HAL open science

Mécanique respiratoire, stress pulmonaire et strain statique durant 3 protocoles de titration de la PEEP au lit du malade en SDRA

Marie Bergez

▶ To cite this version:

Marie Bergez. Mécanique respiratoire, stress pulmonaire et strain statique durant 3 protocoles de titration de la PEEP au lit du malade en SDRA. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01611800

HAL Id: dumas-01611800

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01611800v1

Submitted on 6 Oct 2017

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.

UNIVERSITE DE BORDEAUX
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017 Thèse n°3061

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
Spécialité Anesthésie - Réanimation

Présentée et soutenue publiquement par
Marie BERGEZ
Née le 12 juin 1988 à Brest (29)
Elève de l'Ecole du Val de Grâce (PARIS)

Le 23 juin 2017

Mécanique respiratoire, stress pulmonaire et strain statique durant 3 protocoles de titration de la PEEP au lit du malade en SDRA

Directeur de thèse
Monsieur le Docteur Nicolas FRITSCH

Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur Luciano GATTINONI

Jury

Monsieur le Professeur Bruno FONTAINE	**Président**
Monsieur le Professeur Jean Michel CONSTANTIN	**Juge**
Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA	**Juge**
Monsieur le Docteur David TRAN-VAN	**Juge**
Monsieur le Docteur Hadrien ROZE	**Juge**
Monsieur le Docteur Tahar SAGHI	**Juge**

Ecole du Val-de-Grâce

A Monsieur le Médecin Général Inspecteur Jean-Didier Cavallo

Directeur de l'Ecole du Val-de-Grâce

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Officier de la Légion d'honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

A Monsieur le Médecin Général Humbert Boisseaux

Directeur-adjoint de l'Ecole du Val-de-Grâce

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Chevalier de la Légion d'honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

Chevalier de l'Ordre des Palmes académiques

Hôpital d'Instruction des Armées Robert Picqué

A Monsieur le Médecin Général Fabrice Moncade

Médecin Chef de l'Hôpital d'Instruction des Armées Robert Picqué

Spécialiste des Hôpitaux des Armées

Chevalier de la Légion d'honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

A notre Président du jury

Monsieur le Médecin Chef des Services Bruno Fontaine

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Spécialiste des Hôpitaux des Armées

Chef du Pôle Bloc-Anesthésie-Réanimation-Urgences

Hôpital d'Instruction des Armées Robert Picqué

Vous m'avez soutenue tout au long de mon cursus. Vous avez promu cet esprit de compagnonnage qui fait la force de cette équipe et je suis heureuse d'avoir pu en faire partie.

A notre Rapporteur de Thèse

Monsieur le Professeur Luciano Gattinoni

Professeur des universités en Anesthésie-Réanimation de Gottingen

Ancien président de la Société Nationale Italienne d'Anesthésie, Analgésie et Réanimation

Ancien président de la Société Européenne de Soins Intensifs

Ancien président de la Fédération Mondiale des Sociétés de Soins Intensifs et de Réanimation

Membre honoraire de la Société Allemande d'Anesthésie-Réanimation

E stato un onore per me averla come relatore di questa tesi. Grazie per il suo tempo e il suo aiuto nel corso di questo lavoro. La prego di accettare l'espressione della mia profonda stima e gratitudine per condividere le sue conoscenze e la sua competenza.

A notre Directeur de Thèse

Monsieur le Médecin en Chef Nicolas Fritsch

Spécialiste des Hôpitaux des Armées

Merci d'avoir dirigé cette thèse. Ta patience, ton soutien et ton optimisme sans faille m'ont permis de dépasser les moments de doute et les difficultés. Merci pour la confiance que tu m'as accordée, j'espère avoir été à la hauteur de celle-ci. Je suis fière de ce que nous avons réalisé ensemble.

A nos juges

Monsieur le Professeur Jean-Michel Constantin

Professeur des universités en Anesthésie – Réanimation

Praticien Hospitalier

Centre Hospitalier universitaire de Clermont Ferrand

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail. Votre expertise dans le domaine donne une grande importance à votre jugement. Soyez assuré de ma profonde estime.

Monsieur le Professeur Alexandre Ouattara

Professeur des universités en Anesthésie – Réanimation

Praticien Hospitalier

Chef de service d'Anesthésie – Réanimation 2, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie de votre disponibilité et de votre implication dans notre formation. Veuillez recevoir l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Médecin en Chef David Tran Van

Spécialiste des Hôpitaux des Armées

Tu m'as toujours impressionnée par tes connaissances et ta gentillesse avec les patients. Les visites ont été parfois un peu difficiles mais j'ai énormément appris à tes côtés et je t'en remercie. Grâce à toi je pars sereine vers de nouveaux horizons. Tu auras même réussi à me faire comprendre l'humour carabin, ce qui n'était pas une mince affaire. Je te suis infiniment reconnaissante pour tout ce que tu m'as transmis.

Monsieur le Docteur Hadrien Rozé

Praticien Hospitalier

Responsable d'unité fonctionnelle

Tu me fais l'honneur d'accepter de juger ce travail. Ton expertise et ton aide lors de nos nombreuses conversations sur le sujet ont été un atout majeur pour ce travail. Reçoit l'expression de mes sincères remerciements.

Monsieur le Docteur Tahar Saghi

Praticien

Tu me fais l'honneur d'accepter de juger ce travail. Je n'ai pas eu la chance de travailler à tes côtés mais ton aide et tes commentaires avisés sur le protocole ont été d'un grand apport.

Remerciements

A ma famille

A mes parents, vous qui m'avez toujours soutenue durant mes études et particulièrement ces derniers mois avec toutes ces petites attentions que je n'oublierai pas. Vous allez enfin découvrir la vie sans avoir un enfant dans les parages. Par contre, il me reste toujours à vous emmener voir les Landes d'en haut.

A Carine, un grand merci pour ton aide que ce soit pour la traduction en anglais ou la correction de la partie en français. Il va falloir que tu me donnes des cours.

A Anne, promis je vais être plus présente pour Solenn avec mon arrivée dans l'Est.

A Alexandre, mon grand petit frérot, continue à profiter de tes périples.

A Papy, en souvenir des croissants aux amandes tant appréciés. A mes grands parents déjà partis, j'espère que vous auriez été fiers de moi.

A mes cousines, tantes et oncle, n'hésitez pas à passer me voir dans l'Est.

A mes amis

A Merry, 11 ans déjà que l'on se suit, en amphi puis à préparer l'ECN autour de pizzas Domino's ou de soirées raclette avec lolo (c'était une petite tape amicale, pas un pneumothorax !). Ne t'inquiète pas ce n'était que le début. Mes 2 objectifs : te voir descendre des pistes rouges dans les Pyrénées et te faire sortir d'un avion en parfait état de marche!

A tous mes co-internes civils, merci d'avoir supporté mes blagues et mon caractère: Elsa C (ne perds pas ton T-shirt, il te va à ravir), Adélaïde (j'enverrai des pensées ensoleillées à la plus « fun » des mariées), Noémie (merci pour nos sessions terrasses), Savva (monsieur pâquerette), Marion (les escaliers, toujours les escaliers), Romain (toux et syndrome occlusif …), les spécialistes du ventre et glisse (Thomas, Yan), Gil, Elsa D, Jeanne, Arnaud R, Simon, Arnaud E, Romain et tous les autres.

A mes co-internes militaires : Julien le maître incontesté de l'implication dans son travail, fais attention à ne pas t'épuiser. En espérant que tu puisses continuer à œuvrer en terres bordelaises. Gwendoline, garde ton sourire et suis les conseils de tes aînés ça va marcher comme sur des roulettes. Henri-Louis je te souhaite bon vent pour ta future aventure, profite du beau temps pour moi. Et aux anciens que je n'oublie pas, Elodie tu as été mon modèle pendant toutes ces années, ne change rien ; Kévin et ton flegme légendaire ; Maximilien et ton string borat.

A l'équipe de Robert Picqué : Ariane, en plus d'être une excellente chef tu es devenue une amie après les nombreuses heures à bavarder dans ton bureau ou à poncer des barriques.

Philippe, en temps qu'externe dans le service tu m'avais convaincue de prendre anesthésie – réa et je t'en remercie. A toute l'équipe du bloc Alain, Yves, Nicolas, merci pour votre patience et votre aide. Je vais essayer de me mettre à la science fiction pour comprendre vos discussions cinématographiques.

Et bien sûr, merci à toute l'équipe paramédicale de la réa et du bloc, vous m'avez connue bébé et vu grandir progressivement en passant par des phases difficiles où vous m'avez soutenue ou d'autres plus joyeuses où vous m'avez bizutée (je n'oublierai jamais l'odeur du mitosyl ou des séances sur la DZ dans la cage à pharmacie).

A toutes les équipes médicales et paramédicales des services où je suis passée (le CFXM et les brûlés, la réa traumato, l'urovasculaire, le pédiatrique et le thoracique), je vous remercie de tout ce que vous m'avez appris. Mélanie, Cécile, Anne, et Aurélie vous revenez me voir quand vous voulez à 4200 m pour de nouveaux souvenirs mémorables.

A toute l'équipe du Paraclub de Mimizan (Papa, Tom, Ojb, Seb, Sylvain, Marie, Ada, Jean Mi, Steph, Minou, Nico, Lulu, Julien, Théo, Julie et tous les autres que je ne peux citer sinon les remerciements deviendraient plus longs que la thèse ; sans oublier notre pilote Hugo sans qui on resterait au sol), vous m'avez fait découvrir cette passion par vos sourires, votre humour, et toutes ces petites choses qui ont égayé mes week-ends. Promis la merguez reviendra pour des petites sessions afin de faire le plein de vitamine D.

A tous ceux que je n'ai pas cité, veuillez m'en excuser.

Table des matières

Table des matières 8

Introduction 9

Objectifs de l'étude 24

Article original en cours de soumission 25

- **Abstract** 28
- **Background** 29
- **Methods** 29
- **Results** 31
- **Discussion** 33
- **Conclusions** 36
- **Figures titles and legends** 38
- **References** 39
- **Figures** 42
- **Tables** 44
- **Additional files** 47

Discussion des résultats 50

Conclusion 58

Bibliographie 59

Annexes 67

Serment d'Hippocrate 70

Introduction

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est une pathologie fréquente [1] correspondant à un œdème pulmonaire lésionnel lié à une atteinte directe (56% des cas), indirecte (20% des cas) ou mixte [2, 3]. Il est caractérisé par une augmentation de la perméabilité de la barrière alvéolo-capillaire due à une altération de l'endothélium vasculaire et de l'épithélium alvéolaire [4] (Figure 1) qui évolue en trois phases : exsudative, proliférative et fibrotique [5].

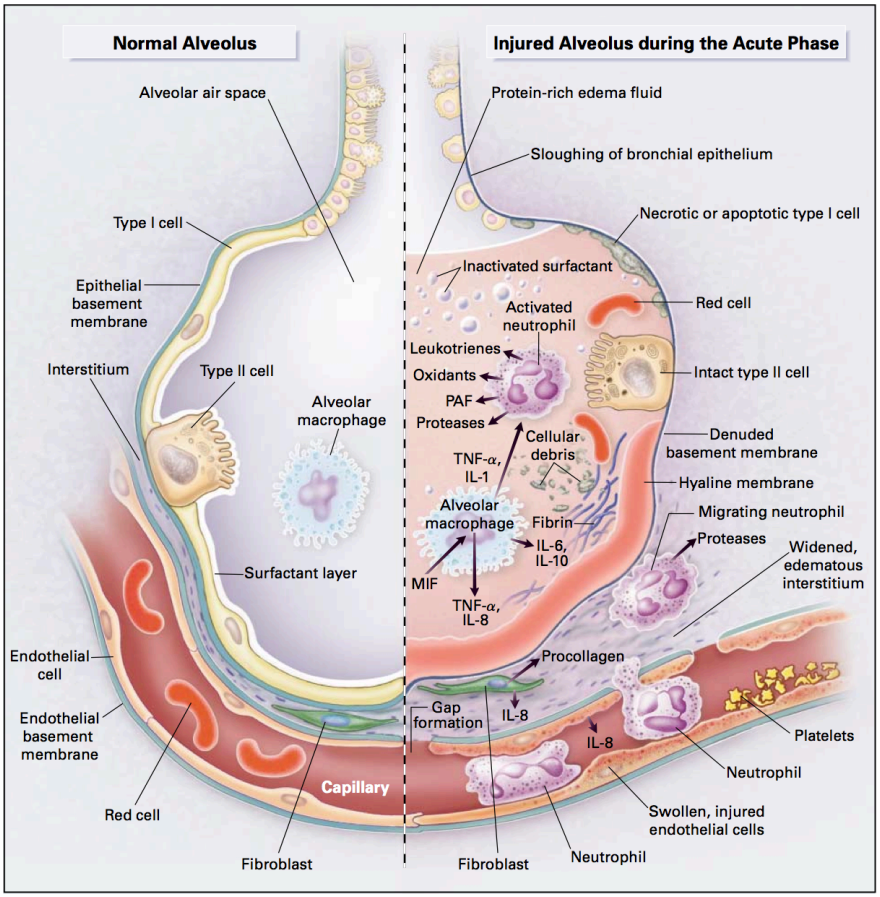

Figure 1 : Physiopathologie de l'atteinte alvéolaire à la phase initiale du SDRA en comparaison à une alvéole normale [4]

L'« ARDS Définition Task Force » définit le SDRA en 2012 comme l'apparition ou l'aggravation de symptômes respiratoires depuis moins de sept jours avec des opacités bilatérales à la radiographie thoracique non liées à une défaillance myocardique [6]. On parle de SDRA léger, modéré ou sévère en fonction du rapport PaO_2/FiO_2 (respectivement entre 201 et 300, 101 et 200, et inférieur à 100 mmHg) avec une pression expiratoire positive (PEEP) supérieure ou égale à 5 cm H_2O. Selon les recommandations françaises, un SDRA

est dit « confirmé » lors de la persistance d'un rapport $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg après 24h de ventilation mécanique avec une PEEP ≥ 5 cm H_2O [7]. Il faut choisir la FiO_2 la plus basse permettant d'atteindre l'objectif de saturation en oxygène fixé (88-92%), et ce d'autant que le niveau de PEEP administré est faible, en raison du risque d'atélectasies de dénitrogénation pour les FiO_2 élevées (> 80%) [7].

Le volume pulmonaire ventilé d'un patient en SDRA est réduit (300 à 500g de tissu aéré soit un poumon d'enfant de 5 à 6 ans [8]) : c'est le concept de « baby lung ». Il correspond à la fraction de parenchyme pulmonaire correctement inflatée [9].
La ventilation mécanique est utilisée pour la réouverture des zones pulmonaires touchées par les phases exsudatives et proliférative responsables de ce « baby lung ». Cela passe par une majoration transitoire de la pression alvéolaire (pression de plateau) suivie de l'application d'une PEEP adaptée pour éviter leur fermeture secondaire. La majoration de la surface fonctionnelle d'échange pulmonaire définit le recrutement alvéolaire et permet une amélioration de l'hématose.

La **ventilation protectrice** est une stratégie thérapeutique qui associe plusieurs actions dans le but d'**éviter les lésions induites par la ventilation mécanique** (« Ventilator-Induced Lung Injury » VILI) afin de diminuer l'incidence des barotraumatismes [10] et de la mortalité [11].

Elle consiste en une ***ventilation à faibles volumes pulmonaires*** (6 ml/kg de poids idéal théorique) afin d'éviter les volotrauma et les biotrauma. Une diminution de la mortalité [11, 12] et de la durée de ventilation mécanique est observée dans le groupe bas volumes courants en comparaison aux hauts volumes courants (10-15 ml/kg de poids idéal théorique). Le risque relatif (RR) de mortalité est de 0.64 (IC 95% = 0.46 - 0.89) soit un décès évité pour 23 patients traités [13] et de 0.74 à 28j sur les méta-analyses d'essais prospectifs randomisés [14]. On constate également une diminution du risque d'infection pulmonaire (RR = 0.45 (IC 95% = 0.22 - 0.92 ; NNT = 26) et de la durée de séjour à l'hôpital (6.91j versus 8.87j) [13]. Alors que la diminution du volume courant a permis une diminution de la morbi-mortalité dans le SDRA, la ventilation de ces patients reste en pratique clinique de 7.5 ml/kg de poids idéal théorique [1].

Le ***réglage optimal de la PEEP*** au lit du patient est difficile, car les lésions pulmonaires sont hétérogènes. La PEEP peut limiter le dérecrutement de certaines zones pathologiques (atélectrauma), mais aussi favoriser la distension de zones saines. Le clinicien

doit donc adapter individuellement le niveau de PEEP afin de trouver le meilleur compromis entre effets bénéfiques et adverses de cette élévation de PEEP (à type de barotraumatisme [15] ou de dysfonction cardiaque droite [16]). L'augmentation des niveaux de PEEP permet une amélioration de l'oxygénation (évaluée par le rapport PaO_2/FiO_2) avec un réglage moyen à 7 cm H_2O dans les SDRA légers et à 10 cm H_2O dans les SDRA sévères [1].

Plusieurs méthodes de titration de la PEEP ont été évaluées :

- Le réglage de la PEEP en fonction de la FiO_2 selon une table prédéterminée dans les études ALVEOLI [17] et LOVS [18]. On retrouve dans les 2 cas une amélioration de l'oxygénation dans le groupe avec PEEP élevée sans différence en termes de barotraumatisme, défaillance d'organe ou de mortalité.
- La titration de la PEEP pour obtenir une pression de plateau télé-inspiratoire (Pplat) de 28 à 30 cm H_2O dans l'étude EXPRESS [19]. Ces niveaux de pressions ont été choisis pour améliorer le recrutement alvéolaire tout en évitant la surdistension à l'origine de barotraumatismes car ils étaient associés à une amélioration de la survie [12]. L'oxygénation est significativement améliorée à J1, J3 et J7, de même que la compliance du système respiratoire à J1 et J3 mais pas la mortalité (31.2% dans le groupe faible distension versus 27.8% dans le groupe fort recrutement (p = 0.31)).

Briel *et al*, dans une méta-analyse de ces trois études [20], concluent à une diminution de la mortalité en soins intensifs dans le groupe haut niveau de PEEP (RR = 0.85 ; IC 95% = 0.76 - 0.95 ; p = 0.001) mais pas de la mortalité hospitalière (RR = 0.94 ; IC 95% = 0.86 - 1.04 ; p = 0.25). A haut niveau de PEEP, on observe une tendance à l'augmentation de la mortalité hospitalière et en soins intensifs chez les patients en SDRA légers alors qu'il y aurait une diminution de la mortalité dans les SDRA modérés à sévères.

La ventilation protectrice consiste à utiliser de faibles volumes pulmonaires (6 ml/kg de poids idéal théorique) et une PEEP suffisante pour permettre un recrutement alvéolaire tout en limitant les pressions de plateau [21] .

Depuis 2015 s'est développé le concept de **« *driving pressure* »** (pression motrice). Il s'agit du rapport entre volume courant et compliance du système respiratoire.
Amato *et al*, ont montré qu'une diminution de la « driving pressure » était associée à une diminution de mortalité quelque soit l'élastance initiale du système respiratoire [22]. Cette amélioration de survie était retrouvée dans les essais comparant hauts volumes et bas volumes courants (RR = 0.62 ; IC 95% (0.52 - 0.74)) ainsi que ceux comparant hauts et bas niveaux de PEEP (RR = 0.57 ; IC 95% (0.42 - 0.72)). L'amélioration de la survie était

proportionnelle à la diminution de la « driving pressure » et non à la diminution du volume courant ou à l'augmentation de la PEEP.

Diminuer la driving pressure devient un des objectifs de la ventilation protectrice.

