105] Slutsky AS, Scharf SM, Brown R, Ingram RH. The effect of oleic acid-induced pulmonary edema on pulmonary and chest wall mechanics in dogs. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:91–6.
- [106] Grossman RF, Jones JG, Murray JF. Effects of oleic acid-induced pulmonary edema on lung mechanics. *J Appl Physiol* 1980;48:1045–51.
- [107] Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:730–6.
- [108] Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Schettino G de P, Lorenzi Filho G, Kairalla RA, et al. Beneficial effects of the “open lung approach” with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1835–46.
- [109] Ranieri VM, Eissa NT, Corbeil C, Chassé M, Braidy J, Matar N, et al. Effects of positive end-expiratory pressure on alveolar recruitment and gas exchange in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:544–51.
- [110] Rouby J-J, Puybasset L, Nieszkowska A, Lu Q. Acute respiratory distress syndrome: lessons from computed tomography of the whole lung. *Crit Care Med* 2003;31:S285–95.
- [111] Bouhemad B, Brisson H, Le-Guen M, Arbelot C, Lu Q, Rouby J-J. Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung recruitment. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:341–7.
- [112] Copetti R, Soldati G, Copetti P. Chest sonography: a useful tool to differentiate acute cardiogenic pulmonary edema from acute respiratory distress syndrome. *Cardiovasc Ultrasound* 2008;6:16.
- [113] Hinz J, Hahn G, Neumann P, Sydow M, Mohrenweiser P, Hellige G, et al. End-expiratory lung impedance change enables bedside monitoring of end-expiratory lung volume change. *Intensive Care Med* 2003;29:37–43.
- [114] Mauri T, Bellani G, Confalonieri A, Tagliabue P, Turella M, Coppadoro A, et al. Topographic distribution of tidal ventilation in acute respiratory distress syndrome: effects of positive end-expiratory pressure and pressure support. *Crit Care Med* 2013;41:1664–73.

- [115] Di Marco F, Rota Sperti L, Milan B, Stucchi R, Centanni S, Brochard L, et al. Measurement of functional residual capacity by helium dilution during partial support ventilation: in vitro accuracy and in vivo precision of the method. *Intensive Care Med* 2007;33:2109–15.
- [116] Heldt GP, Peters RM. A simplified method to determine functional residual capacity during mechanical ventilation. *Chest* 1978;74:492–6.
- [117] Patroniti N, Bellani G, Manfio A, Maggioni E, Giuffrida A, Foti G, et al. Lung volume in mechanically ventilated patients: measurement by simplified helium dilution compared to quantitative CT scan. *Intensive Care Med* 2004;30:282–9.
- [118] Weaver LJ, Pierson DJ, Kellie R, Bonner B, Craig KC. A practical procedure for measuring functional residual capacity during mechanical ventilation with or without PEEP. *Crit Care Med* 1981;9:873–7.
- [119] East TD, Wortelboer PJ, van Ark E, Bloem FH, Peng L, Pace NL, et al. Automated sulfur hexafluoride washout functional residual capacity measurement system for any mode of mechanical ventilation as well as spontaneous respiration. *Crit Care Med* 1990;18:84–91.
- [120] Jonmarker C, Jansson L, Jonson B, Larsson A, Werner O. Measurement of functional residual capacity by sulfur hexafluoride washout. *Anesthesiology* 1985;63:89–95.
- [121] Fretschner R, Deusch H, Weitnauer A, Brunner JX. A simple method to estimate functional residual capacity in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 1993;19:372–6.
- [122] Ibañez J, Raurich JM, Moris SG. Measurement of functional residual capacity during mechanical ventilation. Comparison of a computerized open nitrogen washout method with a closed helium dilution method. *Intensive Care Med* 1983;9:91–3.
- [123] Olegård C, Söndergaard S, Houltz E, Lundin S, Stenqvist O. Estimation of functional residual capacity at the bedside using standard monitoring equipment: a modified nitrogen washout/washin technique requiring a small change of the inspired oxygen fraction. *Anesth Analg* 2005;101:206–12, table of contents.
- [124] Wrigge H, Sydow M, Zinserling J, Neumann P, Hinz J, Burchardi H. Determination of functional residual capacity (FRC) by multibreath nitrogen washout in a lung model and in mechanically ventilated patients. Accuracy depends on continuous dynamic compensation for changes of gas sampling delay time. *Intensive Care Med* 1998;24:487–93.
- [125] Zinserling J, Wrigge H, Varelmann D, Hering R, Putensen C. Measurement of functional residual capacity by nitrogen washout during partial ventilatory support. *Intensive Care Med* 2003;29:720–6.
- [126] Eichler W, Schumacher J, Roth-Isigkeit A, Braun J, Kuppe H, Klotz K-F. Automated evaluation of functional residual capacity by oxygen washout. *J Clin Monit Comput* n.d.;17:195–201.
- [127] Mitchell RR, Wilson RM, Holzapfel L, Benis AM, Sierra D, Osborn JJ. Oxygen wash-in method for monitoring functional residual capacity. *Crit Care Med* 1982;10:529–33.
- [128] Olegård C, Söndergaard S, Houltz E, Lundin S, Stenqvist O. Estimation of functional residual capacity at the bedside using standard monitoring equipment: a modified nitrogen washout/washin technique requiring a small change of the inspired oxygen fraction. *Anesth Analg* 2005;101:206–12, table of contents.

