

Décubitus ventral au cours du SDRA : revue des effets physiologiques, cliniques et des techniques d'oxygénation extracorporelle

Eloi Prud'Homme

▶ **To cite this version:**

Eloi Prud'Homme. Décubitus ventral au cours du SDRA : revue des effets physiologiques, cliniques et des techniques d'oxygénation extracorporelle. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02094909

HAL Id: dumas-02094909

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02094909

Submitted on 10 Apr 2019

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.

Décubitus ventral au cours du SDRA : revue des effets physiologiques, cliniques et des techniques d'oxygénation extracorporelle

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 15 Novembre 2018

Par Monsieur Eloi PRUD'HOMME

Né le 28 décembre 1988 à Bois-Guillaume (76)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PNEUMOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur PAPAZIAN Laurent	**Président**
Monsieur le Docteur GUERVILLY Christophe	**Directeur**
Monsieur le Professeur CHANEZ Pascal	**Assesseur**
Monsieur le Professeur BARLESI Fabrice	**Assesseur**

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI
Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :
* aux Etudes : Jean-Michel VITON
* à la Recherche : Jean-Louis MEGE
* aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
* aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
* à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
* pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
* aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :
* 1er cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
* 2ème cycle : Marie-Aleth RICHARD
* 3eme cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
* Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
* DU-DIU : Véronique VITTON
* Stages Hospitaliers : Franck THUNY
* Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
* Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
* Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
* Relations Internationales : Philippe PAROLA
* Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :
* Communication : Laetitia DELOUIS
* Examens : Caroline MOUTTET
* Logistique : Joëlle FRAVEGA
* Maintenance : Philippe KOCK
* Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy

CHAMLIAN Albert
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELARQUE Alain
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
FARNARIER Georges
FAVRE Roger
FIECHI Marius

MM FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTEY Georges
MILLET Yves
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs — DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs — MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs — O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs — P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs — C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président — F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs — A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs — H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur — W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs — S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs — E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur — P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs — R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur — P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs — J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs — J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs — H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs — G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs — D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs — C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs — O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs — J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs — D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs — P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs — M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur — T. MARRIE (Canada)
Sir — G.K. RADDA (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur — M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur — L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur — A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur — S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARTHET Marc
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLIN Robert Surnombre
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERDAH Stéphane
BERLAND Yvon Surnombre
BERNARD Jean-Paul
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOTTA/FRIDLUND Danielle
BOUBLI Léon
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHABOT Jean-Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHARPIN Denis Surnombre
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
CLAVERIE Jean-Michel Surnombre
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
CURVALE Georges
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELPERO Jean-Robert
DENIS Danièle
DESSEIN Alain Surnombre
DESSI Patrick
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
ENJALBERT Alain Surnombre
EUSEBIO Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAUGERE Gérard Surnombre
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCES Yves Surnombre
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GORINCOUR Guillaume
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GRILLO Jean-Marie Surnombre
GRIMAUD Jean-Charles
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOFFART Louis
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LE TREUT Yves-Patrice Surnombre
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MARANINCHI Dominique Surnombre
MARTIN Claude Surnombre
MATONTI Frédéric
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier Surnombre
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE *A MI-TEMPS*

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE *A TEMPS PARTIEL*

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (disponibilité)
ANGELAKIS Emmanouil
ATLAN Catherine (disponibilité)
BARTHELEMY Pierre
BARTOLI Christophe
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BERBIS Julie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CHAUDET Hervé
COZE Carole
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DEL VOLGO/GORI Marie-José
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVEZE Arnaud Disponibilité
DUBOURG Grégory
DUFOUR Jean-Charles
EBBO Mikaël
FABRE Alexandre
FOLETTI Jean- Marc
FOUILLOUX Virginie
FROMONOT Julien
GABORIT Bénédicte
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GRISOLI Dominique
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGIER Aude (disponibilité)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MANCINI Julien
MARY Charles
MASCAUX Céline
MAUES DE PAULA André
MILLION Matthieu
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NGUYEN PHONG Karine
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
OLLIVIER Matthieu
OUDIN Claire
OVAERT Caroline
PAULMYER/LACROIX Odile
PERRIN Jeanne
RANQUE Stéphane
REY Marc
ROBERT Philippe
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VALLI Marc
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND/BENHAIM Caroline
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
RUEL Jérôme
STEINBERG Jean-Guillaume
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE *4201*

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE *5302*

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5404*

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *4601*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503*

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE *4703*

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION *4404*

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE *5203*

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
MARY Charles (MCU-PH)
RANQUE Stéphane (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

'CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *4804*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

If you can keep your head when all about you
Are losing theirs and blaming it on you,
If you can trust yourself when all men doubt you,
But make allowance for their doubting too;
If you can wait and not be tired by waiting,
Or being lied about, don't deal in lies,
Or being hated, don't give way to hating,
And yet don't look too good, nor talk too wise:

If you can dream—and not make dreams your master;
If you can think—and not make thoughts your aim;
If you can meet with Triumph and Disaster
And treat those two impostors just the same;
If you can bear to hear the truth you've spoken
Twisted by knaves to make a trap for fools,
Or watch the things you gave your life to, broken,
And stoop and build 'em up with worn-out tools:

If you can make one heap of all your winnings
And risk it on one turn of pitch-and-toss,
And lose, and start again at your beginnings
And never breathe a word about your loss;
If you can force your heart and nerve and sinew
To serve your turn long after they are gone,
And so hold on when there is nothing in you
Except the Will which says to them: 'Hold on!'

If you can talk with crowds and keep your virtue,
Or walk with Kings—nor lose the common touch,
If neither foes nor loving friends can hurt you,
If all men count with you, but none too much;
If you can fill the unforgiving minute
With sixty seconds' worth of distance run,
Yours is the Earth and everything that's in it,
And—which is more—you'll be a Man, my son!

If, by Rudyard Kipling

« Les honneurs déshonorent, le titre dégrade, la fonction abrutit »

Gustave Flaubert

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Laurent PAPAZIAN,

Parce que tout le monde n'a pas la chance de poser son premier cathéter artériel avec le pape des curares. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre expertise. Que ce soit en garde au lit du malade ou en formation vous avez toujours pris le temps de répondre à mes questions. Merci pour la recherche et l'émulation que vous suscitez autour de vous.

Monsieur le Professeur Fabrice BARLESI,

Merci d'avoir accepté avec autant d'enthousiasme de faire partie de ce jury. Cela s'inscrit dans la lignée de votre engagement auprès des internes que vous considérez comme des docteurs à part entière. Parce qu'il y aura toujours ce fameux « Fabrice bouge ton b… » du CPLF 2015. Merci de nous avoir toujours encouragé à donner le meilleur de nous-même.

Monsieur le Professeur Pascal CHANEZ,

J'ai beaucoup appris à votre contact. Merci pour votre vision de la médecine. Une médecine de pointe, une médecine humaniste : la recherche au service de tous. Merci d'essayer d'insuffler cette vision plutôt que de l'imposer. Merci d'être disponible et d'avoir toujours votre porte ouverte.

Monsieur le Docteur Christophe GUERVILLY, mon directeur de thèse

Un grand breton. Un cycliste hors pair et un nageur reconnu de tous. Tu sais toujours rythmer tes interventions d'un battement d'un sourcil et d'un trait d'esprit qui font ton charme. Tu manies aussi bien le second degré que la mesure de la pression œsophagienne. Tu es un maitre de de la réanimation. Je te remercie de m'avoir proposé de travailler sur ce sujet. Merci pour ta disponibilité et pour tout ce que tu m'as appris au cours de mon passage dans le service. Que cette collaboration continue dans le service ou ailleurs pour que les LBA restent de qualité.

Aux médecins que j'ai rencontrés et qui m'ont édifié,

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude aux Professeurs qui m'ont accompagné et formé pendant mon internat :

Madame le Professeur Martine Reynaud-Gaubert, Monsieur le Professeur Laurent Greillier, Monsieur le Professeur Philippe Astoul, Monsieur le Professeur Denis Charpin, Madame le Professeur Fabienne Brégeon, Monsieur le Professeur Marc Gainnier, Monsieur le Professeur Antoine Roch.

Je tiens également à remercier tous les médecins que j'ai eu le plaisir de côtoyer :

Le Dr Antoine Dujon, un exemple pour moi,

Le service de pneumologie de Rouen avec Le Professeur Luc Thiberville, le Dr Suzanna Bota, le Dr Hélène Morisse, le Dr Amira Benatia, le Dr Mathieu Salaun, le Dr Stéphane Dominique qui m'ont mis sur les rails de la pneumologie ;

Le capitaine Hélène Barazzutti, la speedy gonzales de la pneumo, le Dr Marie-Eve Garcia pour son expertise dans le domaine des métastases cérébrales, le Dr Marjorie Baciuchka pour son écoute et le Dr Pascale Tomasini du service d'oncologie multidisciplinaire et innovations thérapeutiques ;

Le Dr Hervé Dutau toujours prêt pour un rigide, le Dr Leslie Noirez pour ses conseils, sa gentillesse et sa bienveillance, Le Dr Sophie Laroumagne pour m'avoir rappelé que rentrer dans la chambre d'un patient isolé n'était pas dénué de risque, et le Dr Rachid Tazi-Mezalek, du service d'oncologie thoracique, maladies de la plèvre et pneumologie interventionnelle ;

Le Dr Pascal Thomas parce que j'aime beaucoup ton parcours professionel, le Dr Eric Nusbaum pour avoir essayé de me noyer en kayak, le Dr Jean-Louis Fico parce que tu préfères soigner les vivants que les morts et le Dr Marc Di Francia le meilleur marathonien de la pneumologie, du service de pneumologie du CHICAS à Gap ;

Le Dr Jeremy Bismuth pour nous avoir amené autant de cafés et parce que le chifumi c'est vraiment pas ton truc, le Dr Carine Gomez pour tout ce que tu m'as appris, le Dr Berengère Coltey pour m'avoir fait découvrir l'HTAP et le Dr Nadine Dufeu parce que Nadine, j'adore ton style, du service de transplantation pulmonaire et maladies rares ;

Le Dr Samuel Lehingue parce que tu es toujours prêt à tacler même quand personne ne joue au foot, le Dr Romain Rambaud ou l'homme à l'épaule luxée, le Dr Radj Cally pour ton flegme aussi bien dans le service que quand tu prenais nos toilettes en otage, le Dr Sami Hraiech parce que tu es capable d'enseigner même à 5h du matin, le Dr Mélanie Adda pour ta gentillesse, le Dr Jean-Marie Forel pour ton humour, le Dr Stéphanie Dizier parce qu'on passe toujours de bonnes gardes ensemble, du service de réanimation médicale de l'hôpital Nord ;

Le Dr Jérôme Allardet-Servent pour avoir relu ma thèse, m'avoir enseigné la physiologie respiratoire et parce que tu ne réfléchis jamais quand il faut sauver quelqu'un de la noyade dans une fontaine, le Dr Thomas Signouret parce que grâce à toi je suis devenu un peu plus cardiologue, le Dr Matthias Castanier parce que c'est rare d'avoir quelqu'un de toujours aussi enthousiaste , le Dr Laurence Delapierre pour m'avoir fait toucher du bout des doigts le monde de la néphrologie, le Dr Guillemette Thomas parce que j'adore travailler dans la bonne ambiance, le Dr Jean-Marie Seghboyan parce que tu te formes sans cesse, que tu arrives encore à être curieux et que le langage non verbal a beaucoup d'importance pour toi, le Dr Anne Lepidi et le Dr Rettinavelou Soundaravelou pour avoir partagé votre bureau avec moi,

du service de réanimation de l'hôpital Européen ;

Le Dr Marion Gouitaa parce que tu écoutes tes collègues autant que tes patients, que parfois tu t'inquiètes un peu trop mais que c'est pour ça qu'on t'aime, le Dr Laurie Pahus aussi forte en recherche qu'en traitement de texte, merci d'avoir pris le temps de m'aider aussi bien sur la version anglaise que française, j'éspère qu'on travaillera de nouveau ensemble, le Dr Alain Palot le docteur mammour de la ventilation, le pape du jawac, le pneumologue surfeur, le Dr Faïza Bettayeb pour ta gentillesse, le Dr Céline Tummino pour tes remarques constructives, de la clinique des bronches, de l'allergie et du sommeil.

A l'équipe de statistique de la Conception, à Mme. Vanessa Pauly pour m'avoir rendu accessible le monde opaque des statistiques.

A ma famille,

Maguite, la femme de ma vie. Parce que quand je t'ai proposé de traverser le monde a vélo tu m'as dit pourquoi pas. Quand je t'ai proposé de traverser les Pyrénées en ski tu m'as dit pas de soucis. Les grizzlys ça te fait toujours un peu peur mais tu t'adaptes toujours à tout même si tu préfères les écureuils. Merci de nous permettre de vivre à travers tous ces projets un peu fous. N'oublie pas que fleur d'avril ne tient qu'à un fil.

Maman, merci. Plus le temps passe, plus je suis loin et plus tu m'impressionne. Je ne t'arriverai jamais à la cheville. Merci de m'avoir toujours soutenu quoique je décide de faire. Merci de m'avoir laisser apprendre de mes erreurs. Merci d'avoir été présente alors que nous étions toute une tribu. Merci pour ta mauvaise foi à toute épreuve quand il faut défendre les gens que tu aimes.

Papa, un magicien. Il y a des gens pour qui tout est toujours possible et d'autres pour qui tout sera toujours insurmontable. Parce que quand les choses deviennent trop compliquées il faut taper dans la bute. Parce que l'important c'est d'essayer et qu'il ne faut jamais rien lâcher, jamais rien montrer mais qu'il faut savoir s'amuser. Parce qu'à force de couper des patates en deux on en coupe une benne entière et qu'a force de donner des coups de pédales on arrive au Vietnam. Parce que l'intelligence c'est la faculté d'adaptation. Tu es le premier médecin que j'ai rencontré. Je ne sais pas ce que je ferai sans toi et ton regard de sage. Tu me manques trop souvent.

A mes frères et sœurs,

Perrine, pour ton regard bienveillant,

Henri, parce qu'on est si proche et si différent, parce qu'on se complète parce que tu es mon grand frère,

Aubin, mon ours préféré, tu es le deuxième magicien. Libère-toi de ce carcan, libère-toi du regard des autres, tu es exceptionnel,

Zoé, tu es tellement sensible et fragile, je suis désolé de ne pas être assez là pour toi,

Roch, merci d'être différent, parfois tu m'énerves et parfois je t'adore !

A mes grands-parents trop vite partis,

A mes beaux-frères et sœurs,

A ma belle-famille,

et à Giacomo !

J'espère que nous pourrons profiter encore longtemps de cette chance incroyable d'avoir tout le monde en bonne santé autour de nous,

A mes amis,

Adrian, un éternel optimiste, un chercheur de vérité, un sourire,

Jeanne, Edward, Loulou, Lola, Chloé et les autres.

A mes amis de médecine, Julien parce tu m'as supporté pendant plusieurs années parce que la médecine c'est une toute petite partie de notre histoire commune, Maxime le businessman du groupe, Mathou le surfeur fou, Vince le psychiatre fou (je me répète là non ?), Antoine le beau gosse, Mika le cameraman, Marie, Lolo, Maxou la grande tige, Vic, Polo la p…, Marmillot pour tes avis pneumo, James, Alban, Delphine, Anne-Laure, Alex et Chloé les inséparables compagnons de cordée, David et Valeria.

A mes co-internes de pneumo. Parce qu'un interne ne peut être compris que par ses co-internes. Parce que les internes marseillais sont des mélenchonistes qui se font financer par des labos, des zadistes de l'hôpital Nord, toujours prêt à s'engager entre 13h30 et 13h45, parce ce que vous êtes cool. Parce qu'aux congrès on s'amuse bien et que la dark pneumo c'est comme le dark web c'est pas pour les fillettes. Xav le papa du groupe, Clothilde, Diane, Anais, Manu, Benoit, Ben dit Jérôme, Valoche, Nono, Jerem, Julien, Julie, JeyB, Nico, Clarisse, PH, Alice, Ju, Youss, Alice (encore !), Laura, Thibaut, Bertraitre, Éléonore, Fanny, Flavia, Jessica, Rillette, Julie, François, Kim, Solène et les autres.