Driving pressure (ΔP) = V_T/ C_{RS} = Pplat - PEEP

Des ***manœuvres de recrutement*** peuvent être réalisées afin d'améliorer l'oxygénation en réouvrant des zones non recrutées avec les niveaux de PEEP standards par une augmentation transitoire de la pression transpulmonaire [23]. Elles sont utilisées chez 11.7% des patients en SDRA légers, 17.4% des SDRA modérés et 32.7% des SDRA sévères [1]. La méthode de réalisation des manœuvres de recrutement est actuellement non consensuelle. L'efficacité en terme de recrutement a lieu dans les 10 premières secondes alors que l'altération hémodynamique apparaît après [24]. Une méta-analyse sur l'effet des manœuvres de recrutement a montré une diminution de la mortalité hospitalière (RR = 0.84) sans augmentation significative des effets indésirables [25]. Il faut toutefois être prudent car elle se base sur des études évaluant d'autres thérapeutiques associées aux manœuvres de recrutement, d'où un risque de biais important.

Les manœuvres de recrutement semblent avoir un intérêt dans la prise en charge des patients en SDRA en association aux autres techniques de ventilation protectrice.

Au cours du SDRA, certaines thérapies médicamenteuses comme les sédatifs et les curares sont des déterminants indispensables à l'optimisation de la ventilation protectrice.

L'objectif de la sédation d'un patient en SDRA est d'assurer un confort suffisant afin d'éviter la désadaptation patient-ventilateur grâce à des protocoles de sédation. La posologie minimale efficace est recherchée dès l'instauration de la sédation et adaptée plusieurs fois par jour (accord fort) [7]. L'association la plus fréquemment utilisée est celle d'un hypnotique et d'un morphinique.

La réduction de la consommation globale en O_2 et de la production de CO_2 par mise au repos du système respiratoire peut permettre d'améliorer significativement l'état hémodynamique de certains patients dont la consommation en O_2 des muscles respiratoires était très élevée [7].

Le recours à la curarisation peut être nécessaire à la phase initiale du SDRA, pour améliorer l'oxygénation ou si la sédation jugée optimale s'avère insuffisante pour permettre une bonne adaptation patient-ventilateur (accord fort) [7]. En moyenne, la curarisation est utilisée chez 6,8% des SDRA légers, 18.1% des SDRA modérés et 37.8% des SDRA sévères [1].

Deux méta-analyses [26, 27] portant sur 3 essais randomisés [28–30] ont mis en évidence une diminution de la mortalité hospitalière à 90 jours (RR = 0.72 ; IC 95% = 0.58 - 0.91 ; p = 0.005) après une perfusion de cisatracurium dans les 48 premières heures de la prise en charge d'un SDRA. Une amélioration de l'oxygénation est observée à 48h. Le bénéfice des curares est démontré uniquement chez les patients ayant un rapport PaO_2/FiO_2 inférieur à 120 mmHg dans l'étude ACURASYS [30]. Une diminution du risque de barotraumatisme (RR = 0.43 ; IC 95% = 0.20 - 0.90 ; p = 0.02) est associée, sans allongement de la durée de ventilation mécanique ou du risque de neuromyopathie de réanimation (RR = 1.08 ; IC 95% = 0.83 - 1.41 ; p = 0.57). Une diminution du biotrauma avec baisse de la réponse pro-inflammatoire sanguine et pulmonaire (IL1β et IL8) est retrouvée chez les patients curarisés [29].

L'intérêt de la sédation et la curarisation est multifactoriel dans la prise en charge du SDRA.

Avant 2013, l'utilisation du décubitus ventral (DV) n'était pas consensuelle. L'étude PROSEVA a développé l'utilisation précoce (dans les 12 à 24h suivant l'admission en réanimation) de séances de DV de plus de 16h chez les patients en SDRA ayant un rapport PaO_2/FiO_2 inférieur à 150 mmHg. La mortalité au 28ème jour diminuait de moitié dans le groupe DV (OR = 0.39 ; IC 95% = 0.25 - 0.63 ; p <0.01) [31]. Les méta-analyses qui ont suivi cette unique étude positive à fort niveau de preuve ont également montré une amélioration de la survie chez les patients traités par DV [32]. Il est utilisé chez 5.5% des SDRA modérés et 16.3% des SDRA sévères [1].

Les effets bénéfiques du DV sont multiples avec :

- une amélioration de l'oxygénation par diminution du shunt intra-pulmonaire et optimisation du rapport ventilation-perfusion [33].
- une diminution de l'espace mort alvéolaire, facteur de risque indépendant de mortalité [34, 35]. En effet, une diminution du gradient transpulmonaire par augmentation de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion est à l'origine d'une augmentation de la pression veineuse pulmonaire. Celle-ci devient supérieure à la pression alvéolaire dans certaines zones pulmonaires.
- une diminution des VILI par :

- baisse du stress pulmonaire par une meilleure distribution de la pression transpulmonaire.
- diminution de la surdistention et du risque de volotraumatisme [36].
- augmentation de la recrutabilité pulmonaire avec augmentation de la capacité résiduelle fonctionnelle après des manœuvres de recrutement, diminution de l'élastance pulmonaire et augmentation de l'élastance thoracique [37]. L'effet du DV sur le recrutement alvéolaire serait prédominant dans les SDRA lobaires [38].
- diminution du biotrauma avec chute des concentrations de cytokines pro-inflammatoires dans les lavages broncho-alvéolaires de patients ayant été soumis à des séances de 12h de DV [39].

- une amélioration hémodynamique par diminution de l'incidence du cœur pulmonaire aigu chez les patients en SDRA sévère secondaire à la diminution de l'hypercapnie et des pressions intra-thoraciques [40, 41].

La prise en charge thérapeutique des patients en SDRA est actuellement consensuelle (Figure 2) **avec l'utilisation de la ventilation protectrice, la sédation, la curarisation et du décubitus ventral associés au traitement étiologique.**

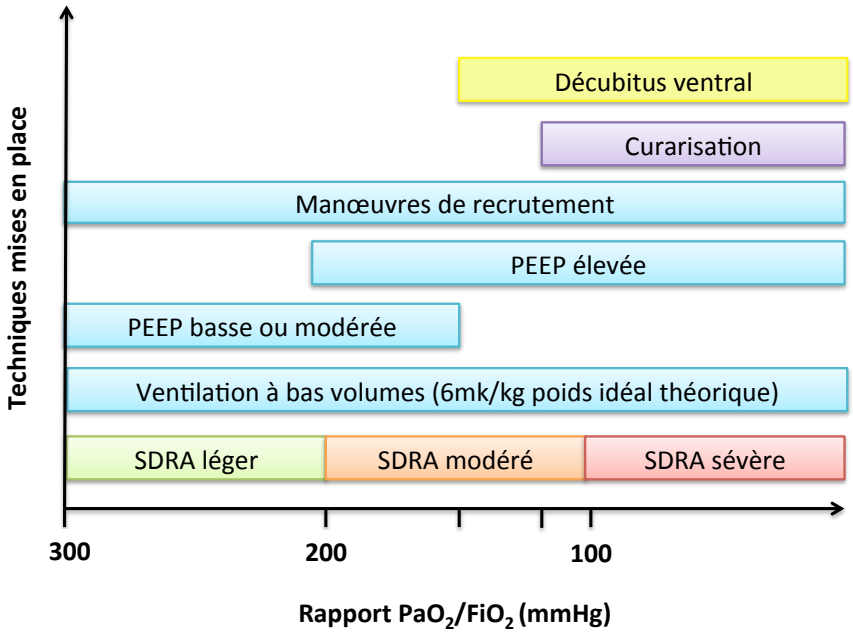

Figure 2 : Options thérapeutiques utilisées selon la gravité du syndrome de détresse respiratoire aigue (SDRA) défini par la rapport PaO_2/FiO_2 (mmHg) selon la classification de Berlin. Toutes les techniques en bleu sont généralement fusionnées sous le terme de ventilation protectrice. Les techniques extracorporelles ne sont pas présentées.

De nouvelles méthodes de surveillance sont actuellement développées au cours du SDRA pour obtenir une ventilation adaptée à chaque patient. L'une d'elle est **la mesure continue de la pression oesophagienne**.

La mesure de la pression pleurale fut effectuée pour la première fois au 19ème siècle par Ludwig par l'insertion d'un cathéter dans la cavité pleurale d'un animal mais ce n'est qu'à la moitié du 20ème siècle que furent obtenues des mesures chez l'homme par des méthodes moins invasives [42].

Afin de comprendre la mécanique respiratoire, il est nécessaire de mesurer les pressions transmurales ; pressions distensives à l'origine des variations de volume thoracique et pulmonaire (Figure 3) :

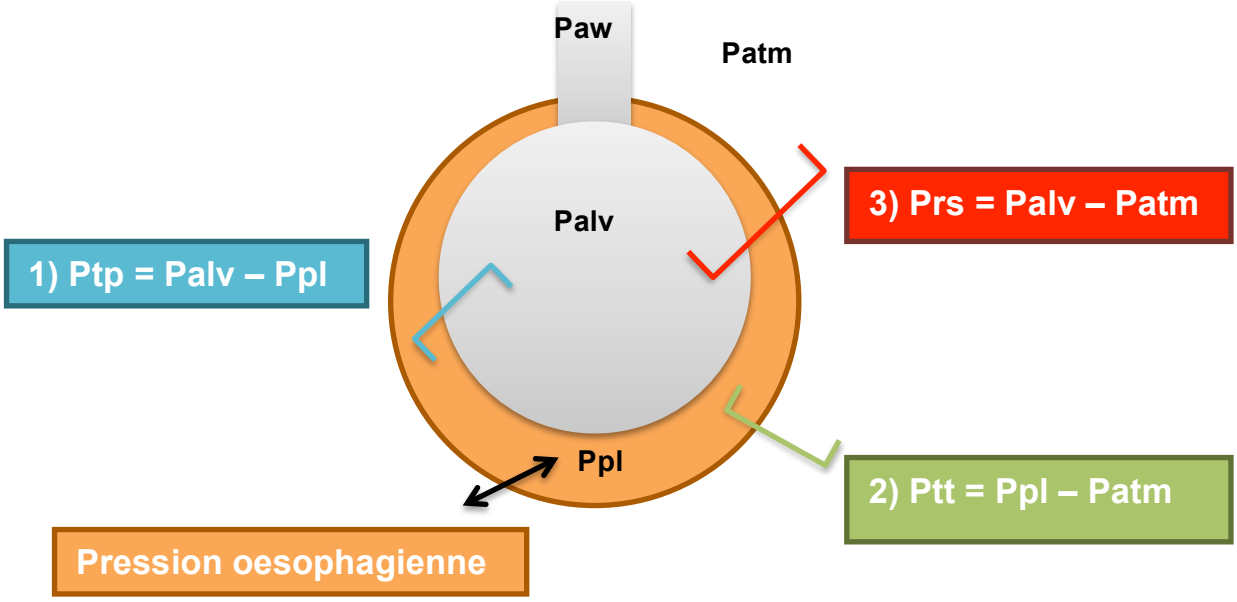

Figure 3 : Pressions au niveau de l'appareil respiratoire. Patm = pression atmosphérique, Paw = pressions des voies aériennes, Ppl = pression pleurale, Palv = pression alvéolaire, Prs = pression du système respiratoire ; Ptt (ou Pcw) = pression trans-thoracique

Pression trans-pulmonaire (Ptp) = pression alvéolaire (Palv) – pression pleurale (Ppl)
Pression trans-thoracique (Ptt) = pression pleurale – pression atmosphérique (Patm)
Pression trans-thoraco-pulmonaire (ou pression du système respiratoire Prs) = pression alvéolaire – pression atmosphérique

La pression alvéolaire est accessible par la mesure de la pression des voies aériennes du fait d'une équilibration des pressions lors d'un temps de plateau. La calibration du capteur de pression par rapport à la pression atmosphérique permet de s'amender de cette dernière qui est admise par convention comme étant égale à zéro cm H_2O.
La pression pleurale ne peut être mesurée directement en pratique courante. Elle est évaluée approximativement par la mesure de la pression oesophagienne grâce à une sonde munie d'un ballonnet oesophagien.

Il existe cependant plusieurs biais lors de l'estimation de la pression pleurale par la pression oesophagienne chez les patients ventilés en décubitus dorsal:

- Le positionnement du ballon oesophagien : La mesure de la pression oesophagienne est relativement constante dans le tiers moyen de l'œsophage quelque soit la position du patient [43]. Elle augmente d'environ 2.25 cm H_2O si ballonnet est positionné à 40-45 cm versus 25-30 cm des arcades dentaires [44]. Certaines sondes disposant de marqueurs radio-opaques permettent le contrôle de la position des ballonnets par une radiographie thoracique de face. Une des méthodes de contrôle du positionnement de la sonde est le test d'occlusion en pression positive chez les patients sédatés curarisés (Figure 4). Il consiste en une mesure concomitante des pressions oesophagienne et des voies aériennes lors d'une compression manuelle de la cage thoracique lors d'un plateau expiratoire. Le ballon oesophagien est correctement positionné si le rapport de la variation de pression oesophagienne (ΔPes) sur la variation de pression des voies aériennes (ΔPaw) est proche de 1 (avec un intervalle de confiance de 10 à 20 %). Le ratio recherché est également de 1 lors d'une mesure des pressions oesophagienne et des voies aériennes chez le patient en ventilation spontanée lors d'efforts inspiratoires au cours d'une occlusion télé-expiratoire (test d'occlusion de Baydur) [45]. Le ratio $\Delta Pes/\Delta Paw$ n'est pas modifié lors d'un changement de PEEP [44].

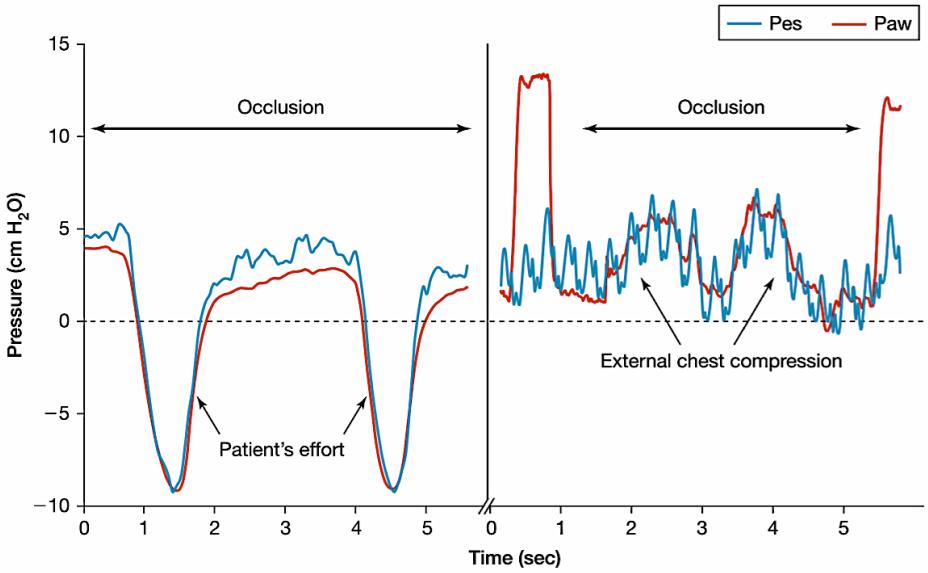

Figure 4 : Test d'occlusion chez un patient en ventilation spontanée (à gauche) et chez un patient sédaté curarisé (à droite) [45]. Pes = pression oesophagienne ; Paw = pression des voies aériennes

- Le poids du médiastin comprimant l'œsophage [46]: on observe une augmentation de la pression oesophagienne de 3 cm H_2O (± 2 cm H_2O) lors du passage de la position debout au décubitus dorsal [47]. Certains estiment donc que la pression oesophagienne surestime la pression pleurale et qu'il faut ainsi rajouter 3 à 5 cm H_2O à la pression transpulmonaire calculée.

- Le volume de remplissage du ballonnet oesophagien : En fonction du volume inséré dans le ballonnet, le rapport ΔPes/ΔPaw varie ainsi que la pression oesophagienne mesurée. Mojoli *et al* ont montré que le volume associé au meilleur rapport ΔPes/ΔPaw (0.96 ± 0.06) serait de 3.5 ml ± 1.9 ml [48] pour la sonde Nutrivent™ (SIDAM, San Giacomo Roncole, Italie) (Figure 5) alors que le volume de gonflage recommandé par le fabricant est de 4 ml. Pour un volume de 4 ml, le test d'occlusion était satisfaisant dans 88% des cas. Il est donc nécessaire de connaître le volume optimal à insérer pour chaque type de sonde à ballonnet oesophagien afin d'obtenir des valeurs interprétables à des niveaux de pressions données [49].

Lors de la réalisation des mesures, il est nécessaire d'être attentif aux conversions. En effet si la mesure de la pression oesophagienne est réalisée grâce à un capteur de pression branchée au scope, les valeurs sont en millimètre de mercure (mmHg). Or les valeurs de pressions mesurées par les respirateurs de réanimation ont pour unité des centimètres d'eau. Il est donc nécessaire d'utiliser un facteur multiplicateur de 1.36 (1 mmHg = 1.36 cm H_2O).

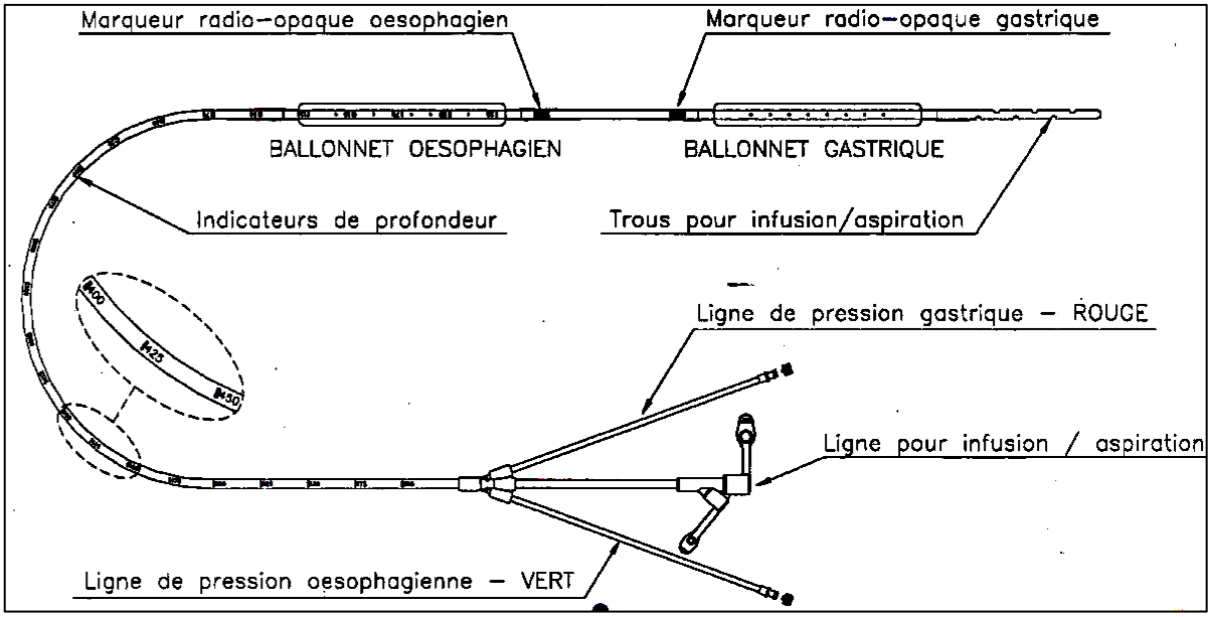

Figure 5 : Sonde de pression oesophagienne Nutrivent™

La mesure de la pression oesophagienne permet de différencier les composantes liées au poumon et celles liées à la paroi thoracique. Chez le sujet sain, l'influence de la paroi thoracique est négligeable. En revanche, dans certaines situations pathologiques (patients obèses, épanchements pleuraux, syndrome du compartiment abdominal, SDRA…), les modifications de compliance de la paroi thoracique peuvent être majeures et non prédictibles (Figure 6). Ces modifications sont plus importantes dans les SDRA extra-pulmonaires que dans les SDRA pulmonaires [50]. L'une des étiologies est l'augmentation de la pression intra-abdominale dans le groupe de SDRA extra-pulmonaires (22.2 ± 6.0 cm H_2O versus 8.5 ± 2.9 cm H_2O).