- [129] Lambermont B, Ghuyssen A, Janssen N, Morimont P, Hartstein G, Gerard P, et al. Comparison of functional residual capacity and static compliance of the respiratory system during a positive end-expiratory pressure (PEEP) ramp procedure in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2008;12:R91.
- [130] Chiumello D, Cressoni M, Chierichetti M, Tallarini F, Botticelli M, Berto V, et al. Nitrogen washout/washin, helium dilution and computed tomography in the assessment of end expiratory lung volume. *Crit Care* 2008;12:R150.
- [131] Dellamonica J, Lerolle N, Sargentini C, Beduneau G, Di Marco F, Mercat A, et al. PEEP-induced changes in lung volume in acute respiratory distress syndrome. Two methods to estimate alveolar recruitment
- [132] Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012;38:1573–82. doi:10.1007/s00134-012-2682-1.
- [133] Mentzelopoulos SD, Malachias S, Zintzaras E, Kokkoris S, Zakynthinos E, Makris D, et al. Intermittent recruitment with high-frequency oscillation/tracheal gas insufflation in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 2012;39:635–47. doi:10.1183/09031936.00158810.
- [134] Adhikari NKJ, Bashir A, Lamontagne F, Mehta S, Ferguson ND, Zhou Q, et al. High-frequency oscillation in adults: a utilization review. *Crit Care Med* 2011;39:2631–44. doi:10.1097/CCM.0b013e318226675e.
- [135] David M, von Bardeleben RS, Weiler N, Markstaller K, Scholz A, Karmrodt J, et al. Cardiac function and haemodynamics during transition to high-frequency oscillatory ventilation. *Eur J Anaesthesiol* 2004;21:944–52. *Intensive Care Med* 2011;37:1595–60
- [136] Rittayamai N1, Brochard L2 Recent advances in mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir Rev.* 2015 Mar;24(135):132-40.
- [137] Dellamonica J1, Lerolle N, Sargentini C, Beduneau G, Di Marco F, Mercat A, Richard JC, Diehl JL, Mancebo, RoubyJJ, Lu Q, Bernardin G, Brochard L. Accuracy and precision of end-expiratory lung-volume measurements by automated nitrogen washout/washin technique in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2011
- [138] Jean-Christophe Richard, Céline Pouzot, Alfredo Morales Pinzón, Juan Sebastian Torres González, Maciej Orkisz, Bruno Neyran, Marcela Hernández Hoyos, Franck Lavenne and Claude Guerin .Reliability of the nitrogen washin-washout technique to assess end-expiratory lung volume at variable PEEP and tidal volumes.*Intensive Care Medicine Experimental* 2014
- [139] Riera J1, Pérez P, Cortés J, Roca O, Masclans JR, Rello J. Effect of high-flow nasal cannula and body position on end-expiratory lung volume: a cohort study using electrical impedance tomography. *Respir Care.* 2013 Apr;58(4):589-96.
- [140] Cornejo RA1, Díaz JC, Tobar EA, Bruhn AR, Ramos CA, González RA, Repetto CA, Romero CM, Gálvez LR, Llanos O, Arellano DH, Neira WR, Díaz GA, Zamorano AJ, Pereira GL. Effects of prone positioning on lung protection in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Aug 15;188(4):440-8.
- [141] Dellamonica J1, Lerolle N, Sargentini C, Beduneau G, Di Marco F, Mercat A, Richard JC, Diehl JL, Mancebo J,Rouby JJ, Lu Q, Bernardin G, Brochard L. PEEP-induced changes in lung volume in acute respiratory distress syndrome. Two methods to estimate alveolar recruitment.*Intensive Care Med.* 2011 Oct;37(10):1595-604.