Une spéciale dédi à,

Diste, avec toi tout est toujours facile, tu es la personne avec qui je préfère travailler, notre vrai problème c'est qu'on pense trop souvent la même chose. Tu t'en fous du titre et c'est ça que j'aime. Tu conduis trop vite, tu aimes trop l'OM, tu pollues mais bon face à tellement de

qualités on pourrait presque passer l'éponge sur tes défauts. Merci de m'avoir fait découvrir l'univers de la basse-cour. Tu es mon roi des canards.

Jb, le roi de la ponction pleurale à travers un bouchon en liège, toujours là quand il faut boire un coup et surtout manger un bout. Avec Nico nous avons bien fait de te nommer responsable des airbnb et du portefeuille. Tu remplis très bien ton rôle…

Professeur Trigui, merci d'être toujours prêt à nous mettre une triguette. Pour toi le Serment d'Hippocrate n'a pas de borne. Sourds, muets, aveugles rien ne te fait peur. Qui pourra t'empêcher de soigner, ventiler, recruter. Capable de les attacher pour leur mettre une VNI et du lasilx, tu es le 4x4 de l'hôpital Nord. Merci mon pote pour ton engagement, c'est super de bosser avec toi. Tu es le meilleur des traitres.

Dr Bermudat, la fine fleur du style espagnol au service de la pneumologie marseillaise, fait des clins d'œil aussi bien qu'il coupe du chorizo c'est le plus marseillais des qataris, il compte se présenter comme entraineur et a le soutien de tous ses joueurs,

Mat, parce qu'au fond de toi-même tu sais qu'on travaillera ensemble,

A mes autres co-internes Raph l'amiénois, Mathieu le réalisateur, Buzz l'éclair, Richi dit le validator, Eva dit jamon, Doume le corse, Mathilde dit solupred, Camille, Xav le petit et Claudie.

A toutes les équipes para-médicales des différents services dans lesquels je suis passé parce que c'est grâce à vous qu'on s'amuse bien et que l'ambiance est toujours bonne, je pense notamment à JP le grimpeur fou qui a le cœur sur la main, Sergio, Richard, La team Futcheboal, Malika, Sabah, Pascale, Nedjma, Zaida et toutes celles et ceux que j'oublie.

Décubitus ventral au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë : revue des effets physiologiques, cliniques et des techniques d'oxygénation extracorporelle

Abréviations **3**

Table des illustrations **5**

Introduction **6**

Physiologie respiratoire sous ventilation mécanique **8**

1. L'équation du mouvement respiratoire *8*

2. Ce qu'il faut savoir mesurer sur le respirateur *9*

a. Pression de crête 9

b. Pression de plateau 10

c. PEEPtot 10

d. Pression motrice ou (Δp) 10

e. Pression œsophagienne 11

f. Pression transpulmonaire 11

g. Compliance du système respiratoire 11

h. Résistance du système respiratoire 12

3. Illustration des courbes du respirateur *12*

Lésions induites par la ventilation mécanique **13**

1. Volotrauma *13*

2. Barotrauma *14*

a. La pression de plateau (Pplat) 16

b. La pression motrice (Δp) 16

c. Réglage de la PEEP grâce à la pression œsophagienne. 17

3. Atélectrauma *19*

4. Biotrauma *20*

5. Place des curares dans la prévention des lésions induites par la ventilation mécanique (VILI) *21*

Effets physiologiques du Décubitus Ventral **22**

1. Homogénéisation de la pression transpulmonaire (PTP) *22*

2. Diminution de la compression pulmonaire *23*

3. Modification du rapport ventilation perfusion : le décubitus ventral réduit le shunt intra-pulmonaire *24*

Efficacité du décubitus ventral dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë. **26**

1. Effet sur l'oxygénation *26*

2. Effet sur la mortalité et sur la durée de ventilation mécanique *26*

3. Autres effets du DV dans le SDRA sévère *28*

Ventilation mécanique sous ECMO 29
1. Principe de la ventilation sous ECMO 29
a. Généralités 29
b. Ventilation mécanique sous ECMO 31
2. Essais cliniques modernes comparant une stratégie de recours à l'ECMO au cours du SDRA sévère 31
3. Association du DV et de l'ECMO 33
Étude originale 37
Perspectives 45
Conclusion 47
Bibliographie 48
Annexe 53

Abréviations

Δp : Pression motrice

ALI : Acute Lung Injury

APHM : Assistance Publique Hôpitaux de Marseille

DD : Décubitus dorsal

DV : Décubitus ventral

ECMO : Extra Corporeal Membrane Oxygenation

ECMO-vv : Extra Corporeal Membrane Oxygenation veino veineuse

ELSO : Extracorporeal Life Support Organization

FiO2 : Fraction inspirée en oxygène

PaCO2 : Pression partielle du CO2 dans le sang artériel

PaO2 : Pression partielle de l'O2 dans le sang artériel

Paw : Pressions dans les voies aériennes

PEEP : Pression de fin d'expiration positive

Pel : Pression élastique

Pl : Pression pleurale

Poeso $_{insp}$: pression oesophagienne inspiratoire

Ppic : Pression de crête

Ppic : Pression de pic

Pplat : Pression de Plateau

Ppl $_{insp}$: Pression pleurale inspiratoire

Pres : Pression résistive

PTP : Pression transpulmonaire

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

VILI : Lésions induites par la ventilation- Ventilator induced lung injury

Vt : Volume courant

Table des illustrations

Figure 1: Schématisation des courbes pressions débit dans les voies aériennes au cours de la ventilation mécanique..... 12
Figure 2: Schématisation du volotrauma 14
Figure 3 : Schématisation du barotrauma..... 18
Figure 4: Poumon de rats ventilés avec des pressions différentes..... 18
Figure 5: Schématisation de l'atélectrauma..... 19
Figure 6: Physiopathologie du biotrauma 20
Figure 7: Effets physiologiques du décubitus ventral 23
Figure 8:Amélioration du rapport ventilation perfusion en DV illustrée par une scintigraphie de ventilation perfusion..... 25
Figure 9: Disposition possible des canules d'ECMO..... 30
Figure 10: Oxygénation et épuration du CO2 sous ECMO..... 30
Figure 11: Procédure de mise en décubitus ventral sous ECMO..... 34
Figure 12: Différents travaux ayant étudiés l'association des procédures de décubitus ventral lors d'ECMO-vv pour SDRA sévère 35
Figure 13:Modèle de Cox pour les facteurs associés à la mortalité à 90 jours 42
Figure 14: Courbe Kaplan Meier de la survie à 90 jours de l'initiation de l'ECMO 43

Introduction

Le SDRA (Syndrome de Détresse Respiratoire aiguë) est un syndrome décrit pour la première fois en 1967 par Ashbaugh et Petty. Il associait des éléments cliniques (cause aiguë, détresse respiratoire, hypoxémie), radiologique (œdème pulmonaire bilatéral) et des anomalies anatomopathologiques (1). Dès sa description, de grands axes thérapeutiques, toujours actuels, tels que le bénéfice à l'utilisation d'une pression de fin d'expiration positive (PEEP) et la prévention d'une aggravation des lésions pulmonaires par une stratégie restrictive de remplissage vasculaire avaient été proposés (2).

En 1994, une première définition syndromique proposée par la conférence de consensus américano-européenne différencie SDRA et lésions pulmonaires aiguës ou acute lung injury (ALI) en fonction de la sévérité de l'hypoxémie (PaO_2/FiO_2< ou > à 200 mmHg). Cette première définition permet la réalisation des premiers grands essais multicentriques portant sur des stratégies ventilatoires (réduction du volume courant, augmentation de la PEEP, utilisation de la ventilation à hautes fréquences) ou des interventions médicamenteuses (NO inhalé, surfactant, corticoïdes, curares…). Il faudra attendre 2012 pour que l'ARDS task force propose les critères de Berlin utilisés aujourd'hui (3). Sur la base des résultats de cette méta-analyse incluant 4188 patients trois groupes de SDRA sont définis au regard de la mortalité qui y est associée et les critères diagnostiques suivant sont retenus :

- Délai :
    - Début des signes cliniques dans un délai ≤ 7 j d'un facteur de risque connu ou aggravation nouvelle ou récente de symptômes respiratoires.

- Imagerie thoracique :
    - Opacités bilatérales non complètement expliquées par un épanchement pleural, une atélectasie ou des nodules.
- Origine de l'œdème pulmonaire
    - Insuffisance respiratoire aiguë non complètement expliquée par une insuffisance cardiaque ou une surcharge liquidienne (nécessite une échocardiographie en l'absence de facteurs de risque de SDRA).
- Oxygénation

  En présence d'une pression expiratoire positive d'au moins 5 cmH2O (PEEP≥ 5 cmH2O), les 3 stades de sévérité suivant sont définis selon le rapport PaO2/FIO2
    - atteinte légère si PaO2/FIO2 ≤ 300 mmHg
    - atteinte modérée si PaO2/FIO2 ≤ 200 mmHg
    - atteinte sévère si PaO2/FIO2 ≤ 100 mmHg

Dans cette méta-analyse la mortalité retrouvée pour les SDRA légers, modérés et sévères était respectivement de 20%, 41% et 52%.

Le SDRA est un syndrome qui peut être la conséquence de pathologies diverses, que ce soit par une atteinte pulmonaire directe (ex: pneumonie) ou indirecte (ex: péritonite, pancréatite). D'un point de vue histologique, les lésions observées sont regroupées sous le terme de dommages alvéolaires diffus. Il existe une atteinte de l'épithélium alvéolaire et de l'endothélium capillaire, en proportion variable selon la nature initiale de l'atteinte (pulmonaire ou extra-pulmonaire). On retrouve également une altération de la membrane alvéolo-capillaire, une infiltration endoalvéolaire par des cellules mononuclées et un œdème alvéolaire riche en protéines (4).

Chez les patients atteints de SDRA nécessitant le recours à la ventilation mécanique, le décubitus dorsal (DD) était la règle jusque dans les années 1970. A cette période plusieurs auteurs émettent l'hypothèse que la ventilation de ces mêmes patients en décubitus ventral (DV) pourrait avoir un effet bénéfique sur leur prise en charge (5,6). Il a fallu plus de 30 ans pour que cette hypothèse soit confirmée en 2013 par l'étude PROSEVA (7). Aujourd'hui la clef de voute de la prise en charge du SDRA est de trouver le meilleur compromis entre la meilleure oxygénation et le minimum de lésions induites par la ventilation mécaniques ou VILI (Ventilator Induced Lung Injury). Le DV est une technique posturale n'engendrant aucun surcoût et permettant de réduire les VILI tout comme la ventilation ultra protectrice sous ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation) dont la place est aujourd'hui encore débattue (8).

Nous commencerons par un rappel de physiologie respiratoire lors de la ventilation mécanique (I) suivi de la description des VILI (II) et des effets physiologiques du DV (III) ainsi que des preuves cliniques lors de son utilisation au cours du SDRA (IV). Nous poursuivrons sur l'association de son utilisation au cours des techniques d'oxygénation extra-corporelles lors de la prise en charge des formes les plus sévères de SDRA (V) et terminerons par une étude originale s'y rapportant (VI).

Physiologie respiratoire sous ventilation mécanique

1. L'équation du mouvement respiratoire

Lorsqu'un patient nécessite une assistance respiratoire par ventilation mécanique dans le cadre d'un SDRA cette assistance respiratoire est souvent totale, administrée au patient par un respirateur artificiel via une sonde d'intubation orotrachéale. Le respirateur transfère une certaine énergie (dissipée sous forme de volume et de pression) nécessaire à la ventilation

alvéolaire. A l'insufflation le respirateur doit vaincre les forces de rétraction élastiques et résistives. La pression qui règne dans les alvéoles à la fin de l'inspiration lorsque le débit est nul correspond à la pression de plateau (Pplat). La pression qui règne dans les alvéoles à la fin de l'expiration lorsque le débit est nul correspond à la pression de fin d'expiration positive ou PEEP totale (PEEPtot). En ventilation contrôlée la pression mesurée (Pvent) par le ventilateur au niveau de la pièce en Y (pièce qui permet de réunir la branche inspiratoire et expiratoire du respirateur pour permettre l'interface avec la sonde d'intubation oro-trachéale) correspond à l'équation du mouvement respiratoire :

$$PVent = [1/C \times V] + [R \times V'] + PEEPtot$$

(C : compliance thoraco pulmonaire, V : Volume insufflé, R : Résistances thoraco pulmonaire, V' : débit insufflé)

C'est pourquoi, pour un débit (V') et un volume donné (V) par le respirateur, la pression dans les voies aériennes dépend des caractéristiques mécaniques du système respiratoire (compliance et résistance) et de la PEEP totale. La PEEP totale pouvant être celle réglée sur le respirateur ou supérieure à celle-ci en cas d'hyperinflation dynamique du fait d'une expiration incomplète (9).

2. Ce qu'il faut savoir mesurer sur le respirateur

a. Pression de crête

La pression de crête ou Ppic, est la pression maximale qui règne dans le système respiratoire durant la ventilation mécanique. Elle répond à la formule suivante :

$$Ppic = Pres + Pel + PEEPtot$$

(Ppic : pression de crête, Pres : Pression résistive, Pel : pression élastique, PEEPtot: PEEP totale)

La pression résistive (Pres) est la pression nécessaire pour vaincre les résistances du circuit et du système respiratoire. La pression élastique (Pel) est la pression nécessaire pour gonfler le volume des poumons et de la cage thoracique

b. Pression de plateau

Si une occlusion est réalisée sur le respirateur en fin d'inspiration l'équation du mouvement peut être simplifiée de la façon suivante

$$PVent = [1/C \times V] + PEEPtot$$

Dans cette situation la pression mesurée dans le circuit représente la Pplat puisque quand le débit est nul, la pression entre les alvéoles et celle mesurée par le respirateur s'équilibrent.

c. PEEPtot

De la même façon on peut mesurer la PEEPtot en réalisant une occlusion sur le respirateur mais cette fois ci en fin d'expiration. L'estimation de la PEEPtot permettra de rechercher une PEEP intrinsèque responsable d'une hyperinflation dynamique. L'hyperinflation dynamique est liée à une vidange insuffisante du poumon. Elle dépend essentiellement du volume courant, du temps expiratoire ou du rapport I/E, de la résistance et de la compliance pulmonaire. Cette hyperinflation dynamique peut être responsable de conséquences hémodynamiques et/ou respiratoires néfastes.

d. Pression motrice ou (Δp)

La pression motrice (ΔP) est la différence de pression entre la pression de fin d'inspiration (Pplat) et la pression de fin d'expiration (PEEPt) lors de chaque cycle de ventilation mécanique. Elle correspond à la différence de pression mesurée dans les voies aériennes générée par le volume courant. Elle dépend du volume courant, de la capacité résiduelle fonctionnelle pulmonaire (CRF) et des propriétés mécaniques du système respiratoire (élastance pulmonaire + élastance de la cage thoracique).