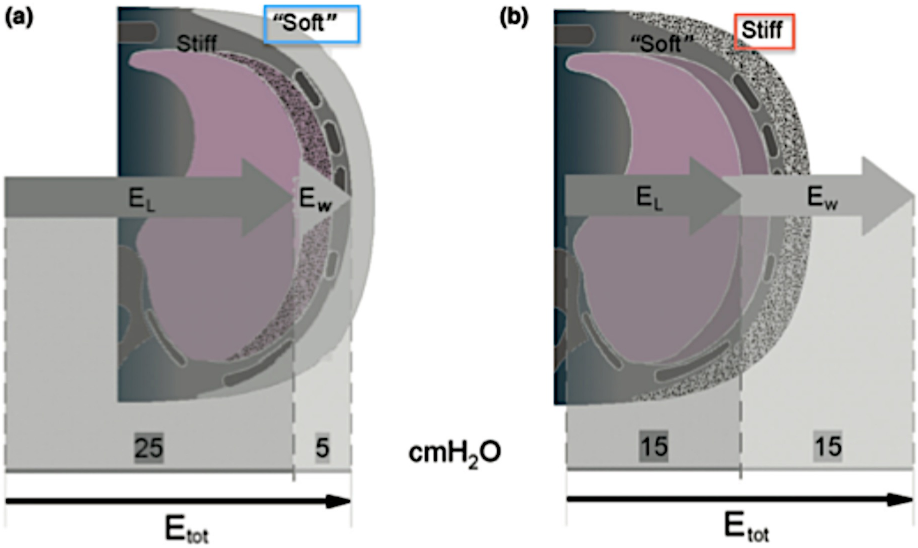

Figure 6 : Effets de différentes élastances pulmonaires (E_L) et de la paroi thoracique (E_W) sur l'élastance totale sur système respiratoire (E_{tot}). Une élastance totale du système respiratoire identique peut être liée à : (a) une élastance pulmonaire élevée et une élastance de la paroi thoracique faible si le poumon est rigide. (b) une élastance pulmonaire basse et une élastance de la paroi thoracique élevée si la paroi thoracique est rigide. [51]

Talmor *et al* dans l'étude Epvent [52] mettent en évidence une amélioration significative de l'oxygénation (rapport PaO_2/FiO_2 augmenté de 88 mmHg) à 72h dans le groupe pression transpulmonaire expiratoire (Ptpe) positive versus protocole ARDS network (réglage de la PEEP sur une table standardisée en fonction de la FiO_2). Les niveaux de PEEP, identiques à l'inclusion, sont en augmentation à 72h dans le groupe Ptpe (17 ± 6 cm H_2O) alors qu'ils baissent dans le groupe ARDS network (10 ± 4 cm H_2O).

L'amélioration de l'oxygénation a également été confirmée par Grasso *et al* [53] avec une diminution du recours à l'ECMO chez des patients en SDRA sévère sur grippe H1N1. Le réglage de la PEEP pour obtention d'une pression transpulmonaire inspiratoire (Ptpi) à 25 cm H_2O a permis une amélioration de l'oxygénation permettant la poursuite de la ventilation conventionnelle.

Malgré les hauts niveaux de PEEP utilisés (17 ± 6 cm H_2O dans l'étude de Talmor *et al* ; 22.3 ± 1.4 cm H_2O dans l'étude de Grasso *et al*), les auteurs ne mettent pas en évidence de défaillance hémodynamique ni d'altération de la diurèse. Grasso *et al* observent tout de même une augmentation de la balance hydrique dans le groupe pression oesophagienne non retrouvée par Talmor *et al* [54].

Une des hypothèses est que la titration de la PEEP par la mesure de la pression transpulmonaire permettrait la diminution des VILI liés aux atélectraumas. En effet, en cas de modifications des propriétés de la paroi thoracique, on constate une augmentation de la pression pleurale qui peut dépasser la pression télé-expiratoire à l'origine d'un collapsus alvéolaire télé-expiratoire et de lésions d'ouverture-fermeture à chaque cycle respiratoire. Dans le groupe protocole ARDS network de l'étude Epvent 1, la pression transpulmonaire expiratoire reste toujours négative (-2.0 ± 4.7cmH_2O) durant les 72h [52].

Toutes ces études utilisent le concept de « pression transpulmonaire absolue ». Le concept de « pression transpulmonaire relative », basé sur le rapport des élastances pulmonaires (E_L) et du système respiratoire (E_{RS}) est également décrit [51].

Pression transpulmonaire inspiratoire relative = P_{AW} x (E_L/E_{RS})
Pression transpulmonaire expiratoire relative = PEEP x (E_L/E_{RS})

Le monitorage de la pression oesophagienne est une méthode physiologique d'optimisation de la PEEP qui s'inscrit dans le cadre de la ventilation protectrice des patients atteints de SDRA.

Une des nouvelles méthodes d'évaluation du risque de barotraumatisme et de volotraumatisme est l'étude du **stress** et du **strain pulmonaire**.
Le squelette pulmonaire se compose de fibres d'élastine, extensibles, et de fibres de collagène inextensibles. Ce sont ces dernières qui déterminent la distension maximale du parenchyme pulmonaire correspondant à la capacité pulmonaire totale.

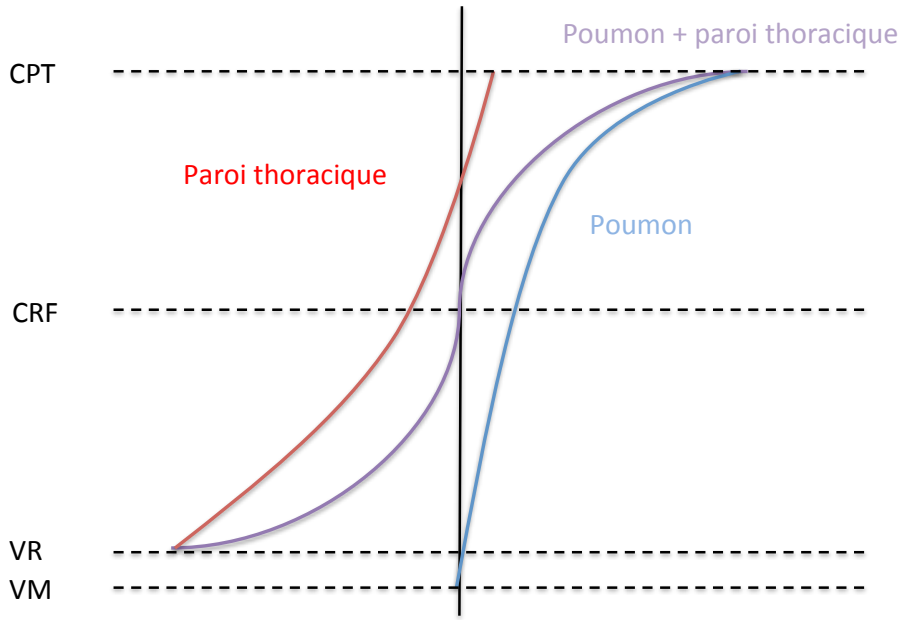

Figure 7 : Courbe de pression de relaxation - volume pulmonaire et de la paroi thoracique. CPT = capacité pulmonaire totale ; CRF = capacité résiduelle fonctionnelle ; VR = volume résiduel ; VM = volume minimal

Quand le poumon est au repos, il est à un volume d'équilibre entre les forces de distension thoracique et les forces de rétraction du parenchyme pulmonaire, appelé capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) (Figure 7) [55]. Il s'agit du volume de fin d'expiration, lorsque les muscles respiratoires sont relâchés et à la pression atmosphérique, qui correspond à l'association du volume résiduel et du volume de réserve expiratoire. La CRF peut être diminuée de manière importante en cas de SDRA.

Ce volume ne peut pas être mesuré par spirométrie. Il est ainsi nécessaire d'utiliser des méthodes de dilution à l'hélium, à l'oxygène ou de tomodensitométrie [56]. Lors de la dilution à l'hélium, une augmentation de l'espace mort instrumental est inéluctable [57]. La tomodensitométrie, méthode de référence, est une technique irradiante qui nécessite des déplacements intra-hospitaliers potentiellement à risque chez ces patients instables. La technique de lavage à l'azote a été créé par Olegard en 2005 [58], puis validée chez des patients sous ventilation mécanique à bas niveau de PEEP [59] et à haut niveau de PEEP [60]. Elle consiste à mesurer en continu les changements de concentrations d'O_2 et de CO_2 en fin d'expiration lors d'un changement de FiO_2 de 10% afin de calculer le lavage de l'azote et donc le volume pulmonaire aéré.

Cette technique a été intégrée par General Electric Healthcare dans le respirateur Engström Carescape™ R860 (Datex-Ohmeda, Madison WI, USA) avec CRF Inview®. Il est nécessaire d'émettre l'hypothèse que le métabolisme cellulaire et les échanges gazeux alvéolo-

capillaires sont stables durant la période de lavage de l'azote. La mesure de CRF est réalisée automatiquement 2 fois lors de l'augmentation et de la baisse de la FiO_2.

Le ***stress pulmonaire*** correspond à une tension, c'est à dire une force d'intensité égale et de sens opposé générée en tous points d'application d'une pression à l'intérieur d'une sphère (Figure 8). Il s'agit donc de la tension développée par le squelette fibro-élastique pulmonaire s'opposant à la pression distensive appliquée. En pratique clinique, elle correspond à la pression transpulmonaire inspiratoire.

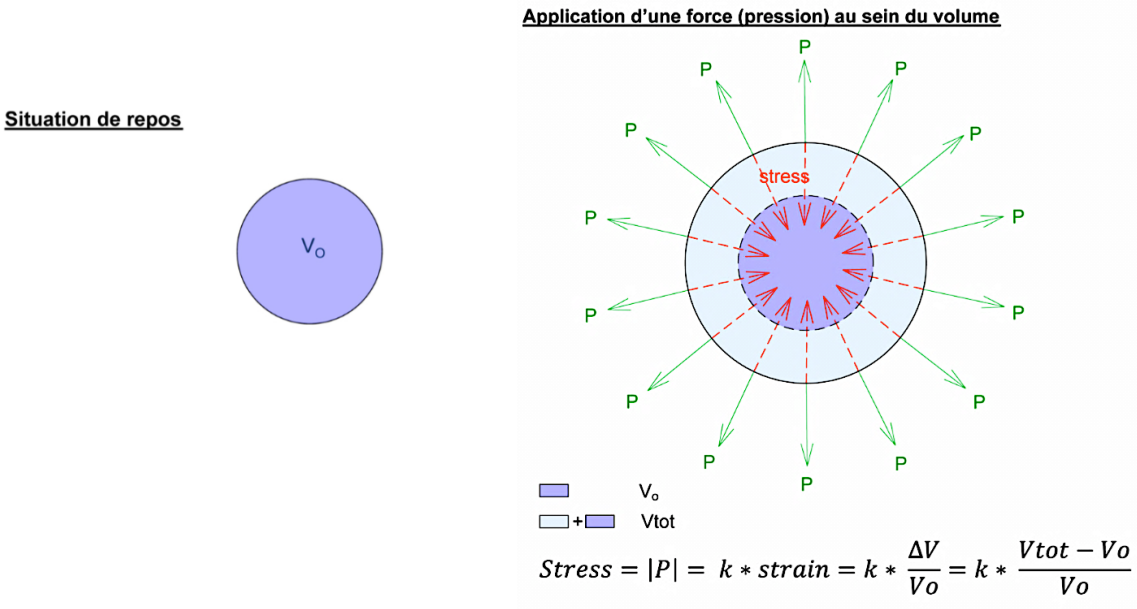

Figure 8 : Concept de stress et de strain dans un modèle volumétrique [61] V_0 = volume initial ; Vtot = volume total ; P = pression appliquée ; ΔV= variation de volume ; k = constante du matériau correspondant à l'élastance pulmonaire spécifique

Le ***strain pulmonaire*** correspond à la déformation de la structure associée au *stress.* Pour le poumon, il s'agit du changement de volume au dessus de la capacité résiduelle fonctionnelle sur la capacité résiduelle fonctionnelle.

Le volume mesuré par le respirateur est appelé capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) lorsque la PEEP appliquée est nulle et volume de fin d'expiration (appelé End Expiratory Lung Volume soit EELV) lorsqu'une PEEP est appliquée. La différence entre ces deux volumes correspond au volume recruté par la PEEP (V_{PEEP}).

L'application d'une PEEP nous permet de définir plusieurs types de strain [62] :

- Le **strain statique = V_{PEEP} / CRF**
- Le **strain dynamique = V_T / CRF** où V_T correspond au volume courant
- Le **strain global = (V_T + V_{PEEP}) / CRF**

Dans le concept proposé, la tension et la déformation sont liées par une relation linéaire dont le coefficient multiplicateur est la constante du matériau dans le modèle de Young. Pour le poumon il s'agit de **l'*élastance pulmonaire spécifique*** :

Stress = élastance pulmonaire spécifique x strain

Dans l'étude de Chiumello *et al,* le stress et le strain varient avec la modification de la PEEP et du V_T. En revanche le rapport entre le stress et le strain (soit l'élastance pulmonaire spécifique) ne varie pas de manière significative et est d'environ 13-13.5 cm H_2O que le poumon soit sain ou atteint de SDRA [63].

Dans l'étude de Blankman *et al* réalisée chez 3 types de patients (post chirurgie de pontage aorto-coronarien, atteinte neurologique et dysfonction pulmonaire), le strain global varie entre 0.4 à une PEEP de 0 cm H_2O et 2.3 à une PEEP de 15 cm H_2O [62]. Le strain est significativement plus élevé chez les patients ayant un rapport PaO_2/FiO_2 inférieur à 300 mmHg que chez les patients non hypoxiques dans le groupe post chirurgie de pontage aorto-coronarien.

Depuis l'avènement de la ventilation artificielle, de nombreux progrès ont été réalisés dans l'optimisation de la prise en charge des patients atteints de SDRA. Cela passe par une ventilation protectrice, des traitements adjuvants tels que la sédation, la curarisation et le décubitus ventral. L'objectif est dorénavant la mise en place d'une ventilation adaptée à chaque patient par l'utilisation de nouvelles techniques de surveillance telles que la mesure de la pression oesophagienne et l'évaluation du stress et du strain pulmonaire.

Objectifs de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective dont l'objectif est d'évaluer la mécanique respiratoire et ses indices dérivés (driving pressure des voies aériennes et transpulmonaire, niveaux de stress pulmonaire et de strain statique) durant 3 protocoles validés de titration de la PEEP au lit du malade en SDRA basés sur :

- la pression transpulmonaire inspiratoire (groupe Ptpi)
- la pression transpulmonaire expiratoire (groupe Ptpe)
- la pression des voies aériennes (groupe Express)

Les mesures systématiques du volume pulmonaire télé-expiratoire et de la pression oesophagienne ont été effectuées afin d'estimer le stress et le strain pulmonaire chez des patients sédatés et curarisés en SDRA modérés à sévères.

Cette étude est en cours de soumission dans la revue Critical Care.

Article original en cours de soumission

Critical Care

Respiratory mechanics, lung stress and static strain in three bedside PEEP titration protocols in ARDS

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	CRIC-D-17-00602
Full Title:	Respiratory mechanics, lung stress and static strain in three bedside PEEP titration protocols in ARDS
Article Type:	Research
Funding Information:	
Abstract:	Background: To assess respiratory mechanics and derived indices as airway (DPA) and transpulmonary driving pressure (DPTP), levels of stress and static strain during three validated protocols of positive end expiratory pressure (PEEP) titration in ARDS. Methods: Prospective data collection in adult patients with moderate to severe ARDS under mechanical ventilation. Systematic measurement of oesophageal pressure (Pes) was used to estimate absolute and relative transpulmonary pressure. All sedated and curarized patients benefited from three methods of PEEP titration, alternatively based on inspiratory transpulmonary pressure (Ptpi group), expiratory transpulmonary pressure (Ptpe group) or airway inspiratory plateau pressure (Express group). End expiratory lung volume (EELV) measurements were used to calculate static strain. Comparison between DPA, DPTP, lung stress and static strain were made. Results: Eighteen patients were included in 2016. There was a high correlation between DPA and DPTP in all protocols (r2 from 0.870 to 0.972). Lung stress was higher when DPA exceeded 15 cmH2O ($p < 0.001$) but not static strain ($p = 0.834$). Lung stress, static strain, DPA and DPTP were higher in Ptpi group. Relative transpulmonary pressure was higher than absolute transpulmonary pressure. Conclusions: Our results tend to indicate the feasibility of regular Pes monitoring to guide bedside PEEP titration in patients with moderate to severe ARDS. Derived indices of Pes and EELV measurements suggest an increase in alveolar damage in Ptpi group. The difference between relative and absolute transpulmonary pressure may change PEEP titration and reduce Ptpi target. Complementary randomized trials are required to determine which strategy may limit lung stress, static strain and driving pressure, thus possibly improving clinical outcome.
Corresponding Author:	Marie Bergez, M.D. Robert Picqué Military Teaching Hospital Villenave d'Ornon, FRANCE
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Robert Picqué Military Teaching Hospital
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Marie Bergez, MD
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Marie Bergez, MD
	David Tran-Van, MD
	Tahar Saghi, MD
	Boun Kim Tan, MD
	Ariane Gentile, MD
	Hadrien Rozé, MD, PhD
	Alexandre Ouattara, MD, PhD
	Philippe Labadie, MD

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

	Bruno Fontaine, MD, PhD
	Nicolas Fritsch, MD
Order of Authors Secondary Information:	

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

Respiratory mechanics, lung stress and static strain in three bedside PEEP titration protocols in ARDS

Marie Bergez MD [1]*, David Tran-Van MD [1], Tahar Saghi MD [2], Kim Tan Boun MD [3], Ariane Gentile MD [1], Hadrien Rozé MD PhD [4-5], Alexandre Ouattara MD PhD [4-5], Philippe Labadie MD [1], Bruno Fontaine MD PhD [1], Nicolas Fritsch MD [1].

[1] Robert Picque Military Teaching Hospital, Anaesthesia and Intensive Care Unit, Villenave d'Ornon, France

[2] North Bordeaux Aquitaine Clinic, Intensive Care Unit, Bordeaux, France

[3] Saint Joseph Saint Luc Teaching Hospital, Medical and Surgical Intensive Care, Lyon, France

[4] CHU Bordeaux, Department of Anaesthesia and Critical Care II, Magellan Medico-Surgical Center, F-33000 Bordeaux, France

[5] Univ. Bordeaux, INSERM, UMR 1034, Biology of Cardiovascular Diseases, F-33600 Pessac, France

* Corresponding author : Marie Bergez, Robert Picque Military Teaching Hospital, Anaesthesia and Intensive Care Unit, 351 Route de Toulouse, 33140 Villenave d'Ornon, France.

Abstract

Background: To assess respiratory mechanics and derived indices as airway (DP_A) and transpulmonary driving pressure (DP_{TP}), levels of stress and static strain during three validated protocols of positive end expiratory pressure (PEEP) titration in ARDS.

Methods: Prospective data collection in adult patients with moderate to severe ARDS under mechanical ventilation. Systematic measurement of oesophageal pressure (Pes) was used to estimate absolute and relative transpulmonary pressure. All sedated and curarized patients benefited from three methods of PEEP titration, alternatively based on inspiratory transpulmonary pressure (Ptpi group), expiratory transpulmonary pressure (Ptpe group) or airway inspiratory plateau pressure (Express group). End expiratory lung volume (EELV) measurements were used to calculate static strain. Comparison between DP_A, DP_{TP}, lung stress and static strain were made.