- [142] Ursulet L, Roussiaux A, Belcour D, Ferdynus C, Gauzere BA, Vandroux D and Jabot J. Right over left ventricular end-diastolic area relevance to predict hemodynamic intolerance of high-frequency oscillatory ventilation in patients with severe ARDS. *Ann. Intensive Care* 2015 5:25.
- [143] Reutershan J, Schmitt A, Dietz K, Unertl K, Fretschner R. Alveolar recruitment during prone position: time matters. *Clin Sci (Lond)*. 2006 Jun;110(6):655-63.
- [144] Lu Q, Constantin JM, Nieszkowska A, Elman M, Vieira S, Rouby JJ (2006) Measurement of alveolar derecruitment in patients with acute lung injury: computerized tomography versus pressure-volume curve. *Crit Care* 10:R95
- [145] Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, Russo S, Patroniti N, Cornejo R, Bugeo G. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2006 Apr 27;354(17):1775-86.
- [146] Friesecke S1, Stecher SS2, Abel P3. High-frequency oscillation ventilation for hypercapnic failure of conventional ventilation in pulmonary acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2015 May 1;19:201. doi: 10.1186/s13054-015-0935-4.
- [147] Guérin C, Gaillard S, Lemasson S, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2379–2387
- [148] Gattinoni L, Taccone P, Carlesso E, Marini JJ. Prone position in acute respiratory distress syndrome. Rationale, indications, and limits. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Dec 1;188(11):1286-93.
- [149] Girard R, Baboi L, Ayzac L, et al. The impact of patient positioning on pressure ulcers in patients with severe ARDS. Results from a multicentre randomised controlled trial on prone positioning. *Intensive Care Med* 2014; 40: 397–403
- [150] Hodgson C1, Carteaux G, Tuxen DV, Davies AR, Pellegrino V, Capellier G, Cooper DJ, Nichol A. Hypoxaemic rescue therapies in acute respiratory distress syndrome: Why, when, what and which one? *Injury*. 2013 Dec;44(12):1700-9.

ANNEXE n°1 : FICHE INFORMATION ET RECUEIL DE CONSENTEMENT PAR LA FAMILLE

NOTE D'INFORMATION POURSUITE DANS LA RECHERCHE APRES SITUATION D'URGENCE

« Impact de séances quotidiennes de ventilation par oscillations à haute fréquence dans les SDRA sévères sur le volume pulmonaire télé-expiratoire, la compliance pulmonaire et l'oxygénation »

Promoteur de la recherche : **CHU de La Réunion**

Investigateur principal : **Dr Julien JABOT, Réanimation Polyvalente, Site Félix Guyon**

Madame, Monsieur,

En raison de la gravité de votre état et de l'urgence médicale, nous avons été dans l'impossibilité de vous demander votre consentement au préalable et vous avez été inclus ledans cette recherche.