$$\Delta p = Pplat - PEEPt$$

(Pplat : Pression de plateau, PEEPt : PEEP totale= PEEP mesurée + PEEPintrinsèque)

e. Pression œsophagienne

Il est possible de mesurer la pression œsophagienne à l'aide d'une sonde à ballonnet positionnée au niveau du tiers distal de l'œsophage. Cette pression est une approximation de la pression pleurale mesurée à l'interface des zones dépendantes et non dépendantes du poumon chez le sujet en décubitus dorsal (10). Cette mesure de la pression œsophagienne permet de calculer la pression transpulmonaire (PTP)

f. Pression transpulmonaire

La pression transpulmonaire (PTP) est la force de distension appliquée au poumon. En physique mécanique, elle correspond au stress lié à la répétition de l'étirement et de la relaxation (retour à sa position d'origine) d'un corps. La pression transpulmonaire inspiratoire est évaluée par la formule suivante inspiratoire. Elle répond à la formule suivante :

$$PTP = Paw - Pplinsp = Pplat - Poesoinsp$$

(Paw : Pression dans les voies aériennes, Pplinsp : Pression pleurale inspiratoire, Pplat : pression de plateau, Poesoinsp: pression oesophagienne inspiratoire)

g. Compliance du système respiratoire

Le système respiratoire correspond aux poumons et à la paroi thoracique. L'équation simplifiée du mouvement nous montre que la pression dans l'arbre respiratoire dépend de la compliance du système, du volume insufflé et de la PEEPtot. Dans ces conditions lors d'un blocage de l'insufflation, la mesure de la Pplat permet de calculer la compliance du système respiratoire :

$$C = V / [Pplat - PEEPtot]$$

h. Résistance du système respiratoire

La résistance est une pression résistive, autrement dit c'est la pression nécessaire pour vaincre les résistances du circuit et du système respiratoire. Chez le patient intubé, ventilé, on considère que le débit est principalement laminaire. Dans cette situation la résistance est une variation de pression divisée par une variation de débit. Elle correspond à la formule suivante :

$$R=\Delta p1/ V'$$

(Δp1= variation de pression = Ppic-Pplat, V' : débit insufflé)

3. Illustration des courbes du respirateur

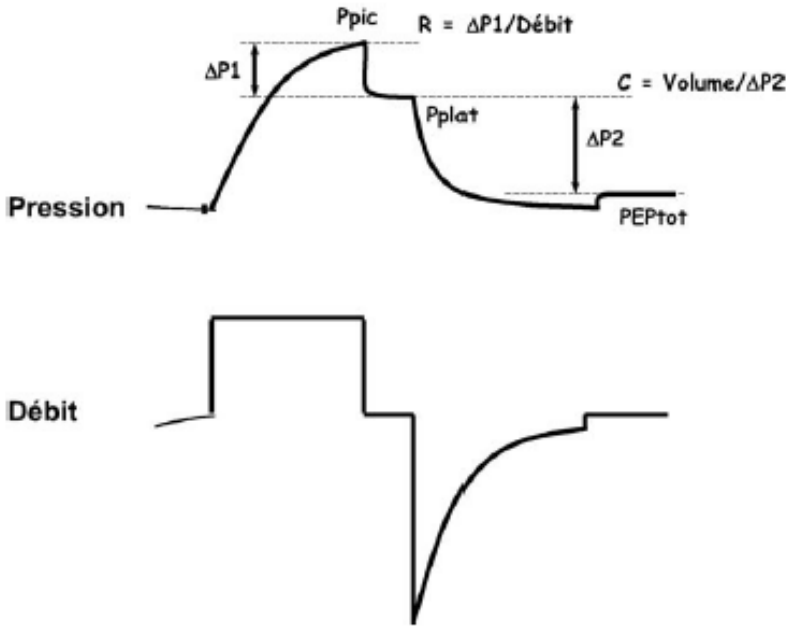


Figure 1: Schématisation des courbes pressions débit dans les voies aériennes au cours de la ventilation mécanique.
Ces courbes permettent de mesurer la Ppic, la Pplat, la PEEPtot et de calculer la pression motrice, la compliance et la résistance du système respiratoire si le volume et le débit du respirateur sont connus. Dans ce schéma Δp1=Ppic-Pplat et Δp2= Pplat-PEEPtot (9).

Lésions induites par la ventilation mécanique

Par définition, le SDRA est une agression pulmonaire directe ou indirecte qui induit des lésions histologiques de l'épithélium respiratoire et de l'endothélium capillaire ainsi que d'autres types de lésions comme décrites précédemment (4).Les lésions induites par la ventilation mécanique ou VILI sont des lésions de l'épithélium, de l'endothélium, des lésions fibroprolifératives et des lésions extra-pulmonaires (décompartimentalisation) qui s'ajoutent aux lésions préexistantes. Elles augmentent la perméabilité de la barrière alvéolo-capillaire et le passage systémique de médiateurs de l'inflammation ou d'agents infectieux. La conséquence étant une majoration de l'inflammation globale favorisant le syndrome de défaillance multiviscérale et augmentant le risque de décès (11). En l'état actuel des connaissances les VILI semblent s'organiser autour de quatre grands axes que sont le volotrauma, le barotrauma, l'atélectrauma et le biotrauma. Nous ne traiterons pas des autres facteurs qui ont montré de façon expérimentale un rôle sur les VILI et qui sont : l'acidose respiratoire, la fréquence respiratoire, l'hypertension pulmonaire, la température corporelle et le débit cardiaque (12).

1. Volotrauma

C'est en 1988 que Dreyfuss et al (13) ont avancé le concept de volotrauma. Le but était de comparer deux groupes de rats ventilés avec une pression dans les voies aérienne (Paw) comparable mais avec des volumes courants (Vt) différents. Un des groupes était ventilé avec de grands Vt et l'autre groupe était ventilé avec du strapp autour du thorax et de l'abdomen,

ce qui avait pour conséquence de diminuer le Vt et donc la surdistension pulmonaire. A pression dans les voies aériennes comparable le groupe avec les Vt les plus importants présentait plus d'œdème pulmonaire. Cette expérience a montré que les VILI étaient liées au volume distribué et à la surdistension associée et non pas seulement à la pression dans les voies aériennes. Ces résultats sont confirmés de façon expérimentale chez l'animal (14) ainsi qu'en clinique par l'étude ARMA (15) qui montre une diminution de la mortalité de 9% (31.0% vs. 39.8%, P=0.007) chez les patients ventilés de façon protectrice avec 6ml/kg par comparaison au volume courant dit conventionnel à ce moment-là de 12ml/kg de poids prédits par la taille.

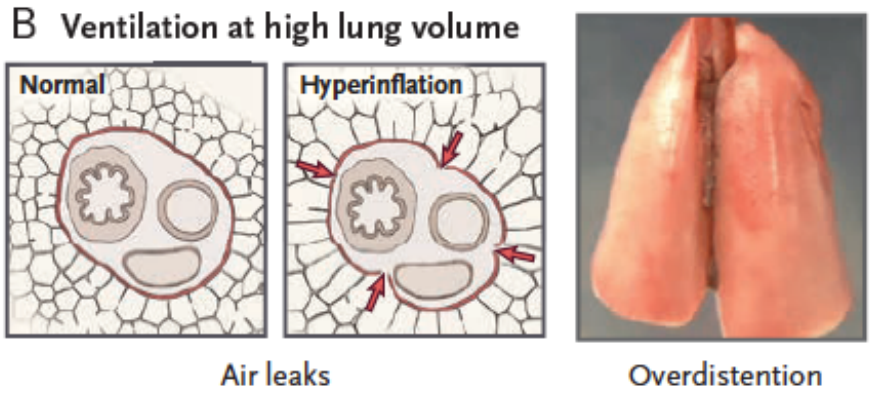


Figure 2: Schématisation du volotrauma
La surdistension des alvéoles induit des lésions de l'épithélium et du surfactant entrainant la mise en jeu de la cascade pro-inflammatoire comme schématisé sur la partie gauche du schéma (12). La partie droite du schéma montre des poumons surdistendus lié à un volume courant trop important (12).

2. Barotrauma

Lors de la ventilation mécanique des patients atteints de SDRA le barotrauma est une composante majeure des VILI et donc de la mortalité importante qui est associée au SDRA (3). Un des travaux princeps fut réalisé par Webb et Tierney qui ont montré que la ventilation en

pression positive intermittente (PPI) à thorax fermé, avec un pic de pression d'insufflation de 30 cmH2O pendant une heure produisait un œdème pulmonaire interstitiel chez le rat. Avec une Ppic de 45 cmH2O survenait encore plus rapidement un œdème pulmonaire sévère avec inondation alvéolaire (16).

Durant la dernière décennie plusieurs études se sont attachées à étudier l'intérêt de ventiler les patients avec des PEEP élevées avec l'idée de maintenir les espaces ventilés ouverts et de recruter d'autres espaces non ventilés. Ces études montrent souvent un bénéfice en termes d'oxygénation pour les patients les plus hypoxémiques mais pas en termes de pronostic. Une étude prospective contrôlée randomisée incluant plus de 1000 patients, publiée en 2017 comparait une stratégie de ventilation de patients présentant un SDRA modéré à sévère utilisant dans le bras expérimental, une stratégie de recrutement pulmonaire maximale par un essai décrémental de PEEP à une stratégie de ventilation conventionnelle. Dans le groupe expérimental l'étude a retrouvé une surmortalité précoce à J28 (55.3% versus 49.3% avec hazard ratio [HR], 1.20; 95% CI, 1.01 to 1.42; P = .041) et une surmortalité tardive (mortalité à 6 mois 65.3% vs 59.9% ; HR, 1.18; 95% IC, 1.01 to 1.38; P = .04). Dans cette étude il y avait également une majoration des effets indésirables à type de pneumothorax et d'arrêt cardiaque dans le groupe expérimental (17).

La réduction du barotrauma doit donc être au centre de nos préoccupations. Cette problématique relève en partie du réglage de la PEEP optimale pour atteindre le meilleur rapport oxygénation/VILI. La question de ce réglage n'est toujours pas entièrement résolue. Les données actuelles pour l'optimiser s'organisent notamment autour de la pression de plateau, de la pression motrice et du réglage de la PEEP grâce à la pression œsophagienne.

a. La pression de plateau (Pplat)

Pour rappel, la Pplat est la pression appliquée aux alvéoles et aux espaces respiratoires distaux. On la calcule en faisant une pause inspiratoire forcée sur le respirateur de 0.5 à 1 seconde (18). Dans cette situation, lorsque le débit est nul, toutes les pressions entre le respirateur et les alvéoles s'équilibrent, la Pplat représente la pression qui règne au sein des alvéoles en fin d'inspiration dans des conditions statiques. On considère actuellement que la Pplat cible doit être de 25 cmH20 sans dépasser 30cm de H20 (15).

b. La pression motrice (Δp)

La Δp est un des paramètres à prendre en compte pour éviter les barotraumatismes. Pour rappel la Δp est égale à la formule suivante :

$$\Delta p = Pplat - PEEPt$$

(Pplat : Pression de plateau, PEEPt : PEEP totale= PEEP mesurée + PEEPintrinsèque)

Or la compliance du système respiratoire répond à la formule suivante :

$$C = V/\Delta p$$

(C : compliance thoraco pulmonaire, V : Volume insufflé)

Nous avons donc la formule suivante :

$$\Delta p = Pplat - PEEP = V/C$$

Dans le SDRA le Vt dépend de l'importance de l'atteinte parenchymateuse et du concept de « baby lung » qui en résulte (19). C'est pourquoi pour une diminution de la compliance du système respiratoire qui peut être observée dans les SDRA nous observerons une augmentation de la ΔP. Dans une étude regroupant les données individuelles de neuf études incluant 3562 patients atteint de SDRA sous ventilation mécanique, Amato and coll. ont

démontré que la pression motrice était un paramètre associé au pronostic indépendamment du volume courant et de la pression de plateau (19).

c. Réglage de la PEEP grâce à la pression œsophagienne.

La mesure de la pression œsophagienne est une des techniques qui permet d'estimer la pression pleurale et donc la pression transpulmonaire (PTP) même si elle ne prend pas en compte les différences de PTP entre la partie dorsale du poumon où se situe le capteur de pression œsophagienne et la partie ventrale du poumon (20). En 2008 dans l'étude EPVENT-1, Talmor (21) étudie le réglage d'une PEEP qui permet de maintenir la meilleure oxygénation tout en évitant l'alternance fermeture/surdistension des alvéoles. Pour estimer ce réglage il utilise un cathéter de pression œsophagienne qui estime la PTP. Son but est d'avoir une PTP expiratoire entre 0 et 10 cmH20 et une PTP inspiratoire < 25cmH20. L'étude a inclus 61 malades et a montré une amélioration de l'oxygénation lorsque que la PEEP était réglée pour avoir une PTP expiratoire positive. Les résultats ont aussi montré une augmentation de la compliance du système respiratoire (P=0.001). La mortalité à j28 entre les deux groupes était à la limite de la significativité (17% vs 39% ; P =0 .055). L'étude EPVENT-2 (NCT01681225) qui a prévu d'inclure 200 patients nous apportera des éléments de réponses chez les patients atteint de SDRA modéré à sévère puisque son critère de jugement principal est un critère composite (nombre de jours vivant et sans ventilation mécanique entre J0 et J28).

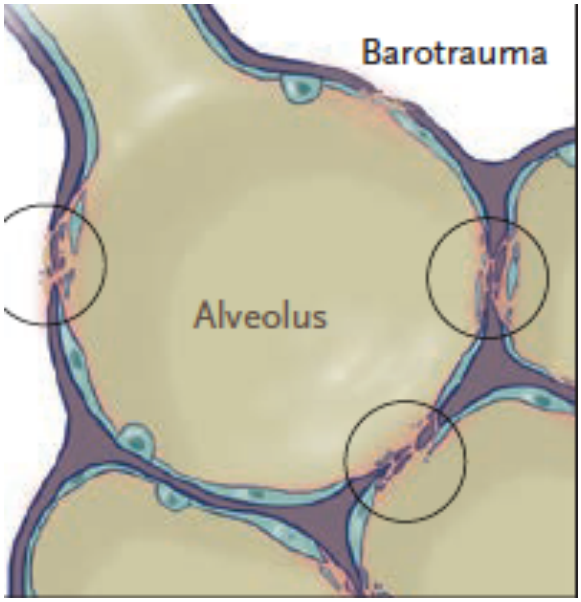


Figure 3 : Schématisation du barotrauma
Cette figure illustre la rupture de la membrane alvéolo capillaire lors d'une pression dans les voies aériennes trop élevée (12).

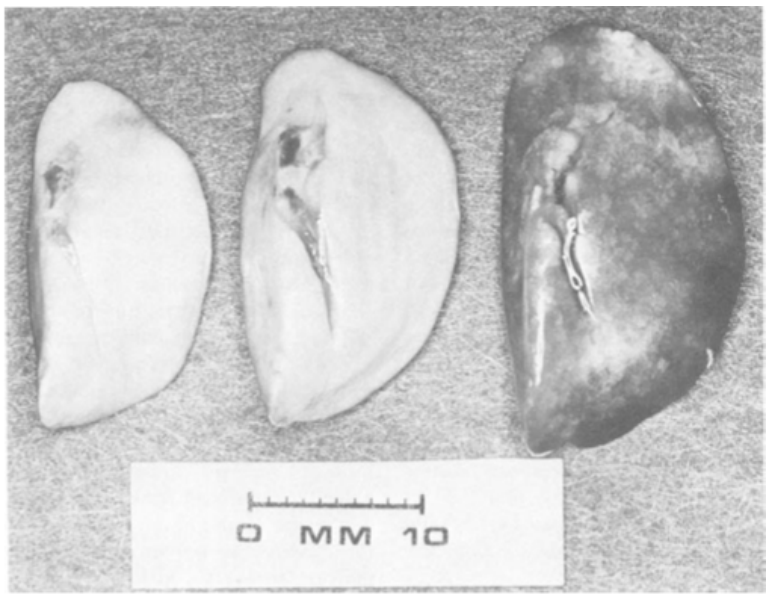


Figure 4: Poumon de rats ventilés avec des pressions différentes
Illustration du barotraumatisme avec des poumons de rats. Le poumon de gauche est ventilé avec une Ppic de 14cmH20 PEEP 0cmH20, le poumon du milieu est ventilé avec une Ppic de 45cmH20 PEEP 10cmH20, le poumon de droite est ventilé avec une Ppic de 45 cmH20 PEEP 0cmH20.L'aspect noir et congestif du poumon ventilé avec une Ppic de 45 cmH20 est apparent (16).