Results: Eighteen patients were included in 2016. There was a high correlation between DP_A and DP_{TP} in all protocols (r^2 from 0.870 to 0.972). Lung stress was higher when DP_A exceeded 15 cmH_2O ($p < 0.001$) but not static strain ($p = 0.834$). Lung stress, static strain, DP_A and DP_{TP} were higher in Ptpi group. Relative transpulmonary pressure was higher than absolute transpulmonary pressure.

Conclusions: Our results tend to indicate the feasibility of regular Pes monitoring to guide bedside PEEP titration in patients with moderate to severe ARDS. Derived indices of Pes and EELV measurements suggest an increase in alveolar damage in Ptpi group. The difference between relative and absolute transpulmonary pressure may change PEEP titration and reduce Ptpi target. Complementary randomized trials are required to determine which strategy may limit lung stress, static strain and driving pressure, thus possibly improving clinical outcome.

Keywords

ARDS, Lung stress, Static strain, Airway driving pressure, Transpulmonary driving pressure

Number of words in the abstract: 263

Number of words in the manuscript: 2945

Number of lines: 234

Background

Mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome (ARDS) can lead to ventilation-induced lung injury (VILI) due to atelectrauma (opening and closing collapsed alveoli), volotrauma (high tidal volume), biotrauma or barotrauma (high plateau pressure) [1]. Lung protective ventilation strategy [2]- including low tidal volume (V_T) [3], low plateau pressure [4] and optimal positive end expiratory pressure (PEEP) - aims to prevent mechanical lung stress, improve pulmonary reaeration and reduce overexpansion (strain) with an increase in survival [5–7]. Because airway pressure is an oversimplified surrogate for lung stress in patients with abnormal chest wall elastance [8], the assessment of lung distending pressure is estimated by transpulmonary pressure, which, in static airway conditions, is measured by the difference between alveolar pressure and pleural pressure. [9]. Multiple methods are available to determine "optimum PEEP". Some use a table of PEEP values depending on values of inspired fraction of oxygen (FiO_2) [10, 11]. Three other protocols use respiratory mechanics to titrate PEEP. The first consists in reaching a plateau pressure of 28-30 cmH_2O (issued from "Express trial") with an improvement in morbidity but not in mortality [12]. The second titrates PEEP using pleural pressure measurement to achieve an end expiratory transpulmonary pressure (Ptpe) of 0-10 cmH_2O according to a sliding scale based on the FiO_2 [13]. This protocol found an average improvement in PaO_2/FiO_2 ratio of 88 mmHg at 72h and a significant decrease in transpulmonary driving pressure (DP_{TP}) at 24h in the interventional group with a lower 24h mortality when DP_{TP} decreased [14]. The third, titrates PEEP to target a level of 25 cmH_2O for end inspiratory transpulmonary pressure (Ptpi) in patients with influenza A (H1N1)-associated ARDS, referred for Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) [15]. They avoid 50% of ECMO requirements by improving oxygenation index. These three protocols may have different effect on respiratory mechanic and changes in PEEP or V_T are associated with survival when they decrease the driving pressure [16].

The aim of our study was to assess and compare respiratory mechanics with airway and transpulmonary driving pressure, lung stress and static strain, with these three protocols of PEEP titration in ARDS.

Methods

Study design and participants

Our prospective observational study evaluated respiratory data from three ventilatory strategies usually performed at bedside in two French intensive care units (Robert Picqué Military Teaching Hospital and North Bordeaux Aquitaine Clinic) in 2016.

Eighteen adults suffering from ARDS according to Berlin criteria [17], under mechanical ventilation and neuromuscular blocking agents, with a PaO_2/FiO_2 ratio below 150 mmHg, with 5 to 8 cmH_2O of PEEP were included. The exclusion criteria were oesophagus pathologic condition, pulmonary leak (major bronchopleural fistula, pneumothorax), severe coagulopathy, solid organ transplantation (hepatic, pulmonary) and refusal to participate. The protocol was stopped if a respiratory or hemodynamic intolerance occurred (defined as a systolic pressure drop of more than 20%).

Physiological measurements

General anaesthesia was ensured by midazolam and sufentanil infusion to obtain a bispectral index between 40 and 60. Subjects were paralyzed by cisatracurium to reach total myorelaxation. A V_T of 6 ml/kg of ideal body weight was applied during volume-controlled ventilation. All subjects were set in a 30° supine position. An oesophageal balloon-catheter (Nutrivent™, SIDAM, San Giacomo Roncole, Italy) was placed to estimate pleural pressure. The correct position of the balloon was performed during the previously described end-expiratory occlusion manoeuvre [18, 19] and checked via a thoracic radiography (radio-opaque markers).

They are different methods to assess transpulmonary pressure, two studies use absolute transpulmonary pressure [13, 15] whereas Gattinoni *et al* use relative transpulmonary pressure [20].

Measured variables included: total PEEP (at end-expiratory hold), plateau pressure, end-expiratory oesophageal pressure, end-inspiratory oesophageal pressure, V_T, end expiratory lung volume (EELV) with Carescape™ R860 (Datex-Ohmeda, Madison WI, USA), first expiratory volume measured at PEEP of zero (V_{ZEEP}). All other variables were calculated from these values using the following equations:

- Absolute transpulmonary pressure = airway pressure - oesophageal pressure. Ptpi was also called lung stress.
- Relative transpulmonary pressure = airway pressure x (lung elastance / respiratory system elastance)
- Airway driving pressure (DP_A) = plateau pressure - total PEEP
- DP_{TP} = Ptpi – Ptpe
- Respiratory system elastance (E_{RS}) = (plateau pressure – total PEEP) / V_T.
- Lung elastance (E_L) = (Ptpi – Ptpe) / V_T
- Recruited volume by PEEP (V_{PEEP}) = V_{ZEEP} - V_T.
- Functional residual capacity (FRC) = EELV - V_{PEEP} during baseline protocol.
- Static strain = V_{PEEP} / FRC

- Global strain = $(V_T + V_{PEEP}) / FRC$

After arterial blood gas and respiratory mechanics measurements at baseline, three 20-minute protocols of PEEP titration were studied with the same measurements:

- Express protocol [12] : PEEP settings to reach a plateau pressure of 28 cmH_2O
- Ptpe group [13] : PEEP settings to achieve a Ptpe of 0-5 cmH_2O
- Ptpi group [15] : PEEP settings to achieve a Ptpi of 25 cmH_2O

Ethics, consent and permissions

The study was approved by the French South-West Ethical Committee on November, 25th 2015 (CPP : 2015/113). Written consent was obtained in accordance with current regulations.

Statistical analysis

Study data with normal distribution was presented as means and standard deviations. Study data with non-normal distribution was presented as medians and interquartile ranges. Less than 2% of missing values were observed after data collection. Physiological variables were compared with unpaired t test or Mann-Whitney rank sum test according to the result of the Shapiro-Wilk normality test. An ANOVA Kruskall-Wallis test was performed to compare each physiological variable between the four strategies for setting positive end-expiratory pressure (baseline, Express, Ptpe, Ptpi groups). The consistency between results was assessed using linear regression. Categorical variables were compared with the chi-square test or exact Fisher test. Statistical analysis was performed with Stata 14.2 (StataCorp, College Station, Texas, USA). All tests were bilateral and results were considered as significant if p-value < 0.05.

Results

Baseline characteristics of the 18 enrolled patients were reported in Table 1. Two patients had prone positioning before inclusion and one after.

Airway and transpulmonary driving pressure

Median DP_A significantly increased of 6.5 cmH_2O in Ptpi group versus baseline (Table 2). We also measured a significant increase in DP_A in Ptpi group versus Express group (Table 3). No significant difference was observed in all other comparisons. Similar results were found for DP_{TP} and a high correlation was found between DP_A and DP_{TP} in all groups with a difference of 3.5, 4.7, 4.8 and 5.8 cmH_2O between DP_A and DP_{TP} respectively in baseline, Express, Ptpe and Ptpi groups (Figure 1).

Lung stress

Median lung stress was significantly higher in all groups versus baseline (with a increase of 6.3, 8.0, 14.2 cmH_2O in absolute lung stress and 5.7, 7.0, 17.0 cmH_2O in relative lung stress respectively in Express, Ptpe and Ptpi group) (Table 2) and in Ptpi group versus Express or Ptpe groups (Table 3).

Lung stress was higher when DP_A was higher or equal at 15 cmH_2O ($p<0.001$) in all patients (Figure 2a). In one patient, negative lung stress was observed in baseline and Express groups.

The DP_A was significantly correlated to lung stress in Express group ($r^2 = 0.310$; $p = 0.016$), in Ptpe group ($r^2 = 0.909$; $p < 0.001$), and in Ptpi group ($r^2 = 0.530$; $p=0.001$) but not at baseline ($r^2 = 0.217$; $p = 0.051$) (Figure 1 of supplementary information).

A significant correlation was also highlighted between lung stress and DP_{TP} in baseline group ($r^2 = 0.240$; $p = 0.039$), Express group ($r^2 = 0.387$; $p=0.006$), Ptpe group ($r^2 = 0.954$; $p < 0.001$) and Ptpi group ($r^2 = 0.540$; $p = 0.001$) (Figure 2 of supplementary information).

Static strain

Static strain significantly increased in all groups versus baseline (Table 2). Static strain was higher in Ptpi group versus Express ($p= 0.014$) but not in Ptpe group versus Ptpi group ($p = 0.193$) or Express group ($p = 0.259$) (Table 3).

A significant relation appeared between static strain and PEEP at baseline ($r^2 = 0.671$; $p<0.001$), in Express protocol ($r^2 = 0.458$; $p = 0.003$), in Ptpe protocol ($r^2 = 0.378$; $p = 0.009$) and in Ptpi protocol ($r^2 = 0.416$; $p = 0.005$) (Figure 3 of supplementary information).

There was no modification of static strain ($p = 0.834$) when DP_A was higher or lower than 15 cmH_2O in all patients (Figure 2b).

PEEP levels

Objectives of pressure were reached in Express group (with median end inspiratory airway plateau pressure at 28.5 cmH_2O) and Ptpe group (with median Ptpe at 3.6 cmH_2O) but not in Ptpi group (with median Ptpi at 20.8 cmH_2O).

The PEEP significantly increased in all groups versus baseline (Table 2) and in Ptpi group versus Express or Ptpe group (Table 3).

Gasometrical variables

An improvement in oxygenation (increase in PaO_2/FiO_2 ratio) was noticed between the 3 protocols and baseline (Table 2) but there was no significant change in oxygenation between the 3 protocols (Table 3).

No group showed a significant difference in $PaCO_2$, pH or lactates levels (Table 2-3).

Complications

One episode of pneumothorax was detected by thoracic radiography on the day after the protocol implementation. It involved the same side as the subclavian central venous catheter inserted one day before.

Regarding hemodynamic complications, there was at least one episode of arterial hypotension for 50% of patients (respectively 22%, 33% and 50% of all patients in Express, Ptpe and Ptpi protocols). Baseline transthoracic echocardiography did not found right heart failure with septal dyskinesia in any patients.

Discussion

This study assess DP_A, DP_{TP}, lung stress and strain using three protocols of PEEP titration available at bedside, as Chiumello *et al* did for lung recruitability [21] Moreover, we compared absolute and relative transpulmonary pressures.

Airway and transpulmonary driving pressure

According to our findings, the median DP_A and DP_{TP} were lower than 15 cmH_2O in baseline, Express and Ptpe groups but higher in Ptpi group. Amato *et al* found an increase in mortality in patients who had DP_A above 15 cmH_2O. The DP_A was one of the strongest factor related to the outcome [16]. Guérin *et al* found that each cmH_2O increase in DP_A led to a 5% increase in the risk of death [22]. The cut off to obtain a DP_A of 15 cmH_2O

was a DP_{TP} of 11.7 cmH_2O [23] when oesophageal pressure was measured [21, 24]. DP_A and DP_{TP} were significantly correlated in all groups, and DP_{TP} monitoring was not different from DP_A. The small sample size prevented a sub-group analysis based on chest wall elastance.

Lung stress

Lung stress and PEEP were higher in patients in the 3 protocols versus baseline and in Ptpi groups versus all other groups. It confirmed the increase in lung stress with the rise of PEEP from 5 to 15 cmH_2O in ARDS patients in a previous study [24].

For most patients, absolute lung stress (that we used to titrate PEEP) was under 25 cmH_2O, which is considered to be the cut-off level above which barotrauma risk increases [15]. However, this level of absolute lung stress matched a very high level of relative lung stress (from 14.2 cmH_2O to 29.5 cmH_2O) [20]. This huge difference is explained by the difference between relative and absolute transpulmonary pressure because the oesophageal pressure measurement ignores the high variability of pleural pressure through the lung. This explains negative lung stress in one patient, due to very high oesophageal pressure in lung-dependent sections where the balloon was placed.

In clinical practice, measuring absolute lung stress at bedside may be easier because elastance calculations are required to follow relative lung stress. This might explain why most clinical studies use absolute lung stress for PEEP titration at bedside.

Lung strain

Global strain includes static and dynamic strain [25]. FRC measurement - obtained by computed tomography, helium dilution or nitrogen dilution - is required to calculate strain [26]. This study selected nitrogen dilution with wash-in/wash-out technique [27] because it was feasible at bedside, and required neither disconnection of respirator, nor intra-hospital transportation.

There are many animal studies [28–30] but few human studies – those focus on global strain [24, 31]. A 0.27 dynamic strain cut off has been shown to increase biotrauma [32]. Dynamic strain was above this threshold at baseline but was not compared in this study because equal in all groups with no change in V_T. Currently, there is no validated cut off of static strain responsible for VILI. On coronary artery bypass graft (CABG) patients with PaO_2/FiO_2 ratio under 300 mmHg, mean static strain varied between 0 at ZEEP to 2.6 at 15 cmH_2O of PEEP [25]. In our study, static strain was extremely low with median static strain between 0.14 at baseline and 0.61 in

Ptpi group. Only one patient had a static strain above 2. These results could be explained in part by the used formula. Indeed there are multiple definitions of strain that must be standardized to facilitate study reproducibility. First, FRC was evaluated (with ZEEP manoeuver) at baseline using [EELV – (V_{ZEEP} – V_T)] instead of measuring FRC at ZEEP, which would be long and unsafe for patients in a severe state. Blankman *et al* showed that when static strain was calculated with EELV instead of FRC, levels of static strain were lower. Static strain varied from 0 to 0.6 with EELV and 0 to 1.8 with FRC in CABG patients without considering the level of oxygenation at 0 and 15 cmH_2O of PEEP [25]. Secondly, for the same reason, we chose to evaluate FRC at baseline and not after each protocol, contrary to Chiumello *et al* [24]. Static strains were higher in all groups versus baseline and in Ptpi group versus Express group where levels of PEEP were higher. Dellamonica *et al* showed an increase in static strain from 0.27 to 0.70 when the PEEP increased from 5 cmH_2O to 15 cmH_2O [33]. We also found a significant correlation between static strain and PEEP in all groups.

Relation between airway/transpulmonary driving pressure and lung stress

Regarding the linear regression between lung stress and DP_A, a significant relation was found in the 3 protocols but not at baseline with a close significance threshold, due to a study lack of power. We observed a significant increase in lung stress when DP_A exceeded 15 cmH_2O. Dropping DP_A could be a target to lower lung stress and VILI in further studies.

Correlation coefficients were slightly higher between absolute lung stress and DP_{TP} in all groups because chest wall elastance was taken into account in the 2 parameters. The very high correlation in Ptpe group was easily explained by the formula of DP_{TP} (equal to lung stress less Ptpe) because PEEP was adjusted to obtain similar Ptpe in all patients.

In Chiumello *et al* study, a DP_{TP} above 11.7 cmH_2O predicted lung stress above 24 cmH_2O with a sensitivity of 0.97 and a specificity of 0.89 [23]. In our study, median absolute lung stress was lower of 24 cmH_2O in all groups whereas median DP_{TP} exceeded by 1.7 cmH_2O the cut off of 11.7 cmH_2O in Ptpi group. This cut off needs to be confirmed in others studies with patients with different level of lung injuries.

Relation between airway driving pressure and lung strain

In Ptpi group, static strain was higher, and median DP_A exceeded 15 cmH_2O but there was no difference in static strain according to the level of DP_A. The monitoring of DP_A seemed to be an inappropriate marker to follow the static strain.

Severity and complications

In our cohort, patients were severely ill with high Simplified Acute Physiology Scores II (SAPS II) and severe hypoxemia. PaO_2/FiO_2 ratio at baseline was lower than in most studies: 147 ± 56 in Epvent trial [13], 144 in Express study [12], 151 ± 67 in higher PEEP group of ARDSnet protocol [11].

In this study, Ptpi group seemed to be harmful, causing higher lung stress, strain, DP_A and DP_{TP} with higher level of PEEP than the 2 other groups. This could be explained by the fact that patients of Grasso team had very severe ARDS with PaO_2/FiO_2 at 65 ± 5 and high chest wall elastance [15].

Only one patient required prone positioning after trial whereas they all had a PaO_2/FiO_2 ratio lower than 150 mmHg at the inclusion [34].

Although we tried to limit VILI by controlling transpulmonary pressure, we diagnosed one pneumothorax, which could also be linked to a difficult venous subclavian puncture.

The objective of absolute Ptpi was not reached during Ptpi protocol because in most patients, hemodynamic impairment occurred when PEEP increased. If hypotension occurred another echocardiography was conducted, but with little success, because of a poor ultrasound window due to high level of PEEP, even in sub-sternal view. Trans-oesophageal echocardiography could not be done with the oesophageal balloon. Ptpi protocol was hard to use in clinical practice because of hemodynamic impairment.

Limits

This feasibility study included a low number of patients and must be confirmed by a larger trial. To return to a baseline level between groups, the ZEEP manoeuver was used which was questionable because of a derecruitment. Due to the small sample size, mortality was not studied. To determine the most relevant PEEP titration protocol, randomized control trials must be conducted.

Conclusions

The three PEEP titration protocols have different results on respiratory mechanics and gas exchange. Lung stress, static strain, and driving pressure were significantly higher in the protocol with a target of Ptpi at 25 cmH_2O. This protocol was also associated with more complications. Moreover, the difference between relative and absolute transpulmonary pressure may change PEEP titration and reduce Ptpi target. Oesophageal pressure and EELV measurements could be useful in selected patients. Further studies are required to specify the best

protocol in order to limit lung stress, static strain and driving pressure and bring clinical benefits to severe ARDS patients.

Figure titles and legends

Figure 1: Linear regression between airway and transpulmonary driving pressure (cmH_2O) in all protocols.

Protocols used are baseline (PEEP at 5-8 cmH_2O), Express (PEEP to obtain an inspiratory airway pressure of 28-30 cmH_2O), Ptpe (PEEP to obtain an absolute expiratory transpulmonary pressure of 0-5 cmH_2O) and Ptpi (PEEP to obtain an absolute inspiratory transpulmonary pressure of 25 cmH_2O). Ptpe = expiratory transpulmonary pressure; Ptpi = inspiratory transpulmonary pressure.

Figure 2: Comparison of the airway driving pressure level with (a) absolute lung stress, and (b) static strain.

This diagram, which represents all the results of the four groups, aims to evaluate whether the level of airway driving pressure has an impact on lung stress and static strain. Two levels of airway driving pressure are taken into account : above or below 15 cmH2O.

Availability of data and materials

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Additional files

Additional files are presented in "Additional files 1".

Author's contributions

MB and NF helped to conceive, design, conduct the study and draft the manuscript. MB, NF and TS helped to collect data. KTB helped to provide statistical advice and to perform statistical analyses. MB, NF, DTV, TS, HR, AG, AO contributed to data analysis and interpretationcritically revised the manuscript for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Acknowledgments

We would like to sincerely thank Prof. Luciano Gattinoni for his precious help and suggestions.