Conformément à la loi (art L1122-1-2 du code de la santé publique), c'est à la personne de confiance que vous aviez désignée ou à votre parent, si cette personne était présente au moment de votre prise en charge, qu'a été demandé l'accord de votre participation à cette recherche. Sinon la loi nous autorise à inclure sans consentement en situation d'urgence médicale.

Maintenant vous êtes apte à comprendre et exprimer votre volonté, nous sollicitons votre accord pour poursuivre votre participation à cette recherche.

Pourquoi cette recherche?

Vous avez été hospitalisé dans notre service. Au cours de cette hospitalisation, vous aviez des problèmes respiratoires graves correspondant à un Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA), ce qui a nécessité votre mise sous ventilation mécanique. Au cours de cette ventilation mécanique, pour votre sécurité et votre confort, vous avez dû être sédaté (sorte de coma artificiel induit par des médicaments sédatifs). Le plus souvent, une ventilation mécanique « simple » (appelée ventilation mécanique conventionnelle) suffit à améliorer les problèmes respiratoires dans les SDRA. Mais malheureusement dans votre cas (SDRA sévère, appelés « réfractaire »), la gravité de votre maladie rendait possible l'utilisation de moyens alternatifs, dits de « de secours ». Un de ces moyens est la ventilation par oscillations à haute fréquence ou ventilation « HFO ». Cette technique peut permettre une amélioration respiratoire par réouverture de zones pulmonaires qui sont bouchées par la maladie ayant entraîné la détresse respiratoire. Lorsque cette amélioration survient, il se produit ce que l'on appelle un phénomène de « recrutement alvéolaire », c'est-à-dire que des zones pulmonaires bouchées se sont réouvertes par la ventilation « HFO ».

Habituellement, cette technique HFO, lorsqu'elle est choisie pour essayer d'améliorer l'état respiratoire des malades, est utilisée en continu, c'est-à-dire que les malades sont branchés sur la machine HFO pour quelques jours, sans interruption jusqu'à l'amélioration du SDRA. Cependant, nous pensons grâce à une étude récente que nous avons effectuée dans ce même service de réanimation, que les effets bénéfiques de la ventilation « HFO » s'épuisent au cours du temps (au bout de 6h en moyenne) et que son utilisation pour le recrutement alvéolaire pourrait plutôt se faire de façon séquentielle, c'est-à-dire par tranche de 6h par jour, en répétant cette manœuvre plusieurs jours de suite, afin de favoriser au mieux ce phénomène appelé « recrutement alvéolaire » et de l'optimiser.

Cette façon nouvelle d'utiliser la ventilation « HFO », de façon séquentielle, n'a jamais été étudiée. Si cette technique est effectivement efficace (recrutement alvéolaire répété plusieurs jours de suite lors des séances de ventilation « HFO »), elle pourrait être généralisée à tous les malades atteints de SDRA réfractaires.

Quel est l'objectif de cette recherche?

Le but de cette recherche est de prouver que l'utilisation de la ventilation « HFO » de façon séquentielle entraîne un recrutement alvéolaire à chaque séance d'HFO et sur l'ensemble des quatre jours du protocole, et que ce recrutement alvéolaire s'accompagne d'un effet bénéfique sur l'oxygénation (taux d'oxygène dans le sang).

Comment va se dérouler cette recherche?

L'étude, monocentrique (c'est-à-dire qu'elle ne se passe que dans un seul centre), se déroule sur 3 ans dans le service de réanimation du CHU de La Réunion (site Félix Guyon) et il est prévu d'inclure 85 patients dans cette recherche.

Pour chaque patient, la recherche se déroule sur quatre jours au maximum, avec une séance de ventilation « HFO » par jour et d'une durée de six heures.