3. Atélectrauma

L'atélectrauma est secondaire à l'ouverture et la fermeture répétées des voies aériennes et des espaces alvéolaires distaux au cours de la ventilation mécanique. Il est responsable d'une dysfonction du surfactant, d'une modification structurelle de l'épithélium respiratoire et d'une majoration de l'œdème pulmonaire (12,22).

L'atélectrauma est majoré dans les zones hétérogènes où les forces d'étirement dans les zones frontières sont de quatre à cinq fois supérieures aux autres régions du poumon (23). Dans certains SDRA les lésions seront localisées à un seul poumon ou à un lobe ce qui aura pour conséquence de majorer ce phénomène.

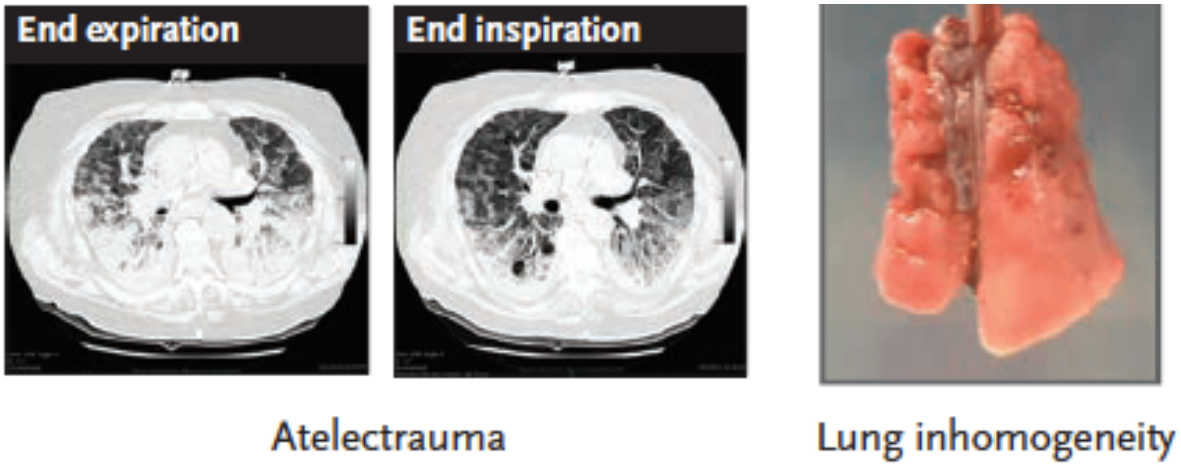


Figure 5: Schématisation de l'atélectrauma
Sur la coupe scanographique de gauche : En fin d'expiration toute la partie dorsale du poumon est atéléctasiée alors qu'en fin d'inspiration quasiment toute la totalité du poumon est ventilée. Cela traduit bien ce phénomène d'ouverture/fermeture. Sur le schéma de droite on voit bien l'inhomogénéité du poumon entre des zones atélectasiées en haut et sur le poumon droit alors que le lobe inferieur gauche est surdistendu (12).

4. Biotrauma

Lors de la ventilation mécanique l'application des différentes forces évoquées sur le poumon entraine la libération de médiateurs de l'inflammation : hydroxyproline, transforming growth factor-β, interleukine-8, interleukine-6, interleukine 1-β, tumor necrosis factor-α, β-catenin. Cette libération est le fait d'une atteinte directe par étirement cellulaire mais aussi d'une activation de la cascade de l'inflammation et de recrutement de cellules telles que les macrophages et les polynucléaires neutrophiles (12). Le biotrauma est d'autant plus néfaste que la perméabilité alvéolo capillaire est augmentée et qu'il y a un relargage systémique pouvant majorer le syndrome de défaillance multi viscérale (11,24).

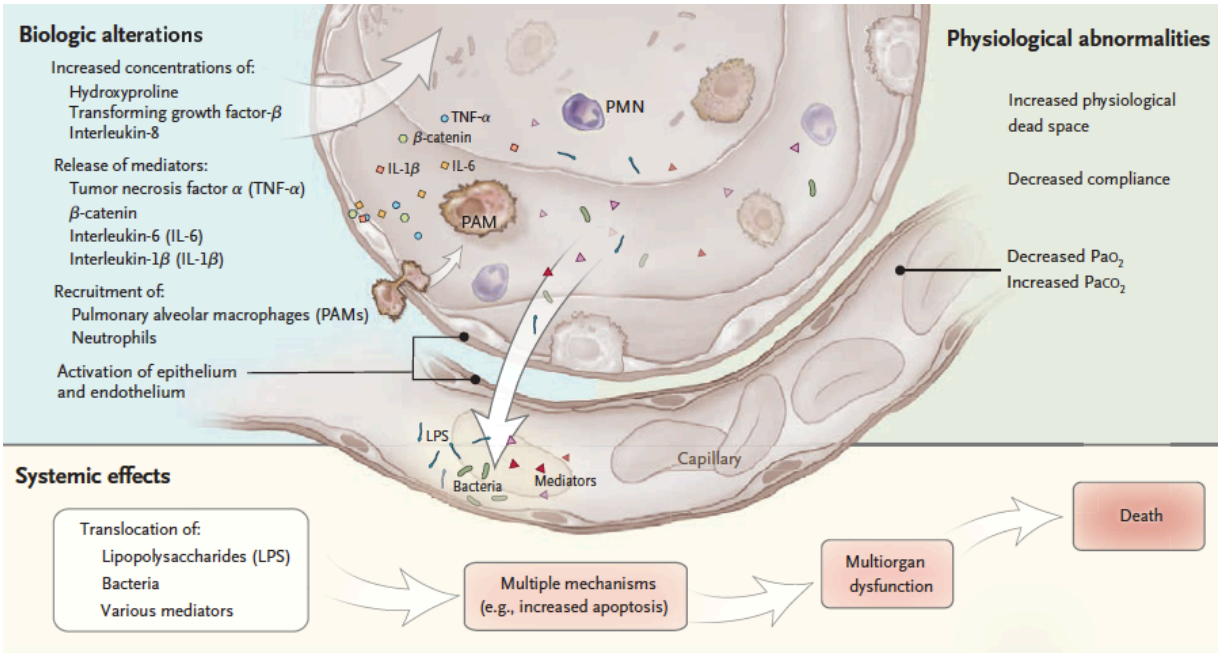


Figure 6: Physiopathologie du biotrauma
Les différents mécanismes responsables des VILI sont à l'origine d'une activation de la cascade de l'inflammation et d'un recrutement de cellules pro-inflammatoires. La perméabilité alvéolo capillaire étant augmentée il y a relargage systémique de ces substances ainsi que des agents infectieux responsables (virus, bactérie). Ceci a pour conséquence d'augmenter le syndrome de défaillance multi-viscérale et la morbi-mortalité qui en découle (12).

5. Place des curares dans la prévention des lésions induites par la ventilation mécanique (VILI)

L'étude ACURASYS (25) publiée en 2010 consacre la place de la curarisation précoce, continue et de courte durée dans la prise en charge des SDRA sévères avec un rapport PaO2/FiO2 < 120. Le bénéfice retrouvé en termes de mortalité à J 90 après ajustement sur le rapport PaO2/FiO2, et la Pplat montre un hazard ratio (HR) de 0.68 dans le groupe des curares (cisatracurium) comparé au groupe placebo (95% Intervalle de confiance [IC] , 0.48 à 0.98; P = 0.04). Deux hypothèses peuvent expliquer cette différence de mortalité par diminution des VILI. D'une part la curarisation diminue les barotraumatismes en réduisant l'asynchronie patient/ventilateur et d'autre part le cisatracurium pourrait participer au contrôle du biotrauma via un effet anti-inflamatoire (26,27). L'étude multicentrique américaine ROSE (Reevaluation of Systemic Early Neuromusculare Blockade) actuellement en cours (NCT02509078) apportera des éléments de réponse à cette question.

Effets physiologiques du Décubitus Ventral

1. Homogénéisation de la pression transpulmonaire (PTP)

Comme nous l'avons expliqué précédemment la PTP est la force de distension appliquée au poumon dont la formule est rappelée ici.

$$PTP=Paw- Ppl_{insp}= Pplat-Poeso_{insp}$$

(Paw : Pression dans les voies aériennes, Ppl_{insp}: Pression pleurale inspiratoire Pplat : pression de plateau, $Poeso_{insp}$: pression oesophagienne inspiratoire)

En décubitus dorsal, la pression pleurale (Ppl) est plus importante dans les régions dorsales ou dites dépendantes de la gravité. C'est pourquoi pour une Paw fixée par le ventilateur la PTP est plus basse à la partie dorsale du poumon ce qui entraine des atélectasies. La PTP est en revanche plus élevée à la partie ventrale ou dites non dépendante du poumon ce qui peut entrainer une distension de ces espaces aériens.

Lors du SDRA, la partie dorsale du poumon est plus lourde (inflammation, gradient de rétention hydro sodée qui se distribue dans les zones déclives, poids du poumon sus-jacent) ce qui a pour effet de majorer ce gradient de pression. Dans ces conditions, en décubitus dorsal, le volume courant est préférentiellement distribué à la partie ventrale, non dépendante, des poumons. Il en résulte une majoration des atélectasies des régions dorsales et une surdistension de la partie ventrale des poumons. Comme nous l'avons vu précédemment, ce phénomène d'atélectasie et de surdistension engendre des VILI. En redistribuant préférentiellement le volume courant dans les régions dorsales qui deviennent non dépendantes de la gravité, le décubitus ventral homogénéise la pression trans-pulmonaire et minimise les VILI (21).

2. Diminution de la compression pulmonaire

En décubitus dorsal la partie postérieure du poumon est comprimée par son propre poids (phénomène exacerbé en cas de SDRA), par le poids du médiastin et par le diaphragme. Gattinoni décrit ce phénomène comme le modèle de l'éponge (28,29). Le décubitus ventral réduit la compression du poumon par son propre poids via un effet de drainage bronchique et de redistribution gravito-dépendante des fluides. En DV, le poids du médiastin est supporté par le sternum plutôt que par les parties molles postérieures du poumon. Dans le cas du SDRA la compression de la partie postérieure du poumon par le diaphragme peut être exacerbée par différents facteurs : dysfonction diaphragmatique lors de d'une ventilation mécanique prolongée, curarisation prolongée et continue lors des SDRA sévères, augmentation de la pression intra abdominale. Le décubitus ventral permet une ré-aération totale ou partielle des parties postérieures déclives (28).

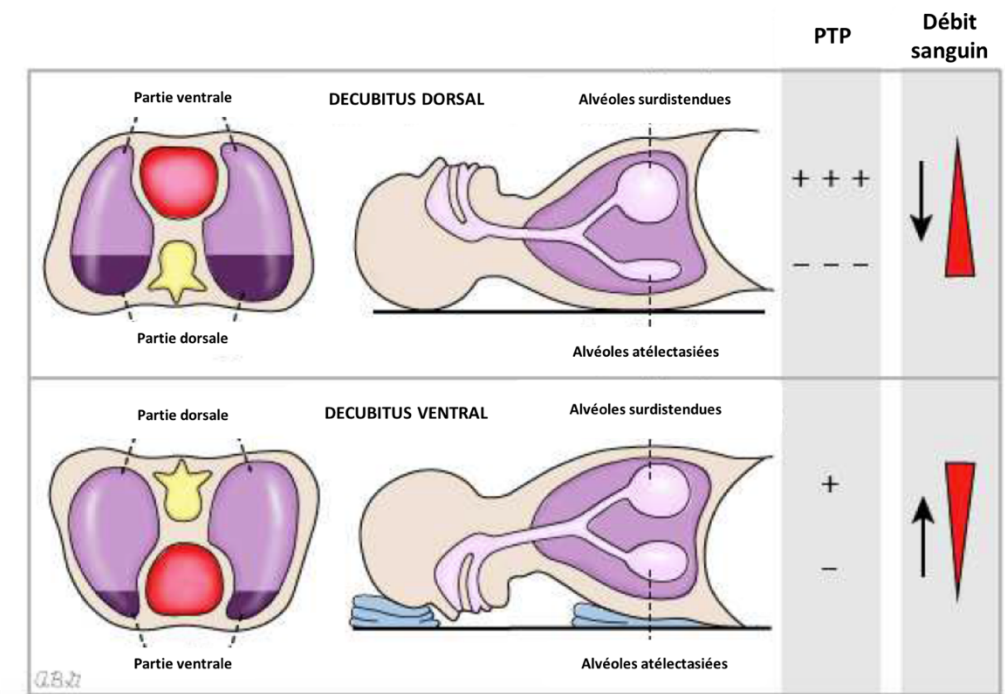


Figure 7: Effets physiologiques du décubitus ventral
Ce schéma synthétise les différents effets physiologiques du DV : homogénéisation de la pression transpulmonaire, diminution de la compression et modification du rapport ventilation perfusion (www.uptodate.com)

3. Modification du rapport ventilation perfusion : le décubitus ventral réduit le shunt intra-pulmonaire

Depuis les études de physiologie respiratoire de West en 1964, nous savons que chez le volontaire sain en position physiologique la perfusion pulmonaire est plus importante dans les zones gravito dépendantes c'est à dire aux bases chez le sujet en position debout et dans les zones dorsales du poumon chez le sujet en position couchée. Ces résultats sont souvent extrapolés aux patients de réanimation avec toutes les limites que comporte cette comparaison.

Dans le cadre d'un SDRA en décubitus dorsal, les zones les mieux perfusées sont aussi celles les moins aérées ce qui est responsable d'un shunt intra-pulmonaire et *in fine* d'une hypoxémie sévère.

Lors du passage en décubitus ventral, les atélectasies se retrouvent à la partie ventrale du poumon, là où la perfusion est la moins importante. De plus les parties dorsales qui restent les mieux perfusées se retrouvent normalement ventilées. Il y a donc une diminution du shunt intra-pulmonaire lié, une amélioration du rapport ventilation perfusion (28,30) et une amélioration de l'oxygénation.

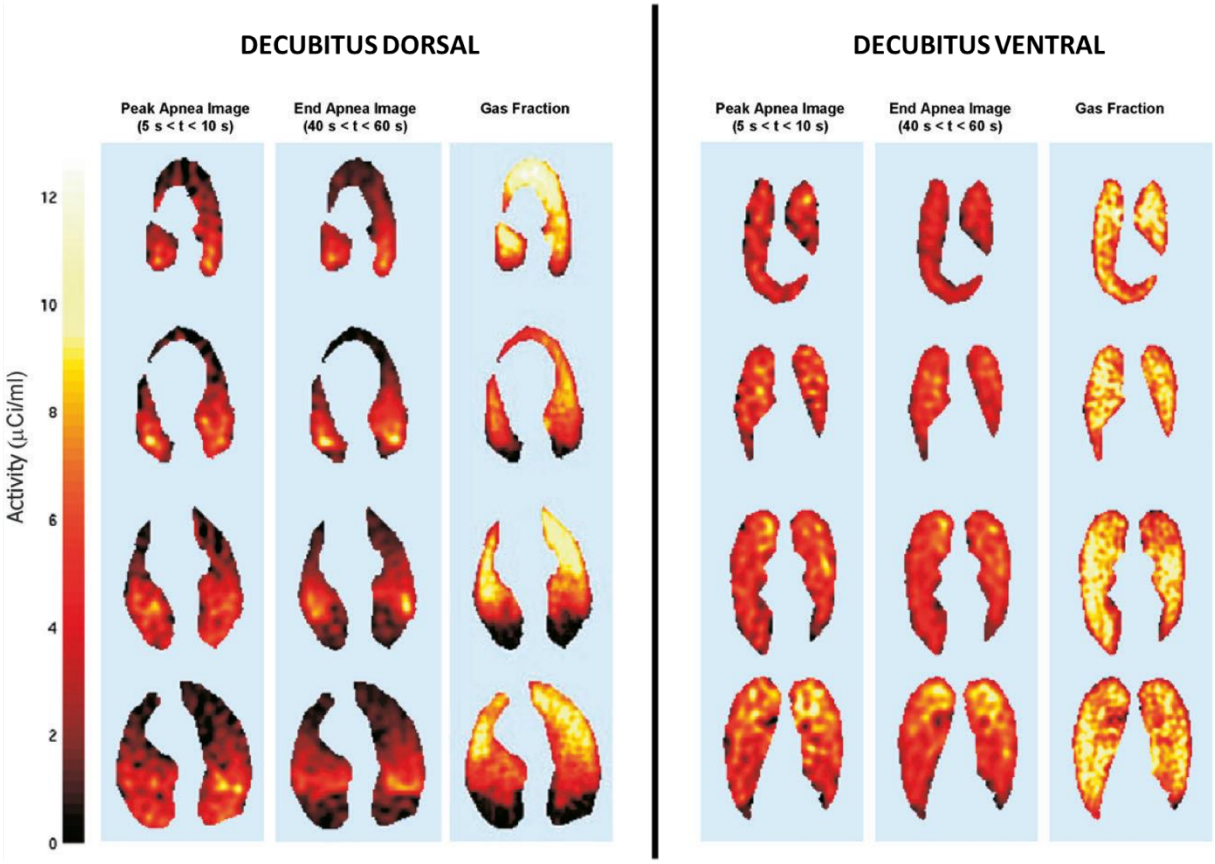


Figure 8:Amélioration du rapport ventilation perfusion en DV illustrée par une scintigraphie de ventilation perfusion

PET scanner d'un animal en décubitus dorsal et en décubitus ventral. Quatre coupes de poumon sont présentées (de haut en bas, dans le sens crânial caudal). Dans les deux positions, les images de la première colonne correspondent à la distribution régionale de la perfusion. Notez la distribution préférentielle de la perfusion aux régions dites dépendantes et l'homogénéisation de la perfusion en décubitus ventral. Les images de la deuxième colonne montrent la distribution régionale de la perfusion dans les régions perfusées et ventilées. Les régions de shunt peuvent être visualisées sous forme de régions dans lesquelles l'activité du traceur est présente dans les images de la première colonne mais absente dans les images de la deuxième colonne. La troisième colonne correspond aux régions ventilées Ceci nous illustre bien une diminution du shunt intra pulmonaire en décubitus ventral (31).