References

1. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al (1998) Tidal Volume Reduction for Prevention of Ventilator-induced Lung Injury in Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med 158:1831–1838. doi: 10.1164/ajrccm.158.6.9801044

2. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al (2017) An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med 195:1253–1263. doi: 10.1164/rccm.201703-0548ST

3. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, et al (1998) Effect of a Protective-Ventilation Strategy on Mortality in the Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med 338:347–354. doi: 10.1056/NEJM199802053380602

4. Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000) Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med 342:1301–1308. doi: 10.1056/NEJM200005043421801

5. Briel M, Meade M, Mercat A, et al (2010) Higher vs Lower Positive End-Expiratory Pressure in

Patients With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 303:865. doi: 10.1001/jama.2010.218

6. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, et al (2012) Association Between Use of Lung-Protective Ventilation With Lower Tidal Volumes and Clinical Outcomes Among Patients Without Acute Respiratory Distress Syndrome: A Meta-analysis. JAMA 308:1651. doi: 10.1001/jama.2012.13730

7. Petrucci N, De Feo C (2013) Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. doi: 10.1002/14651858.CD003844.pub4.

8. Hess DR, Bigatello LM (2008) The chest wall in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. Curr Opin Crit Care. doi: 10.1097/MCC.0b013e3282f40952

9. Benditt JO (2005) Esophageal and Gastric Pressure Measurements. Respir Care 50:68–77.

10. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al (2008) 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 299:637. doi: 10.1001/jama.299.6.637

11. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al (2004) Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 351:327–336. doi: 10.1056/NEJMoa032193

12. Mercat A, Richard J-CM, Vielle B, et al (2008) Positive End-Expiratory Pressure Setting in Adults With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. JAMA 299:646. doi: 10.1001/jama.299.6.646

13. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, et al (2008) Mechanical Ventilation Guided by Esophageal Pressure in Acute Lung Injury. N Engl J Med 359:2095–2104. doi: 10.1056/NEJMoa0708638

14. Baedorf Kassis E, Loring SH, Talmor D (2016) Mortality and pulmonary mechanics in relation to respiratory system and transpulmonary driving pressures in ARDS. Intensive Care Med 42:1206–1213. doi: 10.1007/s00134-016-4403-7

15. Grasso S, Terragni P, Birocco A, et al (2012) ECMO criteria for influenza A (H1N1)-associated ARDS: role of transpulmonary pressure. Intensive Care Med 38:395–403. doi: 10.1007/s00134-012-2490-7

16. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, et al (2015) Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med 372:747–755. doi: 10.1056/NEJMsa1410639

17. ARDS Definition Task Force (2012) Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. JAMA. doi: 10.1001/jama.2012.5669

18. Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F, et al (2014) The Application of Esophageal Pressure Measurement in Patients with Respiratory Failure. Am J Respir Crit Care Med 189:520–531. doi: 10.1164/rccm.201312-2193CI

19. Chiumello D, Consonni D, Coppola S, et al (2016) The occlusion tests and end-expiratory esophageal pressure: measurements and comparison in controlled and assisted ventilation. Ann Intensive Care. doi: 10.1186/s13613-016-0112-1

20. Gattinoni L, Chiumello D, Carlesso E, Valenza F (2004) Bench-to-bedside review: Chest wall elastance in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome patients. Crit Care 8:350–355. doi: 10.1186/cc2854

21. Chiumello D, Cressoni M, Carlesso E, et al (2014) Bedside Selection of Positive End-Expiratory Pressure in Mild, Moderate, and Severe Acute Respiratory Distress Syndrome*: Crit Care Med 42:252–264. doi:

10.1097/CCM.0b013e3182a6384f

22. Guérin C, Reignier J, Ayzac L, et al (2016) Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. Crit Care. doi: 10.1186/s13054-016-1556-2

23. Chiumello D, Carlesso E, Brioni M, Cressoni M (2016) Airway driving pressure and lung stress in ARDS patients. Crit Care. doi: 10.1186/s13054-016-1446-7

24. Chiumello D, Carlesso E, Cadringher P, et al (2008) Lung Stress and Strain during Mechanical Ventilation for Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med 178:346–355. doi: 10.1164/rccm.200710-1589OC

25. Blankman P, Hasan D, Bikker IG, Gommers D (2015) Lung stress and strain calculations in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. Acta Anaesthesiol Scand. doi: 10.1111/aas.12589

26. Chiumello D, Cressoni M, Chierichetti M, et al (2008) Nitrogen washout/washin, helium dilution and computed tomography in the assessment of end expiratory lung volume. Crit Care 12:R150. doi: 10.1186/cc7139

27. Olegard C, Sondergaard S, Houltz E, et al (2005) 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 101:206–212. doi: 10.1213/01.ANE.0000165823.90368.55

28. Perchiazzi G, Rylander C, Vena A, et al (2011) Lung regional stress and strain as a function of posture and ventilatory mode. J Appl Physiol 110:1374–1383. doi: 10.1152/japplphysiol.00439.2010

29. Protti A, Cressoni M, Santini A, et al (2011) Lung Stress and Strain during Mechanical Ventilation: Any Safe Threshold? Am J Respir Crit Care Med 183:1354–1362. doi: 10.1164/rccm.201010-1757OC

30. Protti A, Andreis DT, Monti M, et al (2013) Lung Stress and Strain During Mechanical Ventilation: Any Difference Between Statics and Dynamics? Crit Care Med 41:1046–1055. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827417a6

31. Chiumello D, Chidini G, Calderini E, et al (2016) Respiratory mechanics and lung stress/strain in children with acute respiratory distress syndrome. Ann Intensive Care. doi: 10.1186/s13613-016-0113-0

32. González-López A, García-Prieto E, Batalla-Solís E, et al (2012) Lung strain and biological response in mechanically ventilated patients. Intensive Care Med 38:240–247. doi: 10.1007/s00134-011-2403-1

33. Dellamonica J, Lerolle N, Sargentini C, et al (2011) PEEP-induced changes in lung volume in acute respiratory distress syndrome. Two methods to estimate alveolar recruitment. Intensive Care Med 37:1595–1604. doi: 10.1007/s00134-011-2333-y

34. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, et al (2013) Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med 368:2159–2168. doi: 10.1056/NEJMoa1214103

Figures

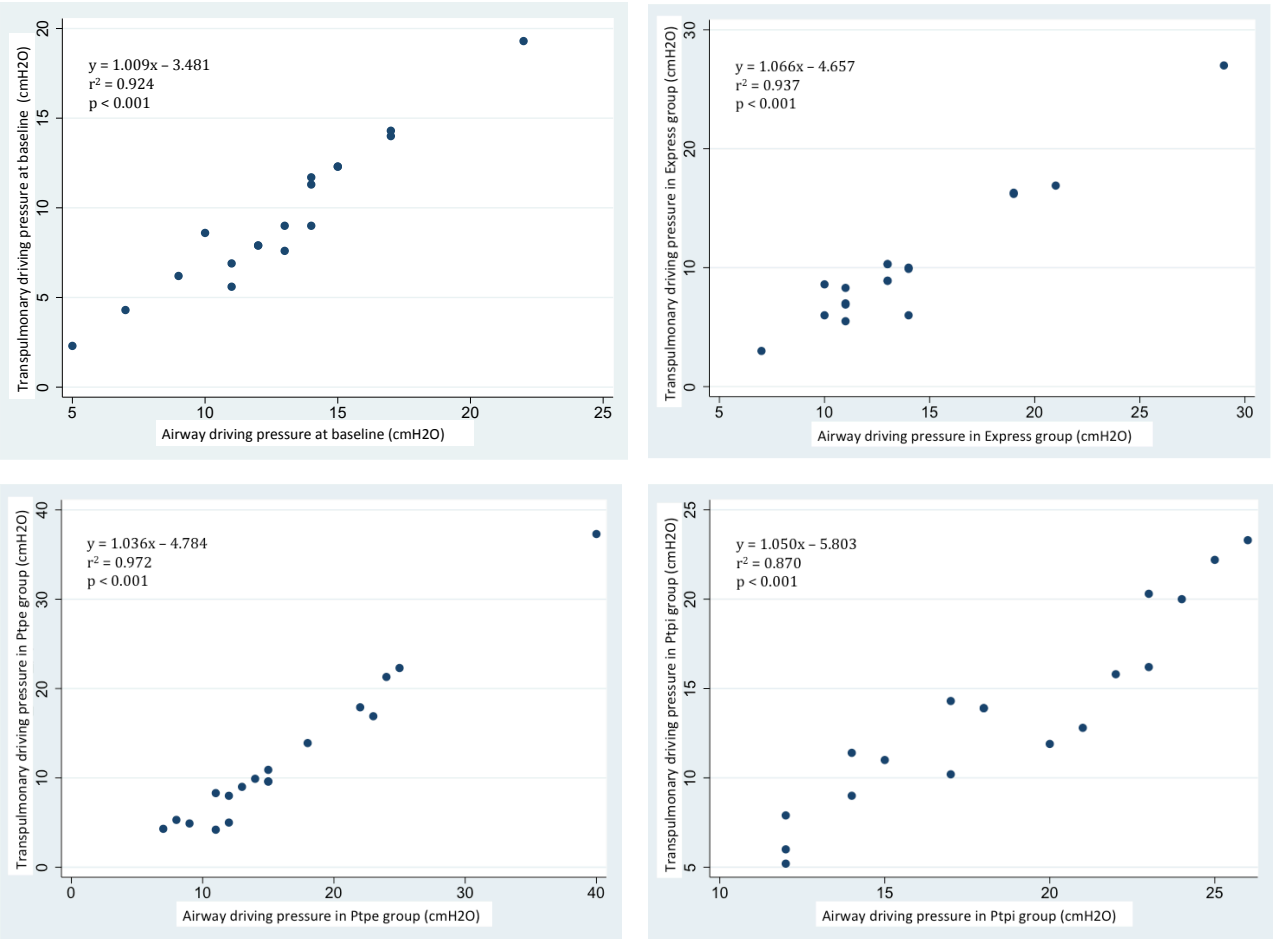

Figure 1

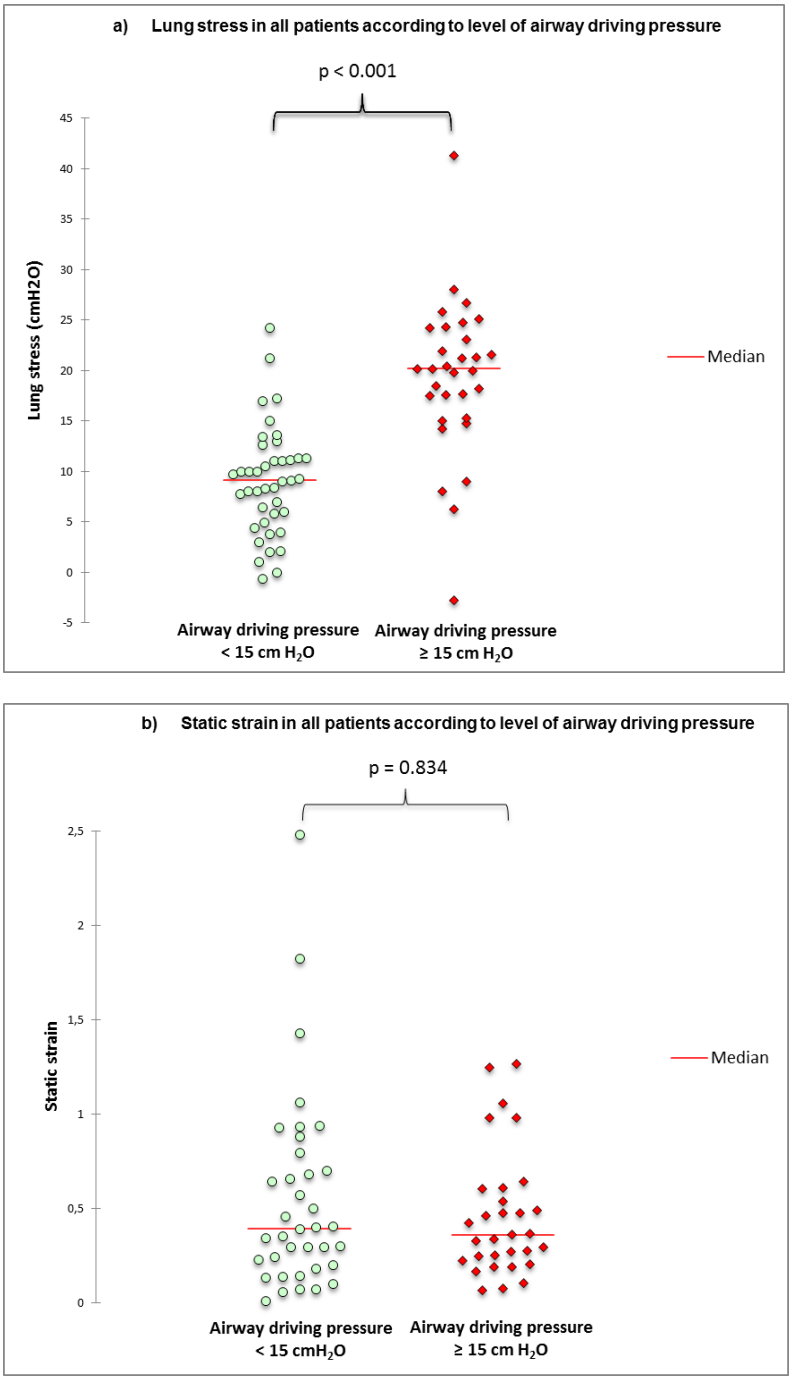
a) Lung stress in all patients according to level of airway driving pressure
p < 0.001
Lung stress (cmH2O)
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
-5
Median
Airway driving pressure < 15 cm H2O
Airway driving pressure ≥ 15 cm H2O
b) Static strain in all patients according to level of airway driving pressure
p = 0.834
Static strain
2,5
2
1,5
1
0,5
0
Median
Airway driving pressure < 15 cmH2O
Airway driving pressure ≥ 15 cm H2O

Figure 2

Tables

Table 1: Baseline group characteristics.

Characteristics	Overall population (N = 18)	Moderate ARDS (N = 6)	Severe ARDS (N=12)
Place of inclusion			
MTH Robert Picqué, N (%)	11 (61)	3 (50)	8 (67)
North Bordeaux Aquitaine Clinic, N (%)	7 (39)	3 (50)	4 (33)
Male, N (%)	13 (72)	5 (83)	8 (67)
Age (years)	72 ± 10	73 ± 10	72 ± 10
Body mass index (kg/m2)	27.9 ± 5.6	28.5 ± 6.0	27.4 ± 5.5
SAPS II score	67 ± 15	62.6 ± 10.6	69 ± 17
Etiology of ARDS, N (%)			
Pneumonia/Aspiration	15 (83)	5 (83)	10 (84)
Sepsis	2 (11)	1 (16)	1 (8)
Pancreatis	1 (6)	0 (0)	1 (8)
Organ failure at baseline, N (%)			
Hemodynamic	17 (94)	6 (100)	11 (92)
Renal	9 (50)	2 (33)	7 (58)
Hepatic	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hematologic	2 (11)	0 (0)	2 (17)
Arterial blood gas			
pH	7.32 ± 0.12	7.38 ± 0.08	7.29 ± 0.12
PaO_2 (mmHg)	68.9 ± 11.6	68.1 ± 6.7	69.3 ± 13.6
$PaCO_2$ (mmHg)	44.5 ± 10.2	35.8 ± 3.9	48.9 ± 9.7
PaO_2/FiO_2 ratio	93 ± 31	129 ± 16	75 ± 18
HCO_{3-} (mmol/L)	22.4 ± 4.0	21.0 ± 2.3	23.1 ± 4.5
Base Excess	- 3.4 ± 5.1	-3.5 ± 3.1	-3.3 ± 5.9
Lactates (mg/dl)	1.6 ±1.0	1.3 ± 0.5	1.8 ± 1.1
Hemodynamic variable			
Heart rate (beats/mn)	99 ± 28	67 ± 11	115 ± 17
Systolic blood pressure (mmHg)	127 ± 23	133 ± 22	125 ± 23
Diastolic blood pressure (mmHg)	59 ± 12	59 ± 12	59 ± 12
Mean blood pressure (mmHg)	83 ± 13	85 ± 10	82 ± 15
Respiratory mechanics			
Volume minute (L/mn)	9.6 ± 1.6	9.9 ± 1.2	9.4 ± 1.8
Tidal volume (ml/kg IBW)	6.1 ± 0.4	6.0 ± 0.2	6.1 ± 0.5
Functional residual capacity (ml)	1319 ± 626	1443 ± 408	1252 ± 727
Dynamic strain	0.37 ± 0.19	0.29 ± 0.06	0.41 ± 0.23

Data are expressed as mean ± DS or n (% of patients). MTH = Military Teaching Hospital ; SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II ; ARDS = Acute Respiratory Distress Syndrome ; N = Number of patients ; PaO_2 = Oxygen arterial blood pressure ; $PaCO_2$ = Carbon dioxide arterial blood pressure; IBW = Ideal body weight.

Table 2: Comparison of mechanics and gasometrical variables during Express, Ptpe and Ptpi protocols versus baseline.

Measurements	Baseline	Express protocol	p	Ptpe protocol	p	Ptpi protocol	p
PEEP (cmH_2O)	7.0 (5.5-7.8)	14.5 (14.0-16.0)	<0.001	17.5 (13-22.5)	<0.001	25.0 (20.5-25.8)	<0.001
End expiratory oesophageal pressure (cmH_2O)	10.2 (6.8-14.7)	14.3 (12.2-15.0)	0.107	14.3 (11.6-17.0)	0.108	17.7 (15.0-21.1)	0.010
Absolute end expiratory transpulmonary pressure (cmH_2O)	-1.8 (-6.2-0.0)	1.2 (-1.2-4.8)	0.027	3.6 (3.1-4.4)	<0.001	6.7 (3.6-8.8)	<0.001
Relative end expiratory transpulmonary pressure (cmH_2O)	5.1 (4.2-6.0)	10.0 (8.6-11.7)	<0.001	11.5 (9.2-15.3)	<0.001	16.3 (14.2-18.5)	<0.001
End inspiratory airway plateau pressure (cmH_2O)	20.0 (18.3-23.8)	28.5 (28.0-30.0)	<0.001	34.0 (26.3-41.5)	<0.001	41.5 (39.0-46.0)	<0.001
End inspiratory oesophageal pressure (cmH_2O)	13.6 (9.9-17.2)	17.7 (15.0-19.0)	0.068	17.7 (14.3-21.6)	0.032	21.8 (18.0-26.9)	0.002
Absolute lung stress (cm H_2O)	6.1 (2.5-9.1)	11.0 (9.1-14.5)	0.021	13.5 (8.7-18.1)	0.001	20.8 (17.9-23.9)	<0.001
Relative end inspiratory transpulmonary pressure (cmH_2O)	14.2 (11.9-18.9)	19.9 (17.7-22.8)	0.005	19.2 (14.7-31.4)	0.009	29.5 (25.4-32.7)	<0.001
Airway driving pressure (cmH_2O)	13.0 (11.0-14.8)	13.0 (11.0-14.0)	0.888	14.5 (11.3-21.0)	0.258	18.0 (14.3-22.8)	<0.001
Transpulmonary driving pressure (cmH_2O)	8.8 (7.1-12.2)	8.9 (6.9-10.3)	0.919	9.6 (6.0-16.2)	0.555	13.4 (10.4-16.1)	0.013
Respiratory system elastance (cmH_2O/L)	34.1 (25.0-43.9)	33.4 (29.5-41.5)	0.871	35.5 (29.6-54.7)	0.343	45.7 (40.0-53.5)	0.002
Lung elastance (cmH_2O/L)	22.7 (16.0-36.1)	24.0 (19.8-29.7)	0.800	23.4 (15.8-40.4)	0.681	32.4 (27.4-39.7)	0.030
Chest wall elastance (cmH_2O/L)	8.4 (6.5-10.8)	9.5 (7.5-11.2)	0.359	9.8 (7.9-13.3)	0.121	11.9 (8.7-16.4)	0.009
Static strain	0.14 (0.08-0.20)	0.34 (0.24-0.57)	0.001	0.47 (0.29-0.70)	<0.001	0.61 (0.46-0.98)	<0.001
Global strain	0.47 (0.33-0.70)	0.77 (0.49-0.96)	0.034	0.69 (0.56-1.17)	0.007	1.01 (0.65-1.33)	<0.001
EELV (mL)	1337 (1072-1852)	1847 (1332-2174)	0.070	2085 (1411-2828)	0.011	2353 (1334-3023)	0.011
PEEP volume (ml)	168 (139-293)	513 (314-627)	<0.001	592 (465-755)	<0.001	876 (599-1031)	<0.001
pH	7.33 (7.27-7.42)	7.29 (7.24-7.41)	0.473	7.31 (7.24-7.42)	0.598	7.30 (7.22-7.40)	0.410
PaO_2/FiO_2 (mmHg)	88.9 (75.3-112.0)	110.7 (87.3-188.0)	0.016	130.0 (103.8-180.7)	0.004	171.8 (95.9-234.5)	0.002
PaO_2 (mmHg)	72.2 (65.7-75.1)	83.5 (69.4-117.0)	0.033	103.5 (73.7-150.0)	0.001	107 (72.3-183.3)	0.009
$PaCO_2$ (mmHg)	41.4 (38.3-50.8)	43.6 (40.3-50.6)	0.645	41.2 (39.0-49.0)	0.924	43.7 (39.1-53.8)	0.502
Lactates (mmol/L)	1.3 (1.0-1.9)	1.3 (1.0-1.7)	0.840	1.4 (1.1-1.8)	0.988	1.4 (1.2-1.9)	0.727

Ptpe = Expiratory transpulmonary pressure ; Ptpi = Inspiratory transpulmonary pressure. Minute ventilation, respiratory rate and tidal volume remain constant during all protocols. Results are presented as median, first and third interquartile range (). p value were calculated between each protocol and baseline.