Avant, pendant et après chaque séance de ventilation « HFO », nous avons effectué :

- des mesures sur le respirateur conventionnel pour mesurer le recrutement alvéolaire
- des analyses sanguines pour mesurer l'oxygénation (mesures appelées « gaz du sang »)
- des mesures des constantes vitales (Pression artérielle, fréquence cardiaque, saturation en oxygène)

Ces mesures avant/après la ventilation « HFO » nous ont permis d'évaluer les effets bénéfiques potentiels de cette technique non seulement après chaque séance « HFO » mais aussi sur l'ensemble des quatre jours du protocole.

Puisque cette recherche a pour but d'évaluer le recrutement alvéolaire obtenu par des séances séquentielles d'HFO, les autres techniques de recrutement alvéolaires ont été interdites (comme la mise sur le ventre par exemple, procédure appelée « décubitus ventral »).

Qui peut participer ?

Les patients participant à cette étude sont des patients âgés de plus de 18 ans, hospitalisés en réanimation, présentant un SDRA sévère ne s'améliorant pas sous ventilation mécanique conventionnelle et nécessitant potentiellement une ventilation par « HFO ».

Les patients inclus doivent bénéficier d'un examen médical préalable effectué par les médecins du service, au lit du malade.

Les patients seront exclus en cas:

- de contre-indication à l'utilisation de l'HFO : pneumothorax drainé ou non, insuffisance circulatoire majeure surajoutée (indication à une assistance circulatoire par circulation extra-corporelle).
- de décision d'utilisation préalable d'une autre technique « de secours » à la ventilation mécanique conventionnelle : décubitus ventral, NO, ECMO veino-veineuse.
- personnes placées sous sauvegarde de justice, sujet participant à une autre recherche comprenant une période d'exclusion toujours en cours à la pré-inclusion.

Que vous demandera-t-on ?

Différentes mesures du recrutement alvéolaire et de l'oxygénation sanguine (prélèvements sanguins de 2 mL appelés gaz du sang) ont été effectuées pour chaque séance d'HFO, et donc répétées au maximum quatre jours de suite, selon le même schéma que la séance 1 détaillée ci-dessous :

		Séance 1								
	Pré-inclusion	Inclusion								
	VMC		Mise sous HFO	HFO			Mise sous VMC	VMC		
	H-6	H0-5 min	H0	H1	H3	H6-5 min	H6	H6+5 min	H7	H24-5min
Information et consentement	✓									
Vérification des critères d'éligibilité	✓									
Mesures des constantes vitales		✓		✓	✓	✓		✓		✓
Mesures du recrutement alvéolaire		✓						✓		✓
Mesure des gaz du sang		✓		✓	✓	✓			✓	✓

H : Heure HFO : ventilation par oscillations à haute fréquence VMC : ventilation mécanique conventionnelle

Quels sont les bénéfices attendus?

Les bénéfices attendus sont nombreux :

- Pour vous-même : nous pensons que cette nouvelle modalité de ventilation mécanique, associant la ventilation « HFO » et la ventilation mécanique conventionnelle, a potentiellement permis un meilleur recrutement alvéolaire et donc une meilleure oxygénation.
- Pour les futurs patients : si les résultats de l'étude sont positifs, cette étude aura retentissement important puisqu'elle démontrera que l'HFO pourra être utilisée, en plus de son utilisation habituelle en continu pendant quelques jours, comme une technique discontinue de recrutement alvéolaire. L'utilisation de l'HFO en France est encore restreinte, seule une douzaine de centres l'utilisent de façon routinière. Cette étude pourra participer ainsi au développement de cette technique de ventilation mécanique que nous estimons, lorsqu'elle est bien maîtrisée, simple, efficace et sans beaucoup d'effets secondaires importants.
- Pour la science : cette étude princeps (c'est-à-dire préliminaire), si elle s'avère positive pourra déboucher sur des études de plus grande envergure, randomisées (avec tirage au sort des procédures de ventilation mécanique utilisée) et multicentriques (plusieurs centres participant à l'étude, permettant ainsi l'inclusion d'un nombre plus important de patients) pour démontrer un effet bénéfique de cette technique de ventilation non plus sur le recrutement alvéolaire ou l'oxygénation mais sur la mortalité ou la durée de ventilation mécanique en réanimation.