Efficacité du décubitus ventral dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë

L'amélioration dans près de 80% des cas de l'oxygénation lors du DV est connue depuis plus de 30 ans (6,30,32–37). Cependant les bénéfices cliniques sur la survie et la diminution de la durée de ventilation mécanique n'ont été démontrés qu'en 2013 grâce à un essai randomisé multicentrique français (7). Ces résultats ont été confirmés par la suite dans plusieurs méta analyses (38).

1. Effet sur l'oxygénation

De nombreuses études ont montré un bénéfice en termes d'oxygénation des patients atteints de SDRA mis en décubitus ventral (6,30,32–37,39). Ces études sont hétérogènes quant à la population étudiée et ont parfois été menées sur de petits effectifs mais elles ont servi de justification à des études de plus grande ampleur. Ces études retrouvent un bénéfice en termes d'oxygénation et d'amélioration du rapport PaO2/FiO2 mais ne retrouvent pas d'amélioration de la survie. Les patients dits « répondeurs » sont définis par une augmentation d'au moins 20% du rapport PaO2/FiO2 après mise en position ventrale. On distingue les répondeurs « précoces » avant la 6ème heure de la mise en DV, des répondeurs « tardifs », après la 6ème heure de mise en DV.

2. Effet sur la mortalité et sur la durée de ventilation mécanique

Avant 2013, seules les analyses *post hoc* ne prenant en compte que les malades les plus graves (PaO2/FiO2<100) retrouvaient un bénéfice en termes de mortalité.

L'étude PROSEVA est la première étude randomisée, contrôlée, multicentrique sur un grand effectif qui montre un bénéfice en termes de survie chez les patients atteints de SDRA sévères avec un rapport PaO2/FiO2<150 pour une FiO2> 0,6 avec une PEEP> 5cmH2O (3).

Les séances de DV précoces, débutées dans les 36-48h suivants l'initiation de la ventilation mécanique pour SDRA, étaient d'une durée minimum de 16h/24h et répétées quotidiennement tant que le rapport PaO2/FiO2 n'était pas >150 (4 jours en moyenne durant l'étude). 237 patients avaient été inclus dans le groupe DV et 229 dans le groupe décubitus dorsal (DD). La mortalité à J28 était respectivement de 16% dans le bras interventionnel contre 32.8% dans le bras contrôle (p<0.001). La mortalité à J90 était de 23% dans le bras interventionnel contre 41% dans le bras contrôle (p<0.001). Cet effet sur la mortalité pour les SDRA modérés à sévères est confirmé par une méta-analyse récente qui regroupe 8 études dont l'étude PROSEVA (38). Les résultats de l'étude PROSEVA ne sont probablement pas uniquement liés au DV mais bien à la stratégie multimodale organisée autour de 3 grands axes qui pourraient réduire les VILI :

- Le DV précoce, prolongé, répété tant que PaO2/FiO2<150
- Ventilation protectrice (Vt cible à 6ml/kg de poids prédit par la taille)
- Curarisation précoce, continue et de courte durée si PaO2/FiO2<150 (25)

Le DV dans la prise en charge des SDRA modérés à sévères est une recommandation forte (40). Cependant l'étude épidémiologique LUNG SAFE a rapporté une sous-utilisation de la technique puisque seulement 16,3% (IC 95%, 13.7%-19.2%) des patients atteints de SDRA sévères en ont bénéficié (41).

3. Autres effets du DV dans le SDRA sévère

L'étude PROSEVA a également retrouvé un bénéfice en termes de réduction du temps de ventilation mécanique contrairement aux études précédentes (37,42). Cependant aucune étude ne semble retrouver de bénéfice sur la durée d'hospitalisation en réanimation (42,43). Il est également très important de noter que la réponse en termes de PaCO2 est indépendante de la réponse en termes de PaO2 et qu'elle a été retrouvée comme indépendamment associée à une meilleure survie dans la prise en charge des patients atteints de SDRA et mis en DV (44,45).

Ventilation mécanique sous ECMO

1. Principe de la ventilation sous ECMO

a. Généralités

Les SDRA sévères ne répondant pas aux thérapeutiques habituelles que sont 1/ la ventilation protectrice (15) , 2/ la curarisation (25) et 3/ le positionnement en DV (7), peuvent bénéficier de thérapeutiques de sauvetages telles que l'ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation) (46) ou le monoxyde d'azote inhalé (NOi). Le schéma ci-dessous illustre l'oxygénation et la décarboxylation par une système d'ECMO veino-veineuse (ECMO-vv) (47).

Le principe de l'ECMO-vv est d'oxygéner une partie du sang de l'organisme à la place des poumons. Cela permet de diminuer la ventilation minute administrée par le respirateur et de mettre les poumons au repos pour qu'ils cicatrisent. Pour ce faire l'ECMO est composée d'une une pompe qui prélève du sang veineux riche en CO2 et pauvre en O2. Pour être efficace on considère que le débit d'ECMO doit être équivalent au 2/3 du débit cardiaque. Ce sang prélevé en fémoral ou en jugulaire en fonction de la configuration choisie passe au contact d'une membrane semi perméable. De l'autre côté se trouve un gaz riche en O2 qui diffuse et permet d'oxygéner le sang. Le CO2 est éliminé en diffusant à travers cette membrane, c'est ce qu'on appelle la décarboxylation. Une fois le sang oxygéné et décarboxylé, il est restitué en CO2 au patient via une canule de réinjection qui se trouve le plus souvent au niveau jugulaire interne droit. Depuis la pandémie de grippe H1N1 en 2009 et le développement de cette technique on estime le nombre d'ECMO-vv pour SDRA sévère à 300 cas annuels en France (48).

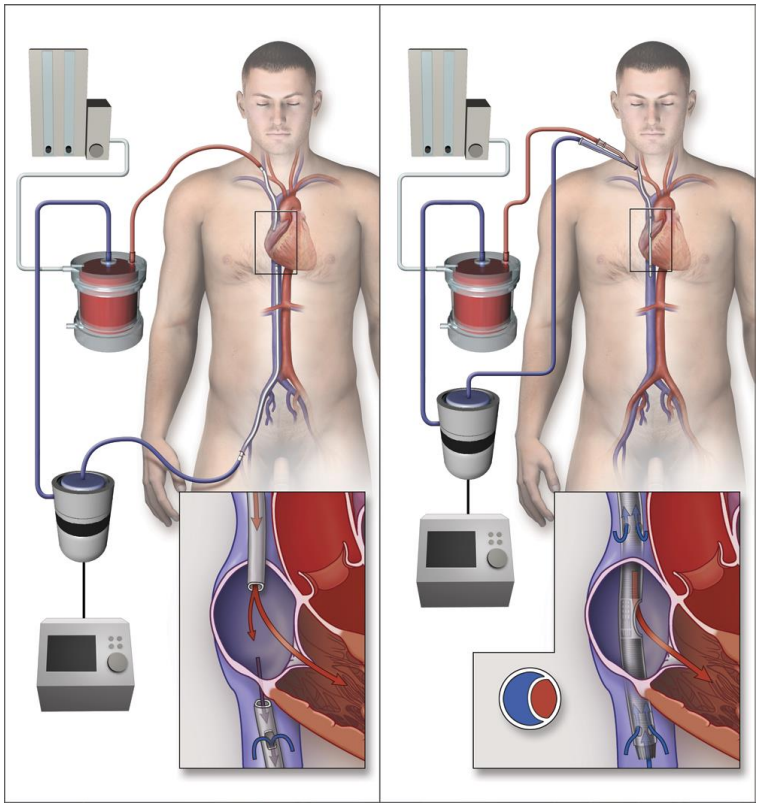


Figure 9: Disposition possible des canules d'ECMO
Le système d'ECMO veino veineuse peut être placé en fémoro-jugulaire comme le schéma de gauche ou en jugulo-jugulaire comme le schéma de droite (47).

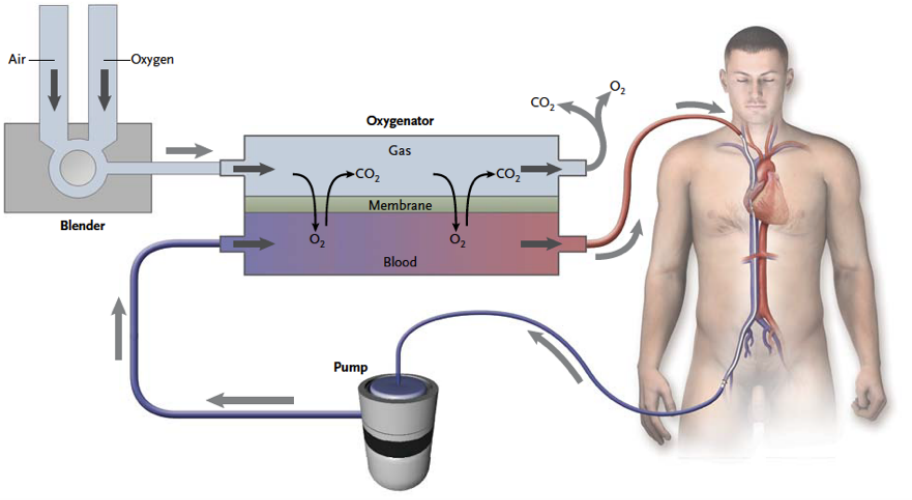


Figure 10: Oxygénation et épuration du CO2 sous ECMO
Le sang veineux pauvre en O2 est aspiré via une canule de prélèvement positionnée dans la veine cave inférieure grâce à une pompe centrifuge. Puis le sang dé-oxygéné traverse un oxygénateur à membrane permettant une diffusion des gaz selon une perméabilité sélective du CO2 et de l'O2 selon un gradient de pression partielle. Le sang dé-carboxylé et oxygéné est ensuite restitué au patient via la canule de réinjection. L'oxygénation est proportionnelle au débit sanguin traversant la membrane tandis que la décarboxylation est inversement proportionnelle au débit de gaz frais traversant la membrane(47) .

b. Ventilation mécanique sous ECMO

Les modalités de délivrance de l'ECMO sont relativement standardisées, cependant les paramètres de ventilation sous ECMO et les thérapeutiques adjuvantes associées le sont moins (49). En l'absence de données prospectives robustes, nous proposons la stratégie de réglage du respirateur suivante :

- Pplat<25cmH2O
- Volume courant entre 2 et 3 mL/kg de poids prédit par la taille et moins si l'objectif de Pplat n'est pas atteint
- PEEP entre 10 et 15 cmH2O ou mieux titrée sur la pression œsophagienne
- Pression motrice < 12 cmH2O
- FR entre 5 et 15 cycles /min
- FiO2 la plus basse possible permettant d'assurer les objectifs d'oxygénation artérielle (SpO2 92- 95 %)

2. Essais cliniques modernes comparant une stratégie de recours à l'ECMO au cours du SDRA sévère

L'étude CESAR (46) publiée en 2009, s'est intéressée de manière prospective, randomisée et contrôlée à la prise en charge des SDRA sévères en comparant une stratégie de prise en charge conventionnelle à une stratégie de prise en charge par une équipe spécialisée dans le SDRA qui avait accès à une ECMO-vv si nécessaire. Les critères d'inclusion étaient un SDRA sévère (défini par un score de Murray > 3 ou PH<7,20). L'étude a inclus 90 patients dans chaque bras et la survie à 6 mois et sans séquelle était meilleure dans le groupe de patients qui était pris en charge par une équipe dédiée avec un recours possible à l'ECMO-vv : 63% contre 47% (RR

0,69, IC 95% : 0,05-0,97, p=0,03). Il faut noter que dans cette étude seulement 75% (n=68) des patients pris en charge par l'équipe dédiée ont été mis sous ECMO-vv. Les résultats observés sont donc le reflet de la prise en charge globale de l'équipe et non pas uniquement l'effet propre de l'ECMO-vv. L'étude EOLIA (8) publiée en 2018 a comparé pour des SDRA sévères après échec des thérapeutiques de secours pour l'hypoxémie, une stratégie de recours précoce à l'ECMO-vv associée à un protocole de réglage de la ventilation par rapport à une stratégie de ventilation ultra protectrice (Vt 4-6ml/kg, bas niveau de PEEP) associée à des thérapeutiques de sauvetage si nécessaire : DV, curarisation, NO. Il s'agit d'une étude prospective, randomisée, contrôlée, multicentrique. Les critères d'inclusion étaient un SDRA très sévère qui répondait à au moins un de ces trois critères : PaO2/FiO2<50 mmHg pendant plus de 3 heures, PaO2/FiO2<80 mmHg pendant plus de 6 heures, un pH <7,25 associé à une PCO2>60mmHg pendant plus de 6 heures. Les patients du groupe contrôle pouvaient bénéficier d'un crossover dans le groupe ECMO. Le critère de jugement principal était la mortalité à J60. 249 patients ont été inclus dans l'étude. La mortalité à J60 était de 44/124 patients (35%) dans le groupe ECMO et de 57/125 (46%) dans le groupe contrôle (RR, 0.76; 95% [IC], 0.55 to 1.04; p = 0.09). L'étude n'a pas démontré une supériorité au recours précoce de l'ECMO-vv dans la prise en charge du SDRA très sévère. Cependant il faut nuancer les résultats pour plusieurs raisons. D'une part, 35 patients soit 28% des patients du groupe contrôle ont bénéficié d'un cross-over dans le groupe ECMO, et ces patients avaient une probabilité extrêmement faible de survie en l'absence de recours à l'ECMO de sauvetage (SpO2 moyenne au moment de l'ECMO à 77%, 9 patients sur 35 canulés en arrêt cardiaque). D'autre part, les résultats peuvent aussi être liés à l'absence de répartition homogène du DV entre les deux groupes étudiés puisque dans le groupe contrôle 90% des patients ont eu du DV avant et/ou après la randomisation contre 66% pour le groupe ECMO.