Table 3: Comparison of mechanics and gasometrical variables between Express, Ptpe and Ptpi protocols.

Measurements	Express protocol	Ptpe protocol	Ptpi protocol	Express vs Ptpe p	Express vs Ptpi p	Ptpe vs Ptpi p
PEEP (cmH_2O)	14.5 (14.0-16.0)	17.5 (13-22.5)	25.0 (20.5-25.8)	0.072	<0.001	0.010
End expiratory oesophageal pressure (cmH_2O)	14.3 (12.2-15.0)	14.3 (11.6-17.0)	17.7 (15.0-21.1)	0.764	0.063	0.213
Absolute end expiratory transpulmonary pressure (cmH_2O)	1.2 (-1.2-4.8)	3.6 (3.1-4.4)	6.7 (3.6-8.8)	0.168	0.002	0.008
Relative end expiratory transpulmonary pressure (cmH_2O)	10.0 (8.6-11.7)	11.5 (9.2-15.3)	16.3 (14.2-18.5)	0.203	<0.001	0.005
End inspiratory airway plateau pressure (cmH_2O)	28.5 (28.0-30.0)	34.0 (26.3-41.5)	41.5 (39.0-46.0)	0.302	<0.001	0.013
End inspiratory oesophageal pressure (cmH_2O)	17.7 (15.0-19.0)	17.7 (14.3-21.6)	21.8 (18.0-26.9)	0.699	0.029	0.167
Absolute lung stress (cm H_2O)	11.0 (9.1-14.5)	13.5 (8.7-18.1)	20.8 (17.9-23.9)	0.311	<0.001	0.017
Relative end inspiratory transpulmonary pressure (cmH_2O)	19.9 (17.7-22.8)	19.2 (14.7-31.4)	29.5 (25.4-32.7)	0.788	<0.001	0.044
Airway driving pressure (cmH_2O)	13.0 (11.0-14.0)	14.5 (11.3-21.0)	18.0 (14.3-22.8)	0.382	0.003	0.115
Transpulmonary driving pressure (cmH_2O)	8.9 (6.9-10.3)	9.6 (6.0-16.2)	13.4 (10.4-16.1)	0.761	0.041	0.149
Respiratory system elastance (cmH_2O/L)	33.4 (29.5-41.5)	35.5 (29.6-54.7)	45.7 (40.0-53.5)	0.537	0.006	0.109
Lung elastance (cmH_2O/L)	24.0 (19.8-29.7)	23.4 (15.8-40.4)	32.4 (27.4-39.7)	0.888	0.045	0.128
Chest wall elastance (cmH_2O/L)	9.5 (7.5-11.2)	9.8 (7.9-13.3)	11.9 (8.7-16.4)	0.291	0.041	0.320
Static strain	0.34 (0.24-0.57)	0.47 (0.29-0.70)	0.61 (0.46-0.98)	0.259	0.014	0.193
Global strain	0.77 (0.49-0.96)	0.69 (0.56-1.17)	1.01 (0.65-1.33)	0.496	0.062	0.375
EELV (mL)	1847 (1332-2174)	2085 (1411-2828)	2353 (1334-3023)	0.481	0.378	0.816
PEEP volume (ml)	513 (314-627)	592 (465-755)	876 (599-1031)	0.252	0.001	0.014
pH	7.29 (7.24-7.41)	7.31 (7.24-7.42)	7.30 (7.22-7.40)	0.889	0.822	0.634
PaO_2/FiO_2 (mmHg)	110.7 (87.3-188.0)	130.0 (103.8-180.7)	171.8 (95.9-234.5)	0.437	0.183	0.565
PaO_2 (mmHg)	83.5 (69.4-117.0)	103.5 (73.7-150.0)	107 (72.3-183.3)	0.402	0.438	0.776
$PaCO_2$ (mmHg)	43.6 (40.3-50.6)	41.2 (39.0-49.0)	43.7 (39.1-53.8)	0.542	0.819	0.568
Lactates (mmol/L)	1.3 (1.0-1.7)	1.4 (1.1-1.8)	1.4 (1.2-1.9)	0.868	0.641	0.777

Ptpe = Expiratory transpulmonary pressure ; Ptpi = Inspiratory transpulmonary pressure. Minute ventilation, respiratory rate and tidal volume remain constant during all protocols. Results are presented as median, first and third interquartile range ().

Additional files

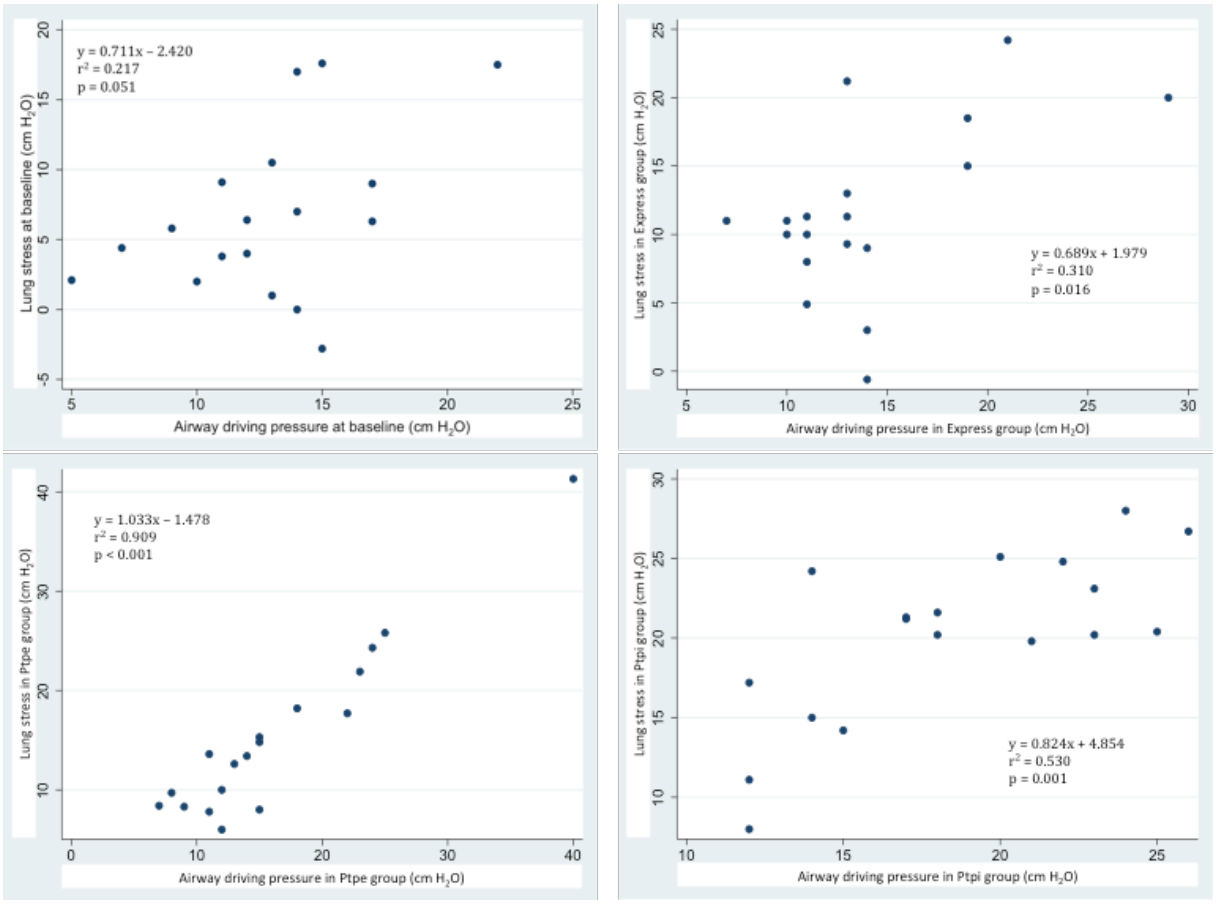

Figure 1 : Linear regression between lung stress and airway driving pressure (cm H_2O) in all protocols.

Protocols used are baseline (PEEP at 5-8 cmH_2O), Express (PEEP to obtain an inspiratory airway pressure of 28-30 cmH_2O), Ptpe (PEEP to obtain an absolute expiratory transpulmonary pressure of 0-5 cmH_2O) and Ptpi (PEEP to obtain an absolute inspiratory transpulmonary pressure of 25 cmH_2O). Ptpe = expiratory transpulmonary pressure; Ptpi = inspiratory transpulmonary pressure.

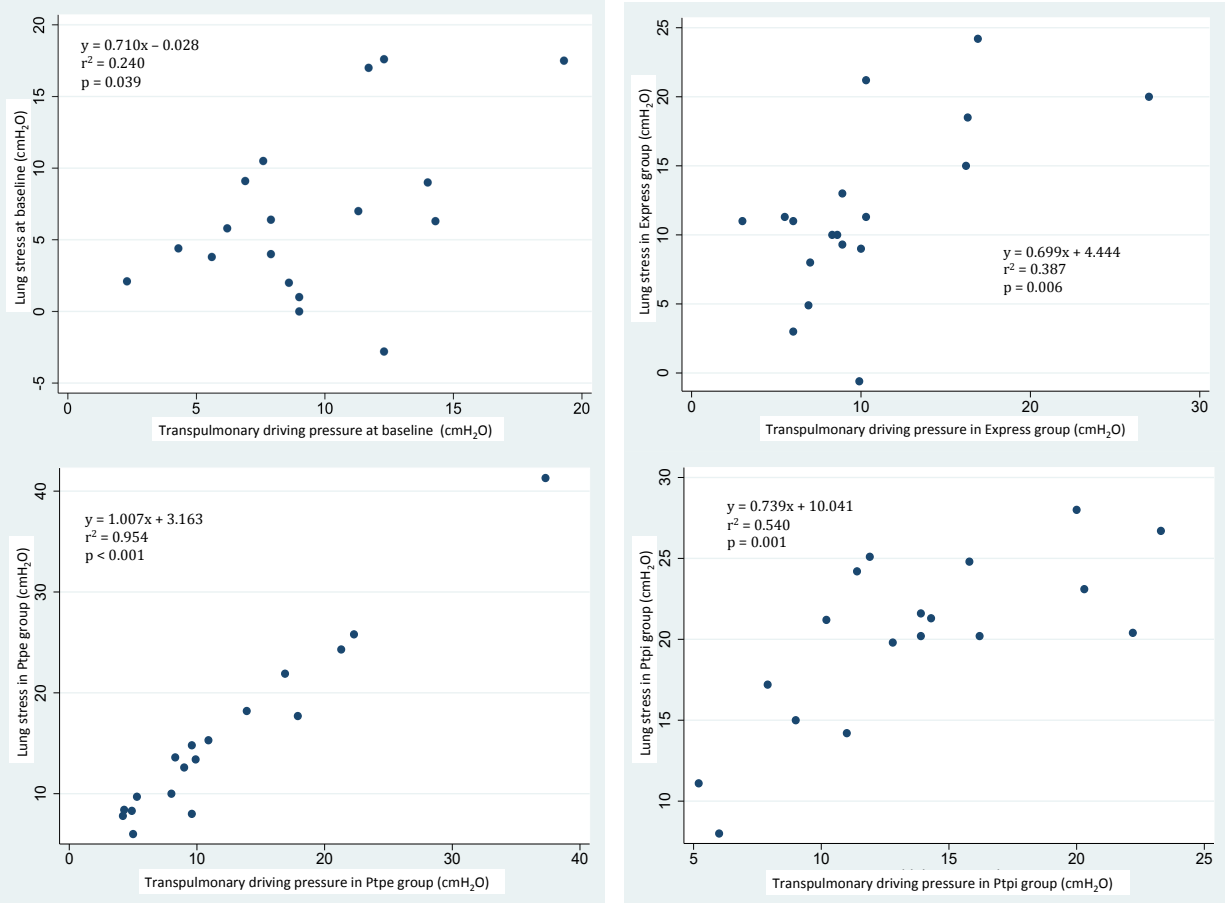

Figure 2 : Linear regression between lung stress and transpulmonary driving pressure (cmH_2O) in all protocols.

Protocols used are baseline (PEEP at 5-8 cmH_2O), Express (PEEP to obtain an inspiratory airway pressure of 28-30 cmH_2O), Ptpe (PEEP to obtain an absolute expiratory transpulmonary pressure of 0-5 cmH_2O) and Ptpi (PEEP to obtain an absolute inspiratory transpulmonary pressure of 25 cmH_2O). Ptpe = expiratory transpulmonary pressure; Ptpi = inspiratory transpulmonary pressure.

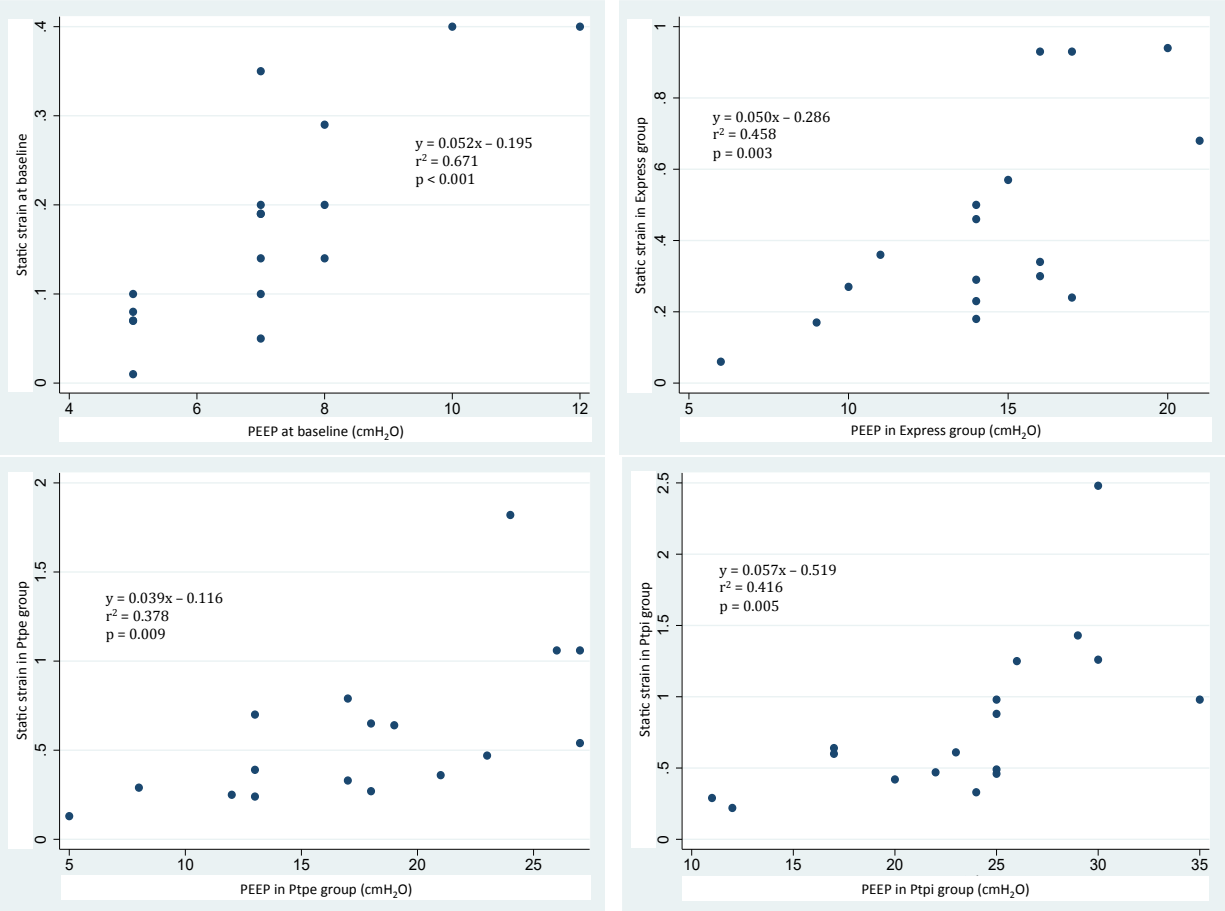

Figure 3 : Linear regression between lung stress and positive end expiratory pressure (PEEP) (cm H_2O) in all protocols.

Protocols used are baseline (PEEP at 5-8 cmH_2O), Express (PEEP to obtain an inspiratory airway pressure of 28-30 cmH_2O), Ptpe (PEEP to obtain an absolute expiratory transpulmonary pressure of 0-5 cmH_2O) and Ptpi (PEEP to obtain an absolute inspiratory transpulmonary pressure of 25 cmH_2O). Ptpe = expiratory transpulmonary pressure; Ptpi = inspiratory transpulmonary pressure.

Discussion des résultats

Cette étude compare différents paramètres de mécanique ventilatoire lors de 3 protocoles de titration de la PEEP au lit du malade en SDRA modéré à sévère grâce à l'utilisation du monitorage de la pression oesophagienne et du volume pulmonaire de fin d'expiration (EELV).

Les protocoles étudiés sont nommés :

- groupe Express (PEEP pour pression des voies aériennes à 28 cm H_2O)
- groupe Ptpe (PEEP pour pression transpulmonaire expiratoire entre 0 et 5 cm H_2O)
- groupe Ptpi (PEEP pour pression transpulmonaire inspiratoire à 25 cm H_2O).

Les résultats principaux mis en évidence dans ce travail sont:

- une forte corrélation entre « driving pressure » des voies aériennes et transpulmonaires
- une augmentation du stress pulmonaire lors de l'augmentation de la « driving pressure » des voies aériennes
- une augmentation des valeurs de pressions transpulmonaires relatives comparées aux valeurs de pressions transpulmonaires absolues
- un strain statique non significativement modifié que la « driving pressure » des voies aériennes soit basse ou élevée
- une élévation des « driving pressures » des voies aériennes et transpulmonaires, du stress pulmonaire, du strain statique et des complications dans le protocole de titration de PEEP basé sur la pression transpulmonaire inspiratoire.

« Driving pressure » des voies aériennes et « driving pressure » transpulmonaire

Dans notre étude, les « driving pressures » des voies aériennes et transpulmonaires médianes sont respectivement inférieures à 15 cm H_2O et 11.7 cm H_2O dans les groupes de base, Express et Ptpe. Ces niveaux de pressions sont utilisés en référence à l'étude d'Amato *et al* qui montre que la « driving pressure » des voies aériennes est un des facteurs principaux du devenir des patients [22] avec une augmentation de la mortalité lorsque celle-ci dépasse 15 cm H_2O. Une association similaire est observée, dans des études sur les curares ou le décubitus ventral, avec une augmentation de la mortalité de 5% pour une augmentation de 1 cm H_2O de la « driving pressure » des voies aériennes [64]. Dans les études utilisant le monitorage de la pression oesophagienne, le niveau de « driving

pressure » transpulmonaire correspondant est de 11.7 cm H_2O [65]. La mortalité à 28 jours diminue lorsque la « driving pressure » transpulmonaire baisse à 24h [66].

On met en évidence une très forte corrélation entre la « driving pressure » des voies aériennes et la « driving pressure » transpulmonaire dans les 4 groupes. Ces résultats sont même supérieurs à ceux retrouvés par Chiumello *et al* qui retrouvent des coefficients de corrélation à 0.737 et 0.656 selon les niveaux de PEEP [65]. Du fait de ces très fortes corrélations, l'utilisation de la « driving pressure » transpulmonaire pourrait être remise en question. Plus que la corrélation, c'est la différence entre ces deux mesures qui est importante (celle-ci variait entre 3.5 cm H_2O et 5.8 cm H_2O car les élastances thoraciques étaient modérément altérées chez nos patients). Il serait donc nécessaire de réaliser des études séparant les patients avec une élastance de la paroi thoracique élevée de ceux ayant une élastance de la paroi thoracique faible. En effet, les corrélations entre « driving pressures » des voies aériennes et transpulmonaire et leurs valeurs pourraient varier entre ces 2 groupes et mettre en évidence un intérêt de la mesure de la pression oesophagienne chez les patients à haute élastance thoracique. Ce type d'analyse n'est pas réalisé dans cette étude, du fait du faible nombre de patients inclus, qui rend l'interprétation d'analyses en sous groupes difficile.

Stress pulmonaire

Le stress pulmonaire est significativement plus élevé dans les 3 groupes par rapport au groupe de base ainsi que dans le groupe Ptpi par rapport aux autres groupes (stress pulmonaire médian variant de 6.1 cm H_2O dans le groupe de base à 20.8 cm H_2O dans le groupe Ptpi). On retrouve des résultats similaires concernant la PEEP avec une PEEP médiane respectivement de 7 et 25 cm H_2O dans les groupes de base et Ptpi. Ces résultats sont concordants avec ceux de Chiumello *et al* avec une augmentation significative du stress pulmonaire qui passe en moyenne de 11.8 cm H_2O à 19.3 cm H_2O lors d'une augmentation de PEEP de 5 cmH_2O à 15 cm H_2O [63].

Pour la plupart des patients, le stress pulmonaire absolu est inférieur à 25 cm H_2O, seuil communément admis comme à risque d'augmentation des barotraumatismes [53]. Ce seuil reste toutefois à confirmer par des études physiologiques de grande ampleur. En effet, ce niveau de stress pulmonaire absolu correspond à un très haut niveau de stress pulmonaire relatif (entre 14.2 cm H_2O et 29.5 cm H_2O dans cette étude). Cette différence importante entre pression transpulmonaire absolue et relative peut être liée à l'absence de prise en compte de la variabilité de la pression pleurale à travers le poumon. En effet, dans

un SDRA focal par exemple, si le poumon est très condensé au niveau des bases et correctement aéré au niveau des sommets, on pourrait observer une pression pleurale variable. C'est probablement la raison pour laquelle on observe un stress pulmonaire négatif chez un des patients durant le protocole de base et le protocole Express, par élévation de la pression oesophagienne dans les régions pulmonaires dépendantes où est positionné le ballonnet oesophagien. Le concept de pression transpulmonaire relative pourrait donc avoir son intérêt dans les atteintes pulmonaires différenciées. Etant donné qu'il prend en compte le rapport des élastances pulmonaires et du système respiratoire, il permet une évaluation plus globale du poumon et non le recueil d'une valeur à un endroit précis. Il n'est donc jamais négatif et les valeurs de pressions transpulmonaires relatives observées sont plus élevées que les valeurs de pressions transpulmonaires absolues. Elles dépassent d'ailleurs les cut-off habituels dans le protocole Ptpi.

En pratique clinique, la mesure du stress pulmonaire absolu est cependant plus aisée car des calculs d'élastances sont nécessaires afin de suivre le stress pulmonaire relatif. Il s'agit probablement d'une des raisons pour lesquelles la plupart des études cliniques utilisent le concept de pression transpulmonaire absolue pour la titration de la PEEP au lit du malade.

D'autre part le risque de VILI avec ce niveau de stress pulmonaire pourrait varier avec les valeurs de stress statique (qui équivaut à la pression transpulmonaire expiratoire) et dynamique (qui équivaut à la driving pressure transpulmonaire). Un même stress dynamique pourrait avoir différents effets en fonction de la valeur de stress statique.

Strain pulmonaire

Afin de calculer le strain pulmonaire, une mesure de CRF est nécessaire. Sur les 3 techniques habituellement utilisées (scannographique, dilution à l'hélium ou à l'azote) [59], nous avons choisi la technique de dilution à l'azote car celle ci est réalisable au lit du malade de manière aisée grâce au respirateur utilisé, sans déconnexion du patient du respirateur ni transport intra-hospitalier.

De nombreuses études animales comparent les différentes composantes du strain pulmonaire (statique ou dynamique) cherchant à déterminer laquelle est prépondérante dans la production de VILI et à quel seuil [67–69]. En revanche, les quelques travaux chez des patients étudient en priorité le strain global [63, 70].

Concernant le strain dynamique, un seuil de 0.27 est montré comme augmentant le risque de biotraumatisme avec un accroissement de la réponse pro-inflammatoire (élévation

des taux d'interleukine 6 et 8 dans des lavages broncho-alvéolaires) [71]. Nous n'étudions pas le strain dynamique car celui-ci est identique quelque soit le protocole du fait d'une absence de modification du volume courant et de la CRF.

Actuellement, il n'existe pas de seuil de strain statique validé comme étant responsable de VILI. Chez des patients opérés de pontage aorto-coronarien ayant des rapports PaO_2/FiO_2 inférieurs à 300 mmHg, le strain statique moyen varie de 0 lorsque la PEEP est nulle à 2.6 avec une PEEP à 15 cm H_2O [62]. Le strain statique médian est largement inférieur dans notre étude avec des variations ente 0.14 à l'inclusion à 0.61 dans le groupe Ptpi. Un seul patient a un strain statique supérieur à 2. La formule utilisée peut en partie expliquer cette différence. En effet la CRF est évaluée à l'inclusion par la formule (EELV – (Volume obtenu lors de la manœuvre à PEEP 0 - V_T)) et non par la mesure de CRF à une PEEP de 0 cm H_2O. Ce choix a été fait du fait de la gravité des patients rendant les mesures de CRF à 0 cm H_2O de PEEP difficiles du fait de la durée nécessaire à la technique de dilution à l'azote. Nous avons donc uniquement regardé le premier volume expiré obtenu lors d'une mise à 0 cm H_2O de la PEEP (appelé V_{ZEEP}). Nous avons également considéré que la CRF évaluée à l'inclusion serait celle utilisée pour le calcul du strain dans tous les protocoles. Dans d'autres études, la CRF est mesurée après chaque protocole mais chez des patients moins hypoxiques (rapport PaO_2/FiO_2 moyen entre 126 et 443 mmHg) [63].
D'autre part, Blankman *et al* montrent que le strain statique est inférieur lorsqu'il est calculé avec l'EELV et non avec la CRF. Il varie ainsi entre 0 et 0.6 avec l'EELV et entre 0 et 1.8 avec la CRF à 0 et 15 cm H_2O de PEEP chez les patients opérés de pontage aorto-coronarien quelque soit le niveau d'oxygénation [62].

Nous observons une élévation du strain statique ainsi que de la PEEP dans tous les groupes par rapport au groupe d'inclusion ainsi que dans le groupe Ptpi par rapport au groupe Express. Ceci est concordant avec de précédentes études montrant un accroissement du strain statique de 0.27 à 0.70 quand la PEEP augmente de 5 cm H_2O à 15 cm H_2O [72]. Nous remarquons également une corrélation significative entre strain statique et PEEP dans tous les groupes.

Relation entre driving pressure et stress pulmonaire

Une corrélation est retrouvée entre stress pulmonaire et driving pressure des voies aériennes dans les protocoles Express, Ptpe et Ptpi mais pas dans le groupe de base.

En effet à l'inclusion, le seuil de significativité est proche (p = 0.051) mais non atteint, probablement par manque de puissance de l'étude.
Nous mettons également en évidence une augmentation significative du stress pulmonaire lorsque la driving pressure des voies aériennes dépasse 15 cm H_2O. Faire baisser la driving pressure des voies aériennes pourrait devenir une cible pour diminuer le stress pulmonaire et ainsi les VILI.

Du fait de la prise en compte de l'élastance de la paroi thoracique, la corrélation entre stress pulmonaire et driving pressure transpulmonaire est légèrement meilleure. La très forte corrélation dans le groupe Ptpe est expliquée par la formule de la driving pressure transpulmonaire (= stress pulmonaire - Ptpe) car la PEEP est réglée pour obtenir une Ptpe identique chez tous les patients.
Chiumello *et al* montrent qu'une driving pressure transpulmonaire dépassant 11.7 cm H_2O prédit un stress pulmonaire supérieur à 24 cm H_2O avec une sensibilité de 0.97 et une spécificité de 0.89 [65]. Dans notre étude, le stress pulmonaire médian est inférieur à 24 cm H_2O dans tous les groupes alors que la driving pressure transpulmonaire médiane est supérieure de 1.7 cm H_2O dans le groupe Ptpi par rapport au seuil de 11.7 cm H_2O défini précédemment. Ce seuil doit probablement être confirmé par d'autres études chez des patients ayant différentes sévérités de SDRA.

Relation entre driving pressure et strain pulmonaire

Nous observons une augmentation significative du strain statique dans le groupe Ptpi. Il s'agit du groupe où la driving pressure des voies aériennes médiane est la plus élevée (supérieure à 15 cm H_2O). En revanche, il n'y a pas de différence statistiquement significative en terme de strain statique lorsque l'on compare les patients ayant une driving pressure des voies aériennes supérieure ou inférieure à 15 cm H_2O. Le monitorage de la driving pressure des voies aériennes semble donc être un marqueur inadapté pour suivre le strain statique.

Gravité des patients et complications

Les patients de notre cohorte sont sévèrement malades avec un score SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II) médian de 67. Leur hypoxémie est profonde avec un rapport PaO_2/FiO_2 à 93 ± 31, inférieur à la plupart des études antérieures (147 ± 56 dans

l'étude de Talmor *et al* [52], 144 ± 58 dans l'étude Express [19], 151 ± 67 dans le groupe PEEP élevée du protocole ARDSnet [17]. Deux tiers des patients sont en SDRA sévères.
Dans cette étude, le groupe Ptpi semble potentiellement délétère car il est à l'origine d'une élévation du stress pulmonaire, du strain statique ainsi que des driving pressures des voies aériennes et transpulmonaires. Cela peut être lié à la gravité des patients de l'étude de Grasso *et al* qui souffrent de SDRA sévères avec des rapport PaO_2/FiO_2 moyens à 65 ± 5 mmHg [53]. D'autres part les patients de cette étude sont obèses avec des élastances thoraciques très élevés (17.2 cm H_2O/L chez ceux qui bénéficieront du protocole Ptpi dans l'étude de Grasso *et al* contre 11.9 cm H_2O/L dans le groupe Ptpi de notre étude).
Grâce à l'amélioration significative de l'oxygénation chez la plupart des patients, un seul patient a nécessité du décubitus ventral après l'étude malgré un rapport PaO_2/FiO_2 inférieur à 150 mmHg à l'inclusion chez tous les patients [31].

La mesure de la pression oesophagienne conduit à dépasser fortement les niveaux de pressions des voies aériennes communément admis comme adéquats. Théoriquement ces niveaux de pressions n'engendrent pas de VILI car la pression transpulmonaire est contrôlée. Nous avons tout de même diagnostiqué un épisode de pneumothorax qui peut aussi être lié à une ponction veineuse sous clavière réalisée pour la pose d'une voie veineuse centrale.
L'objectif de pression transpulmonaire inspiratoire fixé n'est pas atteint dans le protocole Ptpi. Dans certains cas, nous remarquions une légère décroissance de la pression de plateau entre le réglage initial et le recueil des données 20 minutes après, correspondant à l'effet du recrutement alvéolaire. Chez de nombreux patients, on note une altération hémodynamique avec l'élévation de la PEEP rendant impossible l'augmentation de la PEEP pour l'obtention d'une pression transpulmonaire inspiratoire à 25 cm H_2O. Une échographie transthoracique est réalisée chez tous les patients à l'inclusion et n'a jamais mis en évidence de défaillance cardiaque droite avec septum paradoxal. En cas d'hypotension artérielle, une nouvelle échographie transthoracique est effectuée. Dans la plupart des cas celle-ci est non contributive du fait de la dégradation de la fenêtre échographique avec l'augmentation des niveaux de PEEP, même en vue sous costale. Une échographie transoesophagienne, potentiellement plus informatrice à hauts niveaux de PEEP, ne peut être exécutée du fait de la présence du ballonnet oesophagien. L'altération hémodynamique rend donc le protocole Ptpi difficilement utilisable en pratique clinique.

Limites de l'étude

Cette étude physiologique inclue un faible nombre de patients. Les résultats sont donc à prendre avec précautions et de nouvelles études de plus larges effectifs doivent être réalisées. Ce protocole était réalisable mais nécessitait une personne extérieure à la prise en charge du patient pour le recueil des données du fait du temps nécessaire à celui-ci. En effet, le patient était le plus souvent inclus dans les premières heures suivant son arrivée (après au minimum une heure de ventilation protectrice bien menée pour éliminer les hypoxémies liées à une prise en charge ventilatoire inadaptée) ce qui correspond à une période riche en temps médical.

Comme toutes les études utilisant différents monitorages, il est toujours important de se questionner sur la fiabilité des mesures.

De multiples facteurs peuvent rendre la mesure de la pression oesophagienne erronée.
Nous avons tenté de les limiter en :

- vérifiant la position du ballonnet par le test d'occlusion lors d'un plateau expiratoire ainsi que par la réalisation d'une radiographie thoracique car la sonde utilisée dispose de marqueurs radio-opaques.
- contrôlant le volume de gonflage du ballonnet oesophagien avant chaque mesure. En revanche le volume utilisé a été de 4 ml (correspondant au volume préconisé par la fabricant) et non le volume optimal de 3.5 ml évalué par Mojoli *et al* [48].
- positionnant tous les patients à 30° du fait de la modification de la compression oesophagienne par le médiastin en fonction de la position du patient [47].

Il en est de même pour la mesure de l'EELV. Afin de diminuer le risque d'erreur ce volume est moyenné sur 2 mesures lors de l'augmentation et de la baisse de la FiO_2. Il est à noter que chez certains patients, surtout à haut niveau de PEEP, cette mesure est difficile à réaliser avec nécessité de plusieurs essais pour obtenir un volume mesuré. D'autre part, il est également nécessaire que le patient soit dans un état stable au moment de la mesure.
Durant toute la durée du protocole, le patient n'est pas mobilisé ou aspiré pour éviter un dérecrutement pouvant fausser les mesures.

Pour revenir à un niveau de base entre les protocoles, nous réalisons une manœuvre ZEEP c'est à dire un passage à une PEEP nulle. Ce choix est discutable car entraînant un dérecrutement avec retour à des conditions défavorables. Une manœuvre de recrutement aurait pu être utilisée à la place.

Du fait du faible nombre de patients et du concept de cette étude, l'objectif n'est pas d'étudier la mortalité. De même, il nous est impossible de déterminer quel est le meilleur protocole de titration de la PEEP. Pour cela il est nécessaire de construire des essais contrôlés randomisés comparant les différentes techniques.

Conclusion

Chez des patients atteints de SDRA modérés à sévères, l'étude de la mécanique ventilatoire, du stress et du strain pulmonaire permet de mieux apprécier les éléments pourvoyeurs de VILI. Les trois protocoles de titration de la PEEP montre des résultats différents en terme de mécanique respiratoire et d'échanges gazeux. Le stress pulmonaire le strain statique et la driving pressure sont plus élevés dans le protocole dont le but est l'obtention d'une pression transpulmonaire inspiratoire à 25 cm H_2O. Ce protocole était également associé à un nombre plus élevé de complications. Selon nous, il ne semble donc pas judicieux de l'utiliser en pratique clinique.

De plus la différence entre pressions transpulmonaires absolues et relatives pourrait conduire à une diminution des cibles de pressions transpulmonaires inspiratoires.

Le stress pulmonaire semble plus élevé lorsque la driving pressure des voies aériennes est excessive. Les mesures de la pression oesophagienne et de l'EELV pourraient être utiles chez des patients sélectionnés mais de nouvelles études sont nécessaires pour préciser les critères d'optimisation des réglages de la ventilation mécanique.

D'autres études permettront de préciser quel protocole serait le plus apte à limiter les facteurs de risques de VILI et apporter un réel bénéfice clinique dans le SDRA.

Bibliographie

1. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al (2016) Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. JAMA 315:788. doi: 10.1001/jama.2016.0291

2. Bertolini G, Lewandowski K, Bion J, et al (2004) Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Intensive Care Med 30:51–61. doi: 10.1007/s00134-003-2022-6

3. Rubenfeld GD (2007) Epidemiology and Outcomes of Acute Lung Injury. CHEST J 131:554. doi: 10.1378/chest.06-1976

4. Ware LB, Matthay MA (2000) The Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med 342:1334–1349. doi: 10.1056/NEJM200005043421806

5. Walkey A, Summer, Ho, Alkana (2012) Acute respiratory distress syndrome: epidemiology and management approaches. Clin Epidemiol 159. doi: 10.2147/CLEP.S28800

6. ARDS Definition Task Force (2012) Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. JAMA. doi: 10.1001/jama.2012.5669

7. Richard JC, Girault C, Leteurtre S, et al (2005) Prise en charge ventilatoire du syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte et de l'enfant (nouveau-né exclu) - Recommandations d'Experts de la Société de Réanimation de Langue Française. 313–322.

8. Gattinoni L, Pesenti A (2005) The concept of "baby lung". Intensive Care Med 31:776–784. doi: 10.1007/s00134-005-2627-z

9. Gattinoni L, Marini JJ, Pesenti A, et al (2016) The "baby lung" became an adult. Intensive Care Med. doi: 10.1007/s00134-015-4200-8

10. Miller MP, Sagy M (2008) Pressure Characteristics of Mechanical Ventilation and Incidence of Pneumothorax Before and After the Implementation of Protective Lung Strategies in the Management of Pediatric Patients With Severe ARDS. Chest 134:969–973. doi: 10.1378/chest.08-0743

11. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, et al (1998) Effect of a Protective-Ventilation Strategy on Mortality in the Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med 338:347–354. doi: 10.1056/NEJM199802053380602

12. Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000) Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and

the Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med 342:1301–1308. doi: 10.1056/NEJM200005043421801

13. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, et al (2012) Association Between Use of Lung-Protective Ventilation With Lower Tidal Volumes and Clinical Outcomes Among Patients Without Acute Respiratory Distress Syndrome: A Meta-analysis. JAMA 308:1651. doi: 10.1001/jama.2012.13730

14. Petrucci N, De Feo C (2013) Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. doi: 10.1002/14651858.CD003844.pub4.

15. Slutsky AS, Ranieri VM (2013) Ventilator-Induced Lung Injury. N Engl J Med 369:2126–2136. doi: 10.1056/NEJMra1208707

16. Jardin F, Vieillard-Baron A (2007) Is there a safe plateau pressure in ARDS? The right heart only knows. Intensive Care Med 33:444–447. doi: 10.1007/s00134-007-0552-z

17. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al (2004) Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 351:327–336. doi: 10.1056/NEJMoa032193

18. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al (2008) 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 299:637. doi: 10.1001/jama.299.6.637

19. Mercat A, Richard J-CM, Vielle B, et al (2008) Positive End-Expiratory Pressure Setting in Adults With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. JAMA 299:646. doi: 10.1001/jama.299.6.646

20. Briel M, Meade M, Mercat A, et al (2010) Higher vs Lower Positive End-Expiratory Pressure in Patients With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 303:865. doi: 10.1001/jama.2010.218

21. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al (2017) An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med 195:1253–1263. doi: 10.1164/rccm.201703-0548ST

22. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, et al (2015) Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med 372:747–755. doi: 10.1056/NEJMsa1410639

23. Chiumello D, Algieri I, Grasso S, et al (2016) Recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome and during general anesthesia. Minerva Anestesiol 82:210–220.

24. Arnal J-M, Paquet J, Wysocki M, et al (2011) Optimal duration of a sustained inflation recruitment maneuver in ARDS patients. Intensive Care Med 37:1588–1594. doi: 10.1007/s00134-011-2323-0

25. Suzumura EA, Figueiró M, Normilio-Silva K, et al (2014) Effects of alveolar recruitment maneuvers on clinical outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med 40:1227–1240. doi: 10.1007/s00134-014-3413-6

26. Neto A, Pereira VG, Espósito D, et al (2012) Neuromuscular blocking agents in patients with acute respiratory distress syndrome: a summary of the current evidence from three randomized controlled trials. Ann Intensive Care 2:33. doi: 10.1186/2110-5820-2-33

27. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, et al (2013) Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Care 17:R43. doi: 10.1186/cc12557

28. Gainnier M, Roch A, Forel J-M, et al (2004) Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 32:113–119. doi: 10.1097/01.CCM.0000104114.72614.BC

29. Forel J-M, Roch A, Marin V, et al (2006) Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 34:2749–2757. doi: 10.1097/01.CCM.0000239435.87433.0D

30. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, et al (2010) Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med 363:1107–1116. doi: 10.1056/NEJMoa1005372

31. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, et al (2013) Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med 368:2159–2168. doi: 10.1056/NEJMoa1214103

32. Sud S, Friedrich JO, Adhikari NKJ, et al (2014) Effect of prone positioning

during mechanical ventilation on mortality among patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Can Med Assoc J 186:E381–E390. doi: 10.1503/cmaj.140081

33. Guerin C, Baboi L, Richard JC (2014) Mechanisms of the effects of prone positioning in acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med 40:1634–1642. doi: 10.1007/s00134-014-3500-8

34. Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, et al (2002) Pulmonary Dead-Space Fraction as a Risk Factor for Death in the Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med 346:1281–1286. doi: 10.1056/NEJMoa012835

35. Raurich JM, Vilar M, Colomar A, et al (2010) Prognostic value of the pulmonary dead-space fraction during the early and intermediate phases of acute respiratory distress syndrome. Respir Care 55:282–287.

36. Cornejo RA, Díaz JC, Tobar EA, et al (2013) Effects of Prone Positioning on Lung Protection in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med 188:440–448. doi: 10.1164/rccm.201207-1279OC

37. Pelosi P, Bottino N, Chiumello D, et al (2003) Sigh in Supine and Prone Position during Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med 167:521–527. doi: 10.1164/rccm.200203-198OC

38. Galiatsou E, Kostanti E, Svarna E, et al (2006) Prone Position Augments Recruitment and Prevents Alveolar Overinflation in Acute Lung Injury. Am J Respir Crit Care Med 174:187–197. doi: 10.1164/rccm.200506-899OC

39. Papazian L, Gainnier M, Marin V, et al (2005) Comparison of prone positioning and high-frequency oscillatory ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 33:2162–2171. doi: 10.1097/01.ccm.0000181298.05474.2b

40. Vieillard-Baron A, Charron C, Caille V, et al (2007) Prone Positioning Unloads the Right Ventricle in Severe ARDS. Chest 132:1440–1446. doi: 10.1378/chest.07-1013

41. Repessé X, Charron C, Vieillard-Baron A (2015) Acute Cor Pulmonale in ARDS. Chest 147:259–265. doi: 10.1378/chest.14-0877

42. Benditt JO (2005) Esophageal and Gastric Pressure Measurements. Respir Care 50:68–77.

43. Milic-Emili J, Mead J, Turner JM (1964) Topography of esophageal pressure as a function of posture in man. J Appl Physiol 19:212–216.

44. Chiumello D, Consonni D, Coppola S, et al (2016) The occlusion tests and

end-expiratory esophageal pressure: measurements and comparison in controlled and assisted ventilation. Ann Intensive Care. doi: 10.1186/s13613-016-0112-1

45. Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F, et al (2014) The Application of Esophageal Pressure Measurement in Patients with Respiratory Failure. Am J Respir Crit Care Med 189:520–531. doi: 10.1164/rccm.201312-2193CI

46. Knowles JH, Hong SK, Rahn H (1959) Possible errors using esophageal balloon in determination of pressure-volume characteristics of the lung and thoracic cage. J Appl Physiol 14:525–530.

47. Washko GR, O'Donnell CR, Loring SH (2006) Volume-related and volume-independent effects of posture on esophageal and transpulmonary pressures in healthy subjects. J Appl Physiol Bethesda Md 1985 100:753–758. doi: 10.1152/japplphysiol.00697.2005

48. Mojoli F, Iotti GA, Torriglia F, et al (2016) In vivo calibration of esophageal pressure in the mechanically ventilated patient makes measurements reliable. Crit Care. doi: 10.1186/s13054-016-1278-5

49. Mojoli F, Chiumello D, Pozzi M, et al (2015) Esophageal pressure measurements under different conditions of intrathoracic pressure. An in vitro study of second generation balloon catheters. Minerva Anestesiol 81:855–864.

50. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, et al (1998) Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Pulmonary and Extrapulmonary Disease: Different Syndromes? Am J Respir Crit Care Med 158:3–11. doi: 10.1164/ajrccm.158.1.9708031

51. Gattinoni L, Chiumello D, Carlesso E, Valenza F (2004) Bench-to-bedside review: Chest wall elastance in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome patients. Crit Care 8:350–355. doi: 10.1186/cc2854

52. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, et al (2008) Mechanical Ventilation Guided by Esophageal Pressure in Acute Lung Injury. N Engl J Med 359:2095–2104. doi: 10.1056/NEJMoa0708638

53. Grasso S, Terragni P, Birocco A, et al (2012) ECMO criteria for influenza A (H1N1)-associated ARDS: role of transpulmonary pressure. Intensive Care Med 38:395–403. doi: 10.1007/s00134-012-2490-7

54. Sarge T, Loring SH, Yitsak-Sade M, et al (2014) Raising positive end-expiratory pressures in ARDS to achieve a positive transpulmonary pressure does not cause hemodynamic compromise. Intensive Care Med 40:126–128. doi:

10.1007/s00134-013-3127-1
55. West JB, Nadeau M (2003) La physiologie respiratoire. Maloine ; Edisem, Paris; [St-Hyacinthe (Québec)]
56. Heinze H, Eichler W (2009) Measurements of functional residual capacity during intensive care treatment: the technical aspects and its possible clinical applications. Acta Anaesthesiol Scand 53:1121–1130. doi: 10.1111/j.1399-6576.2009.02076.x
57. Di Marco F, Rota Sperti L, Milan B, et al (2007) 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 33:2109–2115. doi: 10.1007/s00134-007-0833-6
58. Olegard C, Sondergaard S, Houltz E, et al (2005) 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 101:206–212. doi: 10.1213/01.ANE.0000165823.90368.55
59. Chiumello D, Cressoni M, Chierichetti M, et al (2008) Nitrogen washout/washin, helium dilution and computed tomography in the assessment of end expiratory lung volume. Crit Care 12:R150. doi: 10.1186/cc7139
60. Dellamonica J, Lerolle N, Sargentini C, et al (2011) Accuracy and precision of end-expiratory lung-volume measurements by automated nitrogen washout/washin technique in patients with acute respiratory distress syndrome. Crit Care 15:R294. doi: 10.1186/cc10587
61. Piquilloud L, Mercat A (2014) Stress et strain : application au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë. Réanimation 23:412–419. doi: 10.1007/s13546-014-0906-9
62. Blankman P, Hasan D, Bikker IG, Gommers D (2015) Lung stress and strain calculations in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. Acta Anaesthesiol Scand. doi: 10.1111/aas.12589
63. Chiumello D, Carlesso E, Cadringher P, et al (2008) Lung Stress and Strain during Mechanical Ventilation for Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med 178:346–355. doi: 10.1164/rccm.200710-1589OC
64. Guérin C, Reignier J, Ayzac L, et al (2016) Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two

randomized controlled trials. Crit Care. doi: 10.1186/s13054-016-1556-2
65. Chiumello D, Carlesso E, Brioni M, Cressoni M (2016) Airway driving pressure and lung stress in ARDS patients. Crit Care. doi: 10.1186/s13054-016-1446-7
66. Baedorf Kassis E, Loring SH, Talmor D (2016) Mortality and pulmonary mechanics in relation to respiratory system and transpulmonary driving pressures in ARDS. Intensive Care Med 42:1206–1213. doi: 10.1007/s00134-016-4403-7
67. Perchiazzi G, Rylander C, Vena A, et al (2011) Lung regional stress and strain as a function of posture and ventilatory mode. J Appl Physiol 110:1374–1383. doi: 10.1152/japplphysiol.00439.2010
68. Protti A, Cressoni M, Santini A, et al (2011) Lung Stress and Strain during Mechanical Ventilation: Any Safe Threshold? Am J Respir Crit Care Med 183:1354–1362. doi: 10.1164/rccm.201010-1757OC
69. Protti A, Andreis DT, Monti M, et al (2013) Lung Stress and Strain During Mechanical Ventilation: Any Difference Between Statics and Dynamics? Crit Care Med 41:1046–1055. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827417a6
70. Chiumello D, Chidini G, Calderini E, et al (2016) Respiratory mechanics and lung stress/strain in children with acute respiratory distress syndrome. Ann Intensive Care. doi: 10.1186/s13613-016-0113-0
71. González-López A, García-Prieto E, Batalla-Solís E, et al (2012) Lung strain and biological response in mechanically ventilated patients. Intensive Care Med 38:240–247. doi: 10.1007/s00134-011-2403-1
72. Dellamonica J, Lerolle N, Sargentini C, et al (2011) PEEP-induced changes in lung volume in acute respiratory distress syndrome. Two methods to estimate alveolar recruitment. Intensive Care Med 37:1595–1604. doi: 10.1007/s00134-011-2333-y

Annexes

Annexe 1 :

COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES
SUD-OUEST ET OUTRE MER III
Président : Docteur Driss BERDAÏ

DOSSIER ENREGISTRÉ CPP N° : 2015/113
Numéro d'enregistrement : 2015-A01488-41

DESTINATAIRE : Madame Marie BERGEZ
57 rue Dubourdieu
Appartement 20
33800 Bordeaux

Vos réf. :

Bordeaux, le 30 novembre 2015.

PROMOTEUR : Direction Centrale du Service de Santé des Armées
Fort Neuf de Vincennes
Cours des Maréchaux
75614 Paris cedex 12

PERSONNE QUI DIRIGE ET SURVEILLE LA RECHERCHE :
Docteur Nicolas FRITSCH
Service de réanimation
Pôle Bloc Anesthésie Réanimation Urgence
HIA Robert Picqué
351 route de Toulouse
CS 80002
33140 Villenave d"Ornon

En date du **25 NOVEMBRE 2015**, conformément aux dispositions du Code de la Santé Publique, le Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-mer III a examiné le protocole de recherche biomédicale visant à évaluer les soins courants mentionnée au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique intitulé :

"ETUDE 3S : EVALUATION DU STRESS ET DU STRAIN PULMONAIRE DANS LE SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE AIGUE (SDRA) A PROPOS DE 3 STRATEGIES VENTILATOIRES."

Le comité à l'unanimité des membres votants émet un

AVIS FAVORABLE

Remarques :
1° - Prévoir dans le protocole un glossaire pour les termes techniques.
2° - Il convient de faire mention dans les documents d'information et de consentement non pas du *représentant légal* mais de la *personne de confiance*.
3° - Numéroter les pages du protocole.
4° - Madame BERGEZ, interne en anesthésie réanimation, ne peut être investigateur.

Le Président du Comité

Docteur DRISS BERDAÏ.

Service de Pharmacologie clinique – Groupe Hospitalier Pellegrin – Bât. 1A
Place Amélie Raba Léon – 33076 BORDEAUX CEDEX
TÉL/FAX : 33-(0)5.57.81.76.07 – E-mail : cpp.soom3@u-bordeaux.fr
Site Internet : www.cpp-soom3.u-bordeaux2.fr

1/2

Annexe 2 :

NOTE D'INFORMATION POUR L'ETUDE 3S

SERVICE DE REANIMATION

HOPITAL D'INSTRUCTION DES ARMEES ROBERT PICQUE

NOTE D'INFORMATION DESTINEE AUX PERSONNES HABILITEES A PRENDRE DES DECISIONS (REPRESENTANT LEGAL) CONCERNANT UN PATIENT DANS L'INCAPACITE DE LIRE LA NOTE D'INFORMATION

Madame, Monsieur,

Le patient dont vous êtes le représentant légal est actuellement hospitalisé en service de réanimation et son état de santé nécessite une ventilation artificielle avec une sonde d'intubation trachéale. Afin d'améliorer son oxygénation, il est nécessaire d'optimiser certains réglages ventilatoires avec notamment l'emploi d'une pression expiratoire positive. Pour cela, nous avons à nos dispositions plusieurs techniques et stratégies que nous utilisons de manière courante.
L'étude à laquelle nous souhaitons faire participer votre proche s'intitule :
«Etude 3S : Evaluation du Stress et du Strain pulmonaire dans le Syndrome de détresse respiratoire aigue (SDRA) à propos de 3 stratégies ventilatoires »

Elle a pour but d'évaluer les conséquences respiratoires en terme d'oxygénation de ces techniques d'optimisation respiratoire. La participation à cette étude ne modifie en rien la prise en charge de votre proche puisque nous utilisons couramment ces différentes stratégies.

Votre proche va bénéficier comme tout patient de réanimation de la pose d'une sonde gastrique pour être nourri et pour surveiller les résidus dans l'estomac. Pour l'étude 3S il sera nécessaire de poser une sonde gastrique spécifique capable de mesurer la pression qui règne dans l'œsophage et l'estomac.

Toute insertion de sonde gastrique peut entraîner certaines complications qui sont rarissimes mais qui doivent vous être exposées :

- Lésion oesophagienne
- Saignement

Si une complication se produit, le dispositif sera immédiatement retiré et vous en serez informé.

Le médecin consignera certains renseignements médicaux concernant la situation respiratoire et hémodynamique avant et après les modifications ventilatoires du patient dont vous êtes le représentant légal.
Toutes les données de cette étude sont anonymisées, ne seront accessibles qu'aux personnes participant à cette étude et seront soumises au secret professionnel. Seules les données nécessaires à la recherche seront recueillies. Dans tous les cas, ces données seront exploitées dans les conditions garantissant leur confidentialité.

Nous vous rappelons que la participation à cette étude est entièrement volontaire. Vous pouvez refuser que votre proche y participe ou retirer sa participation à n'importe quel moment sans avoir à vous justifier et sans préjudice pour la suite des soins que son médecin continuera à lui apporter.

N'hésitez pas à poser au médecin toutes les questions que vous pourriez avoir à propos de cette étude.

Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admis 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 le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu 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 déshonoré et méprisé si j'y manque. »

Bulletin du Conseil National de l'Ordre des Médecins 05/01/2012

Respiratory mechanics, lung stress and static strain in three bedside PEEP titration protocols in ARDS

Purpose: To assess respiratory mechanics and derived indices as airway (DP_A) and transpulmonary driving pressure (DP_{TP}), levels of stress and static strain during three validated protocols of positive end expiratory pressure (PEEP) titration in ARDS.
Methods: Prospective data collection in adult patients with moderate to severe ARDS under mechanical ventilation. Systematic measurement of oesophageal pressure (Pes) was used to estimate transpulmonary pressure. All sedated and curarized patients benefited from three methods of PEEP titration, alternatively based on inspiratory transpulmonary pressure (Ptpi group), expiratory transpulmonary pressure (Ptpe group) or airway inspiratory plateau pressure (Express group). End expiratory lung volume (EELV) measurements were used to calculate static strain. Comparison between DP_A, DP_{TP}, lung stress and static strain were made.
Results: Eighteen patients were included in 2016. There was a high correlation between DP_A and DP_{TP} in all protocols (r^2 from 0.870 to 0.972). Lung stress was higher when DP_A exceeded 15 cmH_2O ($p < 0.001$) but not static strain ($p = 0.834$). Lung stress, static strain, DP_A and DP_{TP} were higher in Ptpi group. Relative transpulmonary pressure was higher than absolute transpulmonary pressure.
Conclusions: Our results tend to indicate the feasibility of regular Pes monitoring to guide bedside PEEP titration in patients with moderate to severe ARDS. Derived indices of Pes and EELV measurements suggest an increase in alveolar damage in Ptpi group. The difference between relative and absolute transpulmonary pressure may change PEEP titration and reduce Ptpi target. Complementary randomized trials are required to determine which strategy may limit lung stress, static strain and driving pressure, thus possibly improving clinical outcome.

Keywords : ARDS, Lung stress, Static strain, Airway driving pressure, Transpulmonary driving pressure, Relative transpulmonary pressure

Mécanique respiratoire, stress pulmonaire et strain statique durant 3 protocoles de titration de la PEEP au lit du malade en SDRA

Objectif : Evaluer la mécanique respiratoire et ses indices dérivés tels que les driving pressures des voies aériennes (DP_A) et transpulmonaires (DP_{TP}), le stress pulmonaire et le strain statique durant 3 protocoles de titration de la pression expiratoire positive (PEEP) chez des malades en syndrome de détresse respiratoire aigue (SDRA).
Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective sur des patients majeurs atteints de SDRA modérés à sévère sous ventilation mécanique invasive. La mesure systématique de la pression oesophagienne (Pes) était utilisée pour estimer les pressions transpulmonaires absolues et relatives. Les patients sédatés curarisés bénéficiaient de trois méthodes de titration de la PEEP, alternativement basées sur la pression transpulmonaire inspiratoire (groupe Ptpi), la pression transpulmonaire expiratoire (groupe Ptpe) ou la pression inspiratoire des voies aériennes (groupe Express). Les mesures du volume pulmonaire de fin d'expiration (EELV) permettaient de calculer le strain statique. Des comparaisons entre DP_A, DP_{TP}, stress pulmonaire et strain statique étaient réalisées. L'accord du CPP Sud Ouest a été obtenu.
Résultats : 18 patients ont été inclus en 2016. Une forte corrélation était observée entre DP_A et DP_{TP} pour tous les protocoles (r^2 de 0.870 à 0.972). Le stress augmentait quand la DP_A dépassait 15 cmH_2O ($p < 0.001$) mais pas le strain statique ($p = 0.834$). Le stress pulmonaire, le strain statique, les DP_A et DP_{TP} étaient majorés dans le groupe Ptpi. La pression transpulmonaire relative était plus élevée que la pression transpulmonaire absolue.
Conclusion : Cette étude montre la faisabilité de la mesure de la Pes pour guider la titration de la PEEP au lit du malade en SDRA modéré à sévère. Les indices dérivés des mesures de Pes et de l'EELV suggèrent une élévation du dommage alvéolaire dans le groupe Ptpi. La différence observée entre pression transpulmonaire relative et absolue pourrait changer la titration de la PEEP et diminuer les cibles de Ptpi. D'autres essais randomisés sont nécessaires pour déterminer quelle serait la stratégie ventilatoire à adopter pour limiter le stress pulmonaire, le strain statique et la driving pressure afin d' améliorer le devenir des patients.

Mots-clés : SDRA, stress pulmonaire, strain statique, driving pressure des voies aériennes, driving pressure transpulmonaire, pression transpulmonaire relative