Quels sont les inconvénients possibles?

L'inclusion dans cette recherche n'a pas entraîné d'examen complémentaires particuliers, car les prélèvements de gaz du sang s'effectuent de façon répétée pour tous les malades atteints de SDRA réfractaires. De plus, la mesure du recrutement alvéolaire est une mesure automatisée et non invasive, effectuée directement par le respirateur de ventilation mécanique conventionnelle.

En revanche, la ventilation par HFO possède quelques effets indésirables potentiels connus qui sont :

- une baisse de la pression artérielle au branchement
- une intolérance respiratoire avec dégradation des échanges gazeux
- la survenue d'un pneumothorax (irruption d'air entre le poumon et la paroi thoracique, nécessitant un drainage)

En cas d'évènements indésirables graves, le protocole aura été immédiatement interrompu, et vous aurez été replacé sous ventilation mécanique conventionnelle.

Cependant, ces évènements sont rarement constatés dans notre service, puisque lors d'une étude précédente, sur 25 malades branchés en ventilation « HFO », aucun pneumothorax et/ou baisse de la pression artérielle n'ont été constatés.

Quelles sont les éventuelles alternatives médicales?

Cette recherche porte sur une nouvelle modalité de ventilation mécanique, associant la ventilation mécanique conventionnelle et la ventilation « HFO » de façon séquentielle.

En cas de non-participation à l'étude, on pourra selon les cas, adaptés à chaque situation:

- soit continuer la ventilation mécanique conventionnelle
- soit placer le patient sous ventilation « HFO » en continu pour quelques jours, selon l'évolution de la maladie
- soit adopter une autre technique alternative d'oxygénation, comme le décubitus ventral, l'utilisation d'un gaz particulier appelé monoxyde d'azote ou la mise sous assistance respiratoire extra-corporelle (technique appelée « ECMO »).

Quelles sont les modalités de prise en charge médicale?

De la même façon, en cas d'arrêt prématuré de la recherche pour intolérance à la ventilation « HFO », ou en cas d'exclusion, on pourra, selon les cas :

- soit continuer la ventilation mécanique conventionnelle
- soit adopter une autre technique alternative d'oxygénation, comme le décubitus ventral, l'utilisation d'un gaz particulier appelé monoxyde d'azote ou la mise sous assistance respiratoire extra-corporelle (technique appelée « ECMO »).

Quels sont vos droits ?

Votre médecin doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Si vous souhaitez vous en retirer à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif, vous continuerez à bénéficier du suivi médical et cela n'affectera en rien votre surveillance future.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le CHU de La Réunion vous propose de participer, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au CHU de La Réunion ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un code et/ou vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères et à d'autres entités du CHU de La Réunion.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Nous vous informons que vous serez inscrit dans le fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales prévu à l'article L.1121-16 du code de la santé publique. Vous avez la possibilité de vérifier auprès du ministre chargé de la santé l'exactitude des données vous concernant présentes dans ce fichier et la destruction de celles-ci au terme du délai prévu par la loi.

Conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la Politique de Santé Publique (art L1121-1 à L1126-6 du code de la santé publique) :

- cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes de *nom du CPP* le *date de l'avis* et l'autorisation de l'Agence Française Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) le *date de l'autorisation*,
- le promoteur de cette recherche, CHR de La Réunion (Site du Groupe Hospitalier Sud Réunion, avenue François Mitterrand BP350 – 97 448 Saint Pierre Cedex), a souscrit une assurance de responsabilité civile auprès de *nom de la société d'assurance (n° contrat d'assurance)*,
- les personnes ayant subi un préjudice après participation à une recherche biomédicale peuvent faire valoir leurs droits auprès des commissions régionales de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux,
- lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenus informés personnellement des résultats globaux par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez.