3. Association du DV et de l'ECMO

L'intérêt de l'ECMO est de réduire l'énergie mécanique transférée par le respirateur aux poumons lésés en assurant tout ou partie des échanges gazeux via le poumon artificiel ou « membrane lung ». Ainsi sous ECMO les patients bénéficient d'une stratégie de ventilation ultra protectrice avec un Vt cible <4ml/kg (14,46,47,50–52), une fréquence autour de 10 cycles/min et une réduction de la Pplat et de la pression motrice permettant de réduire les VILI. (14,46,47,50–52). Cependant, cette ventilation à bas volume, basse pression pourrait avoir comme corolaire de majorer les atélectasies et d'altérer le rapport ventilation perfusion. Une analyse rétrospective sur 3 centres internationaux incluant 168 malades sous ECMO montre qu'une PEEP plus élevée durant les trois premiers jours sous ECMO est associée à une diminution de la mortalité (53). La PEEP moyenne durant les trois premiers jours sous ECMO était de 12 +/- 3 cmH2O. Cet effet de la PEEP sur la mortalité est retrouvé en analyse multivariée (Hazard Ratio, 0.75; 95% IC, 0.64–0.88 ; p = 0.0006). Les hypothèses avancées par les auteurs sont une diminution des atélectasies et une amélioration du rapport ventilation perfusion.

Il y a donc un compromis à trouver entre une ventilation ultra protectrice et des niveaux de PEEP permettant de limiter les phénomènes de dé-recrutement pulmonaire. L'association du DV lors de l'ECMO pourrait permettre en mieux distribuant une ventilation alvéolaire minimale de diminuer les phénomènes d'atélectasies des zones dépendantes de la gravité, augmentant le rapport Va/Q et en améliorant l'oxygénation systémique. Un sevrage de l'ECMO plus précoce pourrait permettre de limiter certaines complications (thromboses, hémorragies, hémolyse, infections liées au dispositif) et ainsi améliorer le pronostic.



Figure 11: Procédure de mise en décubitus ventral sous ECMO

Le tableau suivant permet de comparer les études les plus récentes qui se sont intéressées à l'association DV/ ECMO et leurs effets sur les principaux paramètres ventilatoires : PaO2/FiO2, PaCO2, compliance du système respiratoire. (54–59)

	Type d'étude	Nombre de patients	Nombre de procédures	Durée de la procédure	Effet sur l'oxygénation précoce	Effet sur l'oxygénation tardive >1h	Effets sur la compliance du système respiratoire	Effet sur la PCO2	Complications rapportées liées au DV sous ECMO, n
Kimmoun et al, Ann Intensive Care. 2015	Rétrospective	17	27	24h	oui	oui	oui	non	• Thrombose de l'oxygénateur (1) • Diminution du débit d'ECMO (1)
Guervilly C et al, Minerva, Anestesiol. 2014	Prospective	15	21	12h	oui	oui	non	non	• Retard diagnostic de pneumothorax (1)
Kredel, Perfusion, 2014	Rétrospective	9	9	7h	oui	oui	oui	non	• Entrée d'air dans le circuit (1) • Défaillance de la pompe (1)
Masuda, J Artif Organs, 2014	Rétrospective	5	9	15h	oui	oui	-	-	• Pas de complication
Kimmoun et al, ICM, 2013	Case report	1	1	24h	oui	oui	oui	-	• Pas de complication
Kipping, Int J Artif Organs, 2013	Rétrospective	12	74	8h	oui	oui	non	non	• Obstruction endo-trachéale sur saignement (1) • Arrêt cardiaque sur embolie pulmonaire (1)

Figure 12: Différents travaux ayant étudiés l'association des procédures de décubitus ventral lors d'ECMO-vv pour SDRA sévère

Dans notre étude pilote (54) nous avons testé la faisabilité de poursuivre le DV chez des patients assistés pour SDRA sévères par ECMO-vv pour les indications suivantes : hypoxémie sévère avec PaO2/FiO2<70, ventilation agressive avec nécessité d'avoir une Plat>32cmH2O et échec de sevrage de l'ECMO après au moins 10 jours d'ECMO. Nous avions retrouvé un effet favorable et prolongé sur l'oxygénation sans effet indésirable majeur. Ce travail préliminaire nous a encouragé à poursuivre ces procédures. Le travail suivant est l'évaluation de la poursuite du DV chez des patients sous ECMO-vv sur le pronostic et le sevrage de l'ECMO.

Étude originale

Lettre à l'éditeur

Introduction

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë sévère (SDRA) reste associé à une mortalité élevée dans les études observationnelles (41) et randomisées (17). Des séances précoces, prolongées et répétées de positionnement en décubitus ventral (DV) ont montré des résultats substantiels chez les patients atteints de SDRA dont le rapport PaO2 / FiO2 était <150 mmHg (7). Dans les formes les plus sévères de SDRA, l'oxygénation par membrane extracorporelle veino-veineuse (ECMO-vv) est considérée comme une option thérapeutique précoce à considérer au cas par cas si l'hypoxémie mettant en jeu le pronostic vital ou l'acidose respiratoire persistent malgré le recours à la ventilation protectrice associée à la curarisation et au DV si possible (60). Dans les différentes études environ 50% des patients traités par ECMO-vv avaient déjà été positionnés en DV (8,61,62). Les études qui ont évalué la faisabilité et l'intérêt de maintenir les séances de DV pendant l'ECMO-vv ont montré une amélioration de l'oxygénation avec le DV ainsi qu'un faible taux de complications dans les équipes formées (54,55).

Par conséquent, l'objectif de cette étude plus vaste était de comparer le taux de survie à 90 jours des patients pris en charge par ECMO-vv associé à des séances de DV concomitantes aux patients pris en charge par ECMO-vv seule.

Matériels et Méthodes

Tous les adultes traités par ECMO-vv pour un SDRA entre janvier 2012 et avril 2017 dans notre service de réanimation médicale de 14 lits de l'Assistance Publique Hôpitaux de Marseille (APHM) ont été inclus. Les patients ont été soit canulés dans notre service, soit dans un centre externe, puis transférés dans notre service via l'Unité Mobile d'Assistance Circulatoire (UMAC). Avant d'envisager la mise en place de l'ECMO-vv, une session de DV était systématiquement réalisée dans notre centre si possible, ou fortement encouragée pour les patients des centres extérieurs. L'ECMO-vv a été envisagée si 1/ les patients présentaient un rapport PaO2 / FiO2 inférieur à 70 mmHg pendant au moins 6 h avec une FiO2 égale à 1 et une pression en fin d'expiration positive (PEEP) ajustée pour avoir une pression de plateau (Pplat) de 28-30 cm/H2O, 2 / Si le rapport PaO2/FiO2 était inférieur à 100 mmHg associé à une valeur de Pplat supérieure à 35 cmH2O ou 3/ ou en présence d'une acidose hypercapnique avec pH artériel <7,15 malgré une fréquence respiratoire de 35 cycles à la minute (54).

La configuration préférentielle de la disposition des canules de l'ECMO-vv était fémoro-jugulaire droite. Le matériel utilisé était une canule à perforations multiples de 27/29 French (1 French = 0.33mm) pour l'aspiration et de 17/19 French pour la restitution, des pompes centrifuges, des circuits recouverts d'héparine et des oxygénateurs Quadrox D. La tubulure de l'ECMO-vv était suffisamment longue pour effectuer le DV en toute sécurité. Le débit sanguin d'ECMO-vv cible était de 4 à 6 L par minute calculé en fonction de la surface corporelle avec pour objectif d'atteindre une saturation artérielle en O2 (SaO2) de 90 à 95%, tandis que la fraction d'oxygène délivrée par l'oxygénateur (FdO2) était réglée à 1. Le balayage était progressivement augmenté pour atteindre une valeur de pH > 7,3. La perfusion continue d'héparine permettait de maintenir un temps de céphaline activée (TCA) de 40-55 secondes. Le mode ventilatoire était un mode en volume contrôlé avec en volume courant (VT) de 2-4

mL / kg de poids corporel prédit par la taille, une fréquence respiratoire faible comprise entre 10 et 15 cycles par minute, la PEEP réglée entre 10 et 15 cmH2O pour obtenir un Pplat inférieur à 25 cmH2O et une pression motrice (Pplat moins la PEEP totale) inférieure à 15 cm H2O.

Une fois l'ECMO-vv mise en place, la mise en place en DV était considérée en cas de 1 / hypoxémie persistante définie par SpO2 <88% ou PaO2 <55 mmHg malgré 100% de FdO2 et FiO2 avec un débit sanguin maximal d'ECMO-vv, 2 / échec de tentative de sevrage d'ECM-vv après au moins 10 jours d'ECMO-vv et apparition d'un phénome de consolidation des poumons sur la radiographie de thorax ou sur l'échographie pulmonaire, 3 / selon le médecin responsable du patient.

Les techniques de DV sous ECMO-vv ont été décrites précédemment (54) . Brièvement, avant de considérer une mise en DV, un dysfonctionnement de l'oxygénateur était exclu par une gazométrie à la sortie de l'oxygénateur qui devait montrer un PaO2 supérieure à 300 mmHg. Tous les patients étaient profondément sédatés et curarisés. Huit soignants étaient nécessaires pour placer le patient en DV. Une infirmière était spécifiquement chargée des tubulures et de l'ECMO-vv pendant la procédure. La durée de mise en DV a été progressivement augmentée de 12 heures à 16 heures par jour après la publication de l'essai PROSEVA (7). La répétition des séances de DV a été encouragée en cas d'amélioration de l'oxygénation, d'augmentation de la compliance du système respiratoire ou de la diminution des infiltrats radiologiques.

Le critère d'évaluation principal était le taux de survie à 90 jours dans le groupe ECMO-vv associé au DV (au moins une session de DV au décours l'ECMO-vv) par rapport au groupe ECMO seule (pas de DV pendant la période d'ECMO-vv). Nous avons utilisé le test t de Student ou le test non paramétrique de Mann-Whitney pour les variables continues et le test du chi2

ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives. Nous avons effectué une analyse multivariée à l'aide d'un modèle de Cox pour la mortalité à 90 jours, incluant toutes les variables de valeur p <0,2 dans l'analyse univariée de Cox. Nous avons obtenu des courbes de survie à 90 jours en utilisant la méthode de Kaplan-Meier pour chaque groupe prédéfini.

Résultats

Au cours de la période étudiée, 169 patients ont été pris en charge par ECMO-vv pour SDRA dans notre service et ont été inclus dans l'analyse. Parmi eux, 92 (54%) ont été placés au moins une fois en DV sous ECMO-vv. Les patients étaient âgés de 51 ± 14 ans et 70% étaient des hommes. Les scores SAPS 2 et SOFA étaient respectivement de 51 ± 15 et 10 ± 4. Le DV a été instauré avant l'ECMO-vv chez 108 patients (64%). 118 patients (70%) ont été récupérés par l'Unité Mobile d'Assistance Circulatoire (UMAC). Avant l'initiation de l'ECMO-vv, les patients avaient été ventilés pendant 5,5 ± 6 jours.

Les patients du groupe ECMO seule avaient un score SAPS2 plus élevé que ceux du groupe ECMO-DV (54 ± 17 et 48 ± 14, p = 0,04) et avaient été moins souvent mis en DV avant l'instauration de l'ECMO-vv (49% vs 76%, p <0,001). La médiane du nombre de séances de DV sous ECMO-vv était de 2 (IQR 1-4, extrêmes 1 à 17). Le taux d'utilisation de DV sous ECMO-vv est passé de 41% sur la période 2012-2014 à 67% sur la période 2015-2017, p = 0,001. Les patients du groupe ECMO-DV étaient plus susceptibles d'être sevrés de l'ECMO-vv que ceux du groupe ECMO seule, respectivement 70% et 50%, p = 0,01. Les taux de survie à 30 jours et à 60 jours étaient significativement plus élevés dans le groupe ECMO-DV, respectivement 70% et 62%, contre respectivement 43% et 40% dans le groupe ECMO seule, p ≤ 0,01. Le taux de

survie à 90 jours de Kaplan Meier était de 57,6% (IC à 95%, 49,9 à 65,3%) dans le groupe ECMO-DV, par rapport à 37,7% (IC à 95% de 30,1 à 45,3%) dans le groupe ECMO seule (p = 0,01, Figure 10). L'analyse de Cox a montré que le SAPS 2 [HR = 1,040 (IC à 95% : 1,024-1,056)] et que l'utilisation de NO inhalé avant l'ECMO-vv [HR = 1,86 (IC à 95%, 1,156-2,992)] étaient indépendamment associés à une augmentation de la mortalité à 90 jours alors que l'utilisation du DV associé à l'ECMO-vv était associée à une diminution de la mortalité à 90 jours [HR = 0,439 (IC à 95% : 0,270-0,714)] (Figure 12).

	Survivants à J90 n=82	Décédés à J90 n=87	p en analyse univariée	HR (IC 95%)	p en analyse multivariée	HR (IC 95%)
Age, années, moyenne ± DS	46±14	55±13	0.003	1.023 (1.008-1.039)		
SAPS 2, moyenne ± DS	46±12	55±16	<0.001	1.041 (1.027-1.055)	<0.001	1.040 (1.024-1.056)
SOFA à l'admission, moyenne ± DS	9.6±3.6	11±4	0.003	1.098 (1.033-1.167)		
Ventilation mécanique avant ECMO, jours, moyenne ± DS	4.4±4.4	6.7±7	0.033	1.043 (1.003-1.085)		
Décubitus Ventral avant ECMO, n (%)	51 (62)	57 (65)	0.841	1.046 (0.672-1.630)		
iNO avant ECMO, n (%)	20 (25)	41 (47)	0.003	1.905 (1.247-2.908)	0.011	1.86 (1.156-2.992)
Recours à l'UMAC, n (%)	61 (74)	57 (65)	0.817	0.947 (0.604-1.486)		
Période d'inclusion, n (%) 2012-2014 2015-2017	35 (43) 47 (57)	46 (53) 41 (47)	0.057	0.663 (0.434-1.013)		
DV pendant l'ECMO, n (%)	53 (64)	39 (45)	<0.001	0.375 (0.244-0.578)	0.001	0.439 (0.270-0.714)

Figure 13:Modèle de Cox pour les facteurs associés à la mortalité à 90 jours

HR, hazard ratios; IC, intervalle de confiance; DS, déviation standard; SAPS 2, simplified acute physiology score; SOFA, Sepsis- related Organ Failure Assessment; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; iNO, monoxide d'azote inhalé.

Toutes les variables avec un p<0,2 en analyse univariée ont été inclues en analyse multivariée. L'âge et le score de SOFA n'ont pas été inclus dans l'analyse multivariée en raison de leur colinéarité avec le score de de SAPS2, respectivement r=0,22 et r=0,68, p<0,01 d'après le test de corrélation de Pearson.

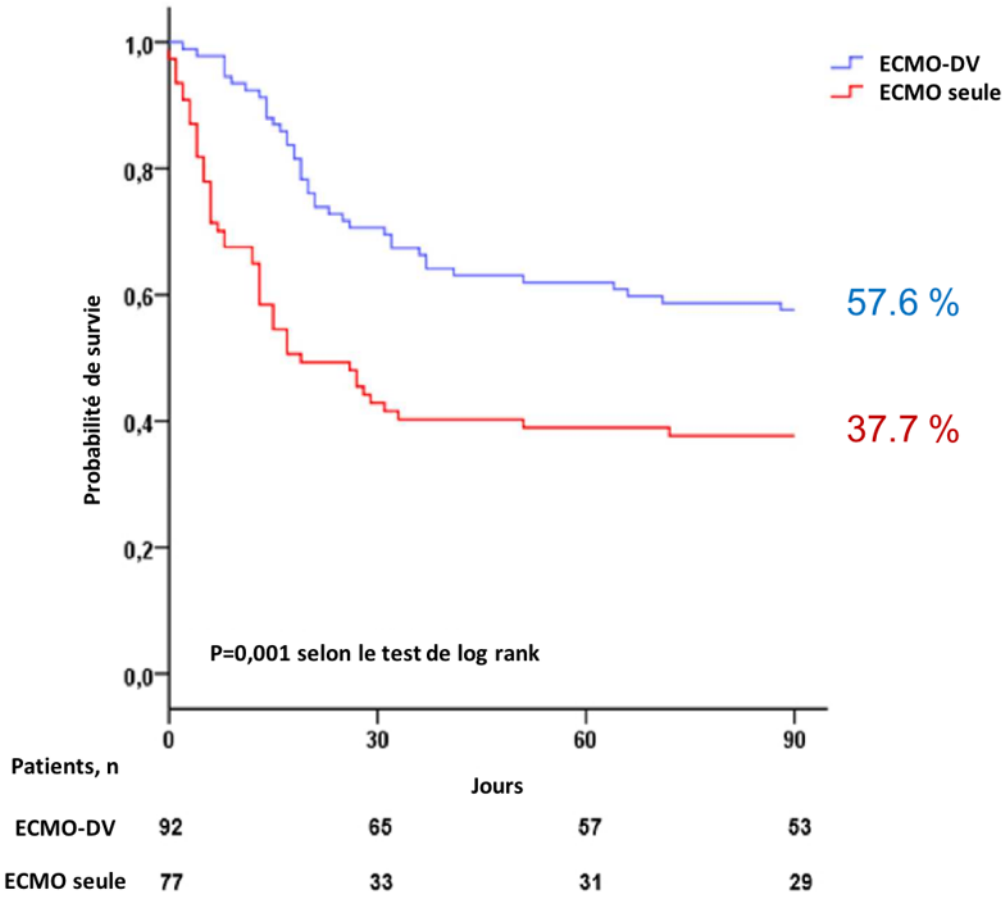


Figure 14: Courbe Kaplan Meier de la survie à 90 jours de l'initiation de l'ECMO

Discussion

Les résultats de notre étude ont retrouvé un taux de survie à 90 jours plus élevé pour les patients ayant eu au moins une séance de DV au cours de l'assistance par ECMO-vv pour un SDRA sévère. L'étude EOLIA (8) récemment publiée n'a pas démontré l'avantage d'une utilisation précoce de l'ECMO-vv comparée à une stratégie de ventilation à bas volume/basse pression associée à des thérapeutiques de sauvetage de l'hypoxémie sévère telles que le DV,

le NO inhalé et la curarisation. Outre les biais possibles dûs au « crossover » de 28% des patients du groupe contrôle dans le groupe témoins (ECMO-vv) pour une hypoxémie réfractaire mettant en jeu le pronostic vital, l'absence de différence statistiquement significative de mortalité entre les deux groupes peut s'expliquer en partie par le taux déséquilibré de DV après randomisation. En effet, 90% des patients du groupe contrôle ont eu du DV avant et / ou après la randomisation, contre seulement 66% dans le groupe ECMO-vv. Le profil de sécurité du DV associé une ECMO-vv à a été décrit précédemment (54,55).

Outre ses effets positifs sur l'oxygénation, le DV réduit les tensions et les déformations (« stress and strain ») subies par les poumons (63). Malgré le caractère rétrospectif de notre étude, elle confirme l'hypothèse selon laquelle la combinaison de DV pendant l'ECMO-vv pourrait favoriser la réduction des lésions pulmonaires causées par le ventilateur. Une étude prospective évaluant cette hypothèse est justifiée.

Les principales limites de notre étude sont les suivantes. Tout d'abord notre étude est une étude rétrospective, monocentrique. Ensuite, nous n'avons pas colligé les raisons ayant conduit à ne pas réaliser de DV (contre-indication vraie, autres). Enfin, on peut penser que les patients du groupe ECMO-vv seule n'ont pas été positionner en DV parce qu'ils étaient plus graves (« trop graves ») et que l'équipe médicale pensait qu'ils avaient des chances minimes de survie. De ce fait le modèle de Cox n'était peut-être pas le modèle le plus approprié. Enfin, les effets du DV ont pu être sous-estimés. Considéré comme une thérapeutique de sevrage il n'était proposé que tard dans l'évolution du SDRA et n'était pas nécessairement répété.

Perspectives

Notre hypothèse est que l'ECMO-vv, outre le fait d'améliorer les échanges gazeux, devrait limiter les effets délétères de la ventilation mécanique (lésions induites par la ventilation mécanique, VILI) en réduisant de façon drastique la ventilation minute (réduction du volume courant, Vt ; réduction de la fréquence respiratoire ; réduction du mechanical power ; réduction de la pression motrice ou driving pressure), en adaptant le niveau de PEEP à partir des données recueillies par le monitorage de la pression œsophagienne et en réalisant de façon systématique des séances de positionnement en décubitus ventral. Afin de vérifier ce concept et avant le cas échéant de proposer une étude dont les objectifs seraient plus cliniques (mortalité, sevrage plus précoce de la ventilation), nous proposons de réaliser une étude visant à montrer que cette stratégie ultra-protectrice multimodale diminue les lésions induites par la ventilation mécanique par rapport à une prise en charge ventilatoire protectrice habituelle au cours de l'ECMO-vv telle que proposée dans l'étude EOLIA. Il s'agira d'une étude prospective, randomisée, contrôlée, en simple-insu avec le groupe expérimental intitulé ventilation ultra-protectrice multimodale (VUPM) et le groupe contrôle intitulé ventilation protectrice (VP). Le critère de jugement principal sera la mise en évidence à 48h (± 3 h) du début de l'ECMO veino-veineuse, dans le groupe VUPM comparé au groupe VP d'un taux significativement inférieur : d'interleukines (IL)-1β , 6 et 8 mesurées sur le LBA (biotraumatisme), de soluble form of the receptor for advanced glycation end-products (sRAGE) mesuré sur sang artériel (lésions épithéliales : pneumocytes de type I), de SP-D mesurée sur sang artériel (surfactant protein D) (lésions épithéliales: pneumocytes de type II),d'angiopoietine-2 mesurée sur sang artériel (lésions endothéliales). Les critères de

jugement secondaire seront nombreux (inflammation systémique et pulmonaire, remodelage tissulaire pulmonaire, activation des cellules endothéliales, perméabilité de la membrane alvéolo-capillaire, mortalité, …)

Conclusion

Ce travail de thèse nous a permis de faire une mise au point sur la prise en charge des SDRA. Celle-ci s'organise autour de la ventilation protectrice, la curarisation et le décubitus ventral. Les résultats de notre étude préliminaire montrent que pour les SDRA ne répondant pas à ces thérapeutiques habituelles, l'ECMO-vv associée au DV pourrait être une option thérapeutique valable. Cette hypothèse devra être confirmée par une étude randomisée, contrôlée incluant un bras chez qui la mise en place d'une ECMO-vv pour un SDRA sévère sera nécessairement associée à du décubitus ventral.

Bibliographie

1. Ashbaugh D, Boyd Bigelow D, Petty T, Levine B. ACUTE RESPIRATORY DISTRESS IN ADULTS. The Lancet. août 1967;290(7511):319-23.

2. Petty TL, Ashbaugh DG. The adult respiratory distress syndrome. Clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. Chest. sept 1971;60(3):233-9.

3. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. JAMA [Internet]. 20 juin 2012 [cité 6 oct 2018];307(23). Disponible sur: http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.5669

4. Ware LB, Matthay MA. The Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 4 mai 2000;342(18):1334-49.

5. Bryan AC. Conference on the scientific basis of respiratory therapy. Pulmonary physiotherapy in the pediatric age group. Comments of a devil's advocate. Am Rev Respir Dis. déc 1974;110(6 Pt 2):143-4.

6. Douglas WW, Rehder K, Beynen FM, Sessler AD, Marsh HM. Improved oxygenation in patients with acute respiratory failure: the prone position. Am Rev Respir Dis. avr 1977;115(4):559-66.

7. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 6 juin 2013;368(23):2159-68.

8. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 24 mai 2018;378(21):1965-75.

9. Richard JC, Beduneau G. Mesure de la pression de plateau (Pplat) et de la pression expiratoire positive intrinsèque (PEPi) au cours de la ventilation contrôlée. Réanimation. mars 2005;14(2):140-3.

10. Baydur A, Behrakis PK, Zin WA, Jaeger M, Milic-Emili J. A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique. Am Rev Respir Dis. nov 1982;126(5):788-91.

11. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple System Organ Failure: Is Mechanical Ventilation a Contributing Factor? Am J Respir Crit Care Med. juin 1998;157(6):1721-5.

12. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-Induced Lung Injury. N Engl J Med. 28 nov 2013;369(22):2126-36.

13. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High Inflation Pressure Pulmonary Edema: Respective Effects of High Airway Pressure, High Tidal Volume, and Positive End-expiratory Pressure. Am Rev Respir Dis. mai 1988;137(5):1159-64.

14. Frank JA, Gutierrez JA, Jones KD, Allen L, Dobbs L, Matthay MA. Low Tidal Volume Reduces Epithelial and Endothelial Injury in Acid-injured Rat Lungs. Am J Respir Crit Care Med. 15 janv 2002;165(2):242-9.

15. 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. 4 mai 2000;342(18):1301-8.

16. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. Am Rev Respir Dis. nov 1974;110(5):556-65.

17. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators, Cavalcanti AB, Suzumura ÉA, Laranjeira LN, Paisani D de M, Damiani LP, et al. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 10 oct 2017;318(14):1335.

18. Barberis L, Manno E, Guérin C. Effect of end-inspiratory pause duration on plateau pressure in mechanically ventilated patients. Intensive Care Med. janv 2003;29(1):130-4.

19. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". Intensive Care Med. juin 2005;31(6):776-84.

20. Yoshida T, Amato MBP, Grieco DL, Chen L, Lima CAS, Roldan R, et al. Esophageal Manometry and Regional Transpulmonary Pressure in Lung Injury. Am J Respir Crit Care Med. 15 avr 2018;197(8):1018-26.

21. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, et al. Mechanical Ventilation Guided by Esophageal Pressure in Acute Lung Injury. N Engl J Med. 13 nov 2008;359(20):2095-104.

22. Bilek AM, Dee KC, Gaver DP. Mechanisms of surface-tension-induced epithelial cell damage in a model of pulmonary airway reopening. J Appl Physiol. févr 2003;94(2):770-83.

23. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. J Appl Physiol. mai 1970;28(5):596-608.

24. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. Proc Assoc Am Physicians. déc 1998;110(6):482-8.

25. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 16 sept 2010;363(12):1107-16.

26. Forel J-M, Roch A, Marin V, Michelet P, Demory D, Blache J-L, et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome*: Crit Care Med. nov 2006;34(11):2749-57.

27. Fanelli V, Morita Y, Cappello P, Ghazarian M, Sugumar B, Delsedime L, et al. Neuromuscular Blocking Agent Cisatracurium Attenuates Lung Injury by Inhibition of Nicotinic Acetylcholine Receptor-α1. Anesthesiology. janv 2016;124(1):132-40.

28. Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, D'Andrea L, Mascheroni D. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure. Anesthesiology. janv 1991;74(1):15-23.

29. Gattinoni L, Pesenti A, Carlesso E. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure: impact and clinical fallout through the following 20 years. Intensive Care Med. nov 2013;39(11):1909-15.

30. Pappert D, Rossaint R, Slama K, Grüning T, Falke KJ. Influence of positioning on ventilation-perfusion relationships in severe adult respiratory distress syndrome. Chest. nov 1994;106(5):1511-6.

31. Richter T, Bellani G, Harris RS, Melo MFV, Winkler T, Venegas JG, et al. Effect of Prone Position on Regional Shunt, Aeration, and Perfusion in Experimental Acute Lung Injury. Am J Respir Crit Care Med. 15 août 2005;172(4):480-7.

32. Mure M, Martling CR, Lindahl SG. Dramatic effect on oxygenation in patients with severe acute lung insufficiency treated in the prone position. Crit Care Med. sept 1997;25(9):1539-44.

33. Blanch L, Mancebo J, Perez M, Martinez M, Mas A, Betbese AJ, et al. Short-term effects of prone position in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med. oct 1997;23(10):1033-9.

34. Jolliet P, Bulpa P, Chevrolet JC. Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. déc 1998;26(12):1977-85.

35. Pelosi P, Tubiolo D, Mascheroni D, Vicardi P, Crotti S, Valenza F, et al. Effects of the Prone Position on Respiratory Mechanics and Gas Exchange during Acute Lung Injury. Am J Respir Crit Care Med. févr 1998;157(2):387-93.

36. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. N Engl J Med. 23 août 2001;345(8):568-73.

37. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, Ayzac L, Girard R, Beuret P, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. JAMA. 17 nov 2004;292(19):2379-87.

38. Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, Hodgson CL, Wunsch H, Meade MO, et al. Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Am Thorac Soc. oct 2017;14(Supplement_4):S280-8.

39. Voggenreiter G, Aufmkolk M, Stiletto RJ, Baacke MG, Waydhas C, Ose C, et al. Prone Positioning Improves Oxygenation in Post-traumatic Lung Injury???A Prospective Randomized Trial: J Trauma Inj Infect Crit Care. août 2005;59(2):333-43.

40. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, et al. 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. 01 2017;195(9):1253-63.

41. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. JAMA. 23 févr 2016;315(8):788.

42. Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginelli F, Mietto C, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA. 11 nov 2009;302(18):1977-84.

43. Mancebo J, Fernández R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, et al. A Multicenter Trial of Prolonged Prone Ventilation in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. juin 2006;173(11):1233-9.

44. Gattinoni L, Vagginelli F, Carlesso E, Taccone P, Conte V, Chiumello D, et al. Decrease in

Paco2 with prone position is predictive of improved outcome in acute respiratory distress syndrome*: Crit Care Med. déc 2003;31(12):2727-33.

45. Protti A, Chiumello D, Cressoni M, Carlesso E, Mietto C, Berto V, et al. Relationship between gas exchange response to prone position and lung recruitability during acute respiratory failure. Intensive Care Med. juin 2009;35(6):1011-7.

46. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. The Lancet. oct 2009;374(9698):1351-63.

47. Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal Membrane Oxygenation for ARDS in Adults. N Engl J Med. 17 nov 2011;365(20):1905-14.

48. Richard C, Argaud L, Blet A, Boulain T, Contentin L, Dechartres A, et al. Assistance extracorporelle au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë (chez l'adulte et l'enfant, à l'exclusion du nouveau-né). Conférence de consensus organisée par la Société de réanimation de langue française. Rev Mal Respir. oct 2014;31(8):779-95.

49. Combes A, Brodie D, Bartlett R, Brochard L, Brower R, Conrad S, et al. Position Paper for the Organization of Extracorporeal Membrane Oxygenation Programs for Acute Respiratory Failure in Adult Patients. Am J Respir Crit Care Med. sept 2014;190(5):488-96.

50. Schmidt M, Pellegrino V, Combes A, Scheinkestel C, Cooper D, Hodgson C. Mechanical ventilation during extracorporeal membrane oxygenation. Crit Care. 2014;18(1):203.

51. Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, Urbino R, Martin EL, Birocco A, et al. Tidal Volume Lower than 6 ml/kg Enhances Lung Protection: Role of Extracorporeal Carbon Dioxide Removal. Anesthesiology. oct 2009;111(4):826-35.

52. Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, Marcolin R, Fumagalli R, Rossi F, et al. Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO2 removal in severe acute respiratory failure. JAMA. 15 août 1986;256(7):881-6.

53. Schmidt M, Stewart C, Bailey M, Nieszkowska A, Kelly J, Murphy L, et al. Mechanical Ventilation Management During Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome: A Retrospective International Multicenter Study*. Crit Care Med. mars 2015;43(3):654-64.

54. Guervilly C, Hraiech S, Gariboldi V, Xeridat F, Dizier S, Toesca R, et al. Prone positioning during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome in adults. Minerva Anestesiol. mars 2014;80(3):307-13.

55. Kimmoun A, Roche S, Bridey C, Vanhuyse F, Fay R, Girerd N, et al. Prolonged prone positioning under VV-ECMO is safe and improves oxygenation and respiratory compliance. Ann Intensive Care [Internet]. déc 2015 [cité 7 oct 2018];5(1). Disponible sur: http://www.annalsofintensivecare.com/content/5/1/35

56. Kredel M, Bischof L, Wurmb T, Roewer N, Muellenbach R. Combination of positioning therapy and venovenous extracorporeal membrane oxygenation in ARDS patients. Perfusion. mars 2014;29(2):171-7.

57. Masuda Y, Tatsumi H, Imaizumi H, Gotoh K, Yoshida S, Chihara S, et al. Effect of prone positioning on cannula function and impaired oxygenation during extracorporeal circulation. J Artif Organs. mars 2014;17(1):106-9.

58. Kimmoun A, Guerci P, Bridey C, Ducrocq N, Vanhuyse F, Levy B. Prone positioning use to hasten veno-venous ECMO weaning in ARDS. Intensive Care Med. oct 2013;39(10):1877-9.

59. Kipping V, Weber-Carstens S, Lojewski C, Feldmann P, Rydlewski A, Boemke W, et al. Prone Position during ECMO is Safe and Improves Oxygenation. Int J Artif Organs. nov 2013;36(11):821-32.

60. Roch A, Papazian L. Rescue therapy for refractory ARDS should be offered early: we are not sure. Intensive Care Med. mai 2015;41(5):930-2.

61. Schmidt M, Zogheib E, Rozé H, Repesse X, Lebreton G, Luyt C-E, et al. The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med. oct 2013;39(10):1704-13.

62. Roch A, Hraiech S, Masson E, Grisoli D, Forel J-M, Boucekine M, et al. Outcome of acute respiratory distress syndrome patients treated with extracorporeal membrane oxygenation and brought to a referral center. Intensive Care Med. janv 2014;40(1):74-83.

63. Gattinoni L, Taccone P, Carlesso E, Marini JJ. Prone Position in Acute Respiratory Distress Syndrome. Rationale, Indications, and Limits. Am J Respir Crit Care Med. déc 2013;188(11):1286-93.

Annexe

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine/AJRCCM

IMPROVED SURVIVAL ASSOCIATED WITH PRONE POSITIONING DURING ECMO FOR SEVERE ARDS: A COHORT STUDY IN 169 PATIENTS

Journal:	*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	LE - Letter-to-the-Editor
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Guervilly, Christophe; Medical Intensive Care Unit, North Hospital, APHM, ; CEReSS - Center for Studies and Research on Health Services and Quality of Life EA3279, Aix-Marseille University, Prud-homme, Eloi; Medical Intensive Care Unit, North Hospital, APHM Pauly, Vanessa; CEReSS - Center for Studies and Research on Health Services and Quality of Life EA3279, Aix-Marseille University; Département d'Information Médicale, Hôpital La conception, APHM Daviet, Florence; Medical Intensive Care Unit, North Hospital, APHM Bourenne, Jeremy; Medical and Emergency Resuscitation, la Timone 2 University Hospital, Aix-Marseille University coiffard, benjamin; Medical Intensive Care Unit, North Hospital, APHM; CEReSS - Center for Studies and Research on Health Services and Quality of Life EA3279, Aix-Marseille University, Forel, Jean-Marie; Medical Intensive Care Unit, North Hospital, APHM; CEReSS - Center for Studies and Research on Health Services and Quality of Life EA3279, Aix-Marseille University, Roch, Antoine; Medical Intensive Care Unit, North Hospital, APHM; Emergency Department, Hôpital Nord, APHM, ; CEReSS - Center for Studies and Research on Health Services and Quality of Life EA3279, Aix-Marseille University, Persico, Nicolas; Emergency Department, Hôpital Nord, APHM, Papazian, Laurent; Medical Intensive Care Unit, North Hospital, APHM; CEReSS - Center for Studies and Research on Health Services and Quality of Life EA3279, Aix-Marseille University,
Subject Category:	4.07 Mechanical Ventilation: Applications < CRITICAL CARE
Keywords:	severe acute respiratory distress syndrome, extracorporeal membrane oxygenation, prone position

SCHOLARONE™
Manuscripts

For Review Only

IMPROVED SURVIVAL ASSOCIATED WITH PRONE POSITIONING DURING EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION FOR SEVERE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME: A COHORT STUDY IN 169 PATIENTS

Christophe Guervilly[1, 2], Eloi Prud'homme[1,] Vanessa Pauly[2], Florence Daviet[1], Jérémie Bourenne[3], Benjamin Coiffard[1, 2], Jean Marie Forel[1, 2], Antoine Roch[1, 2,4], Nicolas Persico[4] and Laurent Papazian[1, 2]

[1] Medical Intensive Care Unit, North Hospital, APHM, Marseille, France;

[2] CEReSS - Center for Studies and Research on Health Services and Quality of Life EA3279, Aix-Marseille University, France;

[3] Medical and Emergency Resuscitation, la Timone 2 University Hospital, Aix-Marseille University, Marseille, France;

[4] Emergency Department, Hôpital Nord, APHM, Marseille, France

For Review Only

Running Title: Combination of prone position during ECMO for severe ARDS

Address for correspondence:

Christophe Guervilly, MD

Aix-Marseille University

Réanimation des Détresses Respiratoires et Infections Sévères,

Hôpital Nord, Chemin des Bourrely

13015 Marseille, France.

Email:christophe.guervilly@ap-hm.fr

Author's contributions

CG: Study design, patient recruitment, data collection, data analysis and writing up of the first draft of the paper; EP: Data collection, data analysis and writing the manuscript; VP: Statistical data analysis and manuscript revision; FD: Patient recruitment, data collection and manuscript revision; JB: Patient recruitment, data collection, manuscript revision; BC: Study design and manuscript revision; Study design, patient recruitment, data analysis; AR: Study design, patient recruitment, data analysis, and manuscript revision; NP: Patient recruitment, study design and manuscript revision; LP: Study design, patient recruitment, data analysis, and manuscript revision; All the authors approved the final version to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Financial disclosure and funding

The authors have no conflict of interest related to the present work to disclose

No funding

Descriptor number: 4.07 Mechanical Ventilation

Key words; severe acute respiratory distress syndrome, extracorporeal membrane oxygenation, prone position

For Review Only

To the editor:

Introduction

Severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) remains associated with high mortality in observational (1) and randomized studies (2). Early, prolonged and repeated sessions of prone positioning (PP) have proven substantial outcome benefit in ARDS patients with PaO2/FiO2 ratio < 150 mmHg (3). In the most severe forms of ARDS, veno venous extracorporeal membrane oxygenation (vvECMO) is considered as an early therapeutic option performed on a case by case basis if life-threatening hypoxemia or respiratory acidosis persist despite the use of protective ventilation associated with neuromuscular blocking and PP if feasible (4). About 50% of patients treated with vvECMO have previously been turned prone (5-7). However, only few studies have evaluated the feasibility and interest of maintaining PP during ECMO and have shown additional improvement of oxygenation with PP as well as a low rate of complications in trained teams (8,9).

Therefore, the objective of this larger study was to compare the 90-day survival rate of patients supported by vvECMO with concomitant PP to those not turned prone during the ECMO period.

Materials and methods

We included all adults treated with vvECMO for ARDS between January 2012 and April 2017 into a 14-bed medical adult ICU in a university teaching hospital in Marseille, France. Patients were either cannulated in our ICU or in a referring hospital then transported by the ECMO mobile team. Before considering patients for ECMO, A PP session was systematically performed in our center if feasible, and strongly

For Review Only

encouraged for patients from referral centers. VvECMO was considered if patients presented 1/ a PaO_2 to FiO_2 ratio of less than 70 mmHg for at least 6 h under an FiO_2 of 1 and a positive end expiratory pressure (PEEP) adjusted to a plateau pressure (Pplat) of 28-30 cm of H2O, 2/ a PaO2 to FiO_2 ratio of less than 100 mmHg associated with a Pplat value greater than 35 cmH_2O or with hypercapnic acidosis with arterial pH < 7.15 despite a respiratory rate of 35 cycles per minute (6).

A percutaneous cannulation was performed with the preferred right femoral– right jugular veins configuration. We used multi-perforated large bore cannula of 27-29 F for the inflow and 17-19 F for the outflow, centrifugal pumps, heparin-coated circuits and Quadrox D oxygenators. Tubing was sufficiently prolonged to safely perform PP. Target initial ECMO blood flow was 4-6 L per minute according to the body-surface to achieve arterial blood O_2 saturation of 90-95% while oxygen fraction delivered by the oxygenator (FdO_2) was set at 1. Bias flow of oxygen was progressively increased to achieve a pH value >7.3. Continuous heparin infusion maintained activated partial thromboplastin time at 40-55 sec. Ventilator was set in volume controlled mode with tidal volume (VT) of 2-4 mL/kg of predicted body weight, low respiratory rate between 10 and 15 cycles per minute, PEEP was settled between 10 and 15 cmH_2O to achieve Pplat below 25 cmH_2O and driving pressure (Pplat minus total PEEP) below 15 cmH_2O.

During ECMO run, patients were considered for prone position in case of 1/ persistent hypoxemia defined by SpO_2 < 88 % or PaO2 < 55 mmHg despite 100% FdO_2 and FiO_2 with a maximal ECMO blood flow, 2/ failure of attempt to wean ECMO after at least 10 days of ECMO and the presence of lung consolidations on chest X-ray or ultrasounds echography, 3/ according to the physician in charge of the patient.

For Review Only

Technical issues have been previously described (8). Briefly, before considering PP, dysfunction of the oxygenator was ruled out after performing a blood gas analysis with post-oxygenator PO2 >300 mmHg. All patients were deeply sedated and paralyzed. Eight caregivers were needed to put the patient and to switch back from PP. One nurse was specifically in charge of tubing and ECMO during the procedures. Duration of PP was progressively increased from 12 hours to 16 hours a day after publication of PROSEVA trial (3). Repetition of prone position was encouraged in case of improvement of oxygenation, increase in respiratory system compliance or decrease of radiologic infiltrates.

The primary end point was the 90-day survival rate in the prone ECMO group (at least one PP session during ECMO run) as compared with the ECMO alone group (no PP during the ECMO run). We used Student's t-test or non-parametric Mann-Whitney test for continuous variables and Chi-square test or the exact Fisher test for categorical ones. We performed a multivariate Cox model regression analysis for 90-day mortality including all variables with p value <*0.2* in univariate Cox analysis. We performed 90-day survival curves using Kaplan-Meier method for each predefined group.

Results

During the study period, 169 patients were supported by vvECMO in our ICU for ARDS and were included in the analysis. Among them, 92 (54%) were placed at least once, in prone position during the ECMO run. Patients were aged of 51±14 yrs and 70% were male. SAPS 2 and SOFA scores were 51±15 and 10±4, respectively.

Prone position was initiated before ECMO in 108 patients (64%). One hundred and eighteen patients (70%) were retrieved by ECMO mobile team. Before ECMO initiation, patients had been ventilated during 5.5±6 days.

For Review Only

Patients of the ECMO alone group had higher SAPS2 score than those of the prone ECMO group (54±17 and 48±14, *p=0.04*) and had been less frequently turned prone before ECMO (49% vs 76%, *p<0.001)*. Median of PP sessions during ECMO run was 2 (IQR 1-4, range 1-17) in the prone ECMO group. The rate of use of PP during ECMO increased from 41 % in the 2012-2014 period to 67% in the period 2015-2017, *p=0.001*. Patients of the prone ECMO group were more likely to be weaned from ECMO than those of the ECMO alone group, respectively 70 % and 50 %, *p=0.01*. Thirty day and 60-day survival rates were significantly higher in the prone ECMO group, respectively, 70% and 62% as compared with respectively, 43% and 40 % in the ECMO alone group, *p≤0.01* for each. The Kaplan Meier 90-day survival rate was 57.6% (95% CI, 49.9-65.3%) in the ECMO prone group as compared with 37.7% (95% CI 30.1-45.3%) in the ECMO alone group (p=0.01, figure 1). The Cox model analysis showed that SAPS 2 [HR =1.040 (95% CI 1.024-1.056)] and that the use of inhaled nitric oxide before ECMO [HR = 1.86 (95% CI 1.156-2.992)] were independently associated with an increase in 90-day mortality whereas the use of prone position during ECMO was associated with a decrease in 90-day mortality [HR=0.439 (95% CI 0.270-0.714)].

For Review Only

Discussion

The results of our study showed that 90-day survival rate was higher in patients submitted to at least one PP session during vvECMO for severe ARDS. The recently published EOLIA study (8) has failed to demonstrate benefit of early application of vvECMO as compared with a strategy of low-volume, low-pressure ventilation associated with rescue therapies for severe hypoxemia, including prone positioning, inhaled nitric oxide and neuromuscular blockers. Besides the possible bias due to 28

% of cross-over for vvECMO in the control group related to refractory life-threatening hypoxemia, the lack of statistically significant difference of mortality between groups may be partly explained by the unbalanced rate for PP after randomization between groups. Indeed, 90% of the patients in the control group have been turned into PP before and/or after randomization while only 66 % in the ECMO group. The safety profile of prone positioning during vvECMO has been previously described (8,9). Besides positive effects on oxygenation, PP reduces lung stress and strain (10). Despite the retrospective characteristic of our study, it supports the hypothesis that the combination of PP during ECMO may promote to reduce ventilator induced lung injuries. Further study assessing this hypothesis is warranted.

For Review Only

Acknowledgment:

The authors would thank Dr Mélanie Adda and Dr Sami Hraiech for their precious help in the study as well as all the nurse staff of the ICU.

Bibliography

1. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubenfeld G, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016;315:788-800.
2. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators, Cavalcanti AB, Suzumura ÉA, Laranjeira LN, Paisani DM, Damiani LP, Guimarães HP, Romano ER, Regenga MM, Taniguchi LNT, Teixeira C, Pinheiro de Oliveira R, Machado FR, Diaz-Quijano FA, Filho MSA, Maia IS, Caser EB, Filho WO, Borges MC, Martins PA, Matsui M, Ospina-Tascón GA, Giancursi TS, Giraldo-Ramirez ND, Vieira SRR, Assef MDGPL, Hasan MS, Szczeklik W,Rios F, Amato MBP, Berwanger O, Ribeiro de Carvalho CR. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318:1335.
3. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richecoeur J, Gainnier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L, Ayzac L; PROSEVA Study Group. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2013;368:2159–2168.
4. Roch A, Papazian L. Rescue therapy for refractory ARDS should be offered early: we are not sure. *Intensive Care Med*. 2015;41:930-932.
5. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A; EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2018;378:1965–1975.
6. Roch A, Hraiech S, Masson E, Grisoli D, Forel JM, Boucekine M, Morera P, Guervilly C, Adda M, Dizier S, Toesca R, Collart F, Papazian L. Outcome of acute respiratory distress syndrome patients treated with extracorporeal membrane oxygenation and brought to a referral center. *Intensive Care Medicine*. 2014;40:74–83.
7. Schmidt M, Zogheib E, Rozé H, Repesse X, Lebreton G, Luyt CE, Trouillet JL, Bréchot N, Nieszkowska A, Dupont H, Ouattara A, Leprince P, Chastre J, Combes A. The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2013;39:1704-1713.
8. Guervilly C, Hraiech S, Gariboldi V, Xeridat F, Dizier S, Toesca R, Forel JM, Adda M, Grisoli D, Collart F, Roch A, Papazian L. Prone positioning during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Minerva Anestesiol*. 2014;80:307–313.
9. Kimmoun A, Roche S, Bridey C, Vanhuyse F, Fay R, Girerd N, Mandry D, Levy B. Prolonged prone positioning under VV-ECMO is safe and improves oxygenation and respiratory compliance. *Ann Intensive Care*. 2015;5:35.

For Review Only

10. Gattinoni L, Taccone P, Carlesso E, Marini JJ. Prone Position in Acute Respiratory Distress Syndrome. Rationale, Indications, and Limits. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;188:1286–1293.

For Review Only

Table 1: Cox analysis for factors associated with 90-day mortality