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser à votre médecin toutes les questions que vous désirez. Après un délai de réflexion, si vous acceptez de participer à cette recherche, vous devez compléter et signer le formulaire de consentement de participation. Un exemplaire du document complet vous sera remis.

Remerciements.

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT
POURSUITE DANS LA RECHERCHE APRES SITUATION D'URGENCE**

« Impact de séances quotidiennes de ventilation par oscillations à haute fréquence dans les SDRAs sévères sur le volume pulmonaire télé-expiratoire, la compliance pulmonaire et l'oxygénation »

Promoteur de la recherche : **CHU de La Réunion**

Investigateur principal : **Dr Julien JABOT, Réanimation Polyvalente, Site Félix Guyon**

Je soussigné(e) (*nom, prénom*) certifie avoir lu et compris la note d'information qui m'a été remise.

J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais au Dr qui m'a expliqué la nature, les objectifs, les risques potentiels et les contraintes liées à ma participation à cette recherche.

Je connais la possibilité qui m'est réservée d'interrompre ma participation à cette recherche à tout moment sans avoir à justifier ma décision et je ferai mon possible pour en informer le médecin qui me suit dans la recherche.

Cela ne remettra naturellement pas en cause la qualité des soins ultérieurs.

J'ai eu l'assurance que les décisions qui s'imposent pour ma santé seront prises à tout moment, conformément à l'état actuel des connaissances médicales.

Je suis informé(e) que la possibilité qu'une partie des prélèvements effectués à l'occasion de ce protocole de recherche soit conservée pour une utilisation ultérieure à des fins de recherche. J'ai également été informé(e) de mon droit à m'opposer à ce que cette conservation et cette utilisation ultérieure à des fins de recherche aient lieu.

J'ai pris connaissance que cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes de *nom du CPP* le *date de l'avis favorable* et l'autorisation de l'AFSSAPS le *date de l'autorisation* et a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Le promoteur de la recherche (CHR de La Réunion, Site Félix Guyon) a souscrit une assurance de responsabilité civile en cas de préjudice auprès de la société *nom de la société (numéro de contrat)*.

J'accepte que les personnes qui collaborent à cette recherche ou qui sont mandatées par le promoteur, ainsi qu'éventuellement le représentant des Autorités de Santé, aient accès à l'information dans le respect le plus strict de la confidentialité.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche, puissent faire l'objet d'un traitement informatisé sous la responsabilité du promoteur.

J'ai bien noté que, conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, je dispose d'un droit d'accès et de rectification. Je dispose également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui me suit dans le cadre de cette recherche et qui connaît mon identité.

Mon consentement ne décharge en rien l'investigateur et le promoteur de la recherche de leurs responsabilités à mon égard. Je conserve tous les droits garantis par la loi.

Les résultats globaux de la recherche me seront communiqués directement, si je le souhaite, conformément à la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

Ayant disposé d'un temps de réflexion suffisant avant de prendre ma décision, j'accepte librement et volontairement de continuer à participer à la recherche « Utilisation séquentielle de la ventilation par oscillations à haute fréquence comme technique de recrutement alvéolaire dans les syndromes de détresse respiratoire aiguë sévères : Effets sur le volume pulmonaire télé-expiratoire, la compliance pulmonaire et l'oxygénation »

Je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires au médecin qui m'a proposé de participer à cette recherche, n° téléphone :

ANNEXE n°2 : FEUILLE DE RECUEIL DE DONNEES

Etiquette Cause SDRA : Poids : Taille : IBW : IGS2 : SOFA : ATCD:

Numéro de la séance		Date :		Heure de départ :						
Type de ventilation	VMC	VT : FR : PEEP : Pplat : FiO2 : mPaw:	mPAw : Puiss : FIO2 : Fq : Delta P :	Mise SOUS VMC	VT : FR : PEEP : Pplat : FIO2 :	VT : FR : PEEP : Pplat : FIO2 :	VT : FR : PEEP : Pplat : FIO2 :			
Horaire		H0-5 min	H0	H1	H3	H6-5 min	H6	H6+5 min	H7	H12
Pression artérielle		✓		✓	✓	✓		✓	✓	✓
FC		✓		✓	✓	✓		✓	✓	✓
IC ELWI IP		✓		✓	✓	✓		✓	✓	✓
SpO2		✓		✓	✓	✓		✓	✓	✓
Mesures de VPTE		✓						✓	✓	✓
Mesure compliance		✓						✓	✓	✓
Gaz du sang		✓		✓	✓	✓			✓	✓
Ph		✓		✓	✓	✓			✓	✓
PCO2		✓		✓	✓	✓			✓	✓
PO2		✓		✓	✓	✓			✓	✓
Bicar		✓		✓	✓	✓			✓	✓
BE		✓		✓	✓	✓			✓	✓
PAO2/FIO2		✓		✓	✓	✓			✓	✓
Lactate		✓		✓	✓	✓			✓	✓
NAD – Adré (mg/h)		✓		✓	✓	✓			✓	✓
Hypno-Suf Tracrium		✓		✓	✓	✓			✓	✓

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

TABLE DES MATIERES

RESUME.....	p2
REMERCIEMENTS.....	p4
LISTE DES ABREVIATIONS	p8
SOMMAIRE.....	p10
PREMIERE PARTIE : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	p11
A) SDRA.....	p11
1. Définition	p11
2. Physiopathologie	p12
a. Sur le plan histologique	
b. Sur le plan biologique	
3. Prise en charge thérapeutique	p14
a. Ventilation protectrice	
b. Décubitus ventral	
c. Pression expiratoire positive	
d. Curares	
e. Monoxyde d'azote	
f. Prostaglandine	
g. Albumine	
h. Corticoïdes	
i. Surfactant	
j. ECMO	
B) HFO.....	p25
1. Principes mécaniques et données physiopathologiques	p25
2. Intérêt clinique	p27
3. Effets secondaires	p30
4. HFO en association avec d'autres techniques	p30
C) Evaluation du recrutement alvéolaire	p31
1. La courbe Pression Volume	p31
a. Principe physiologique	
b. Méthode d'obtention	
c. interprétation	
2. Particularités du SDRA	p33
3. Méthodes de mesure du recrutement alvéolaire	p34
a. La courbe pression volume	
b. Scanner thoracique	
c. Echographie pulmonaire	
d. Tomographie d'impédance électrique	
e. CRF Inview	

SECONDE PARTIE : ETUDE	p40
A) Introduction	p40
B) Matériels et Méthode	p42
1. Objectifs de l'étude	p42
2. Schéma de recherche	p42
3. Population	p42
a. Critères d'inclusion	
b. Critères de non inclusion	
4. Protocole	p43
a. Critères de jugement	
b. Optimisation avant inclusion	
c. Intervention	
d. Critères de sortie du protocole	
e. Analyse statistique	
C) Résultats	p48
1. Caractéristiques des patients à l'inclusion	p48
2. Suivi des patients au cours du protocole	p50
3. Analyse du critère de jugement principal	p51
4. Analyses des critères de jugement secondaires	p51
5. Analyses des répondeurs et non répondeurs	p53
D) Discussion	p54
1. Nos résultats	p54
2. Répondeurs/non répondeurs	p56
3. Recrutement ou surdistension	p57
4. Perspectives	p57
a. Sélection des patients	
b. HFO en association	
c. HFO et hypercapnie	
E) Conclusion	p60
 BIBLIOGRAPHIE.....	 p61
 ANNEXES	 p72
 SERMENT HIPPOCRATE.....	 p80
 TABLE DES MATIERES.....	 p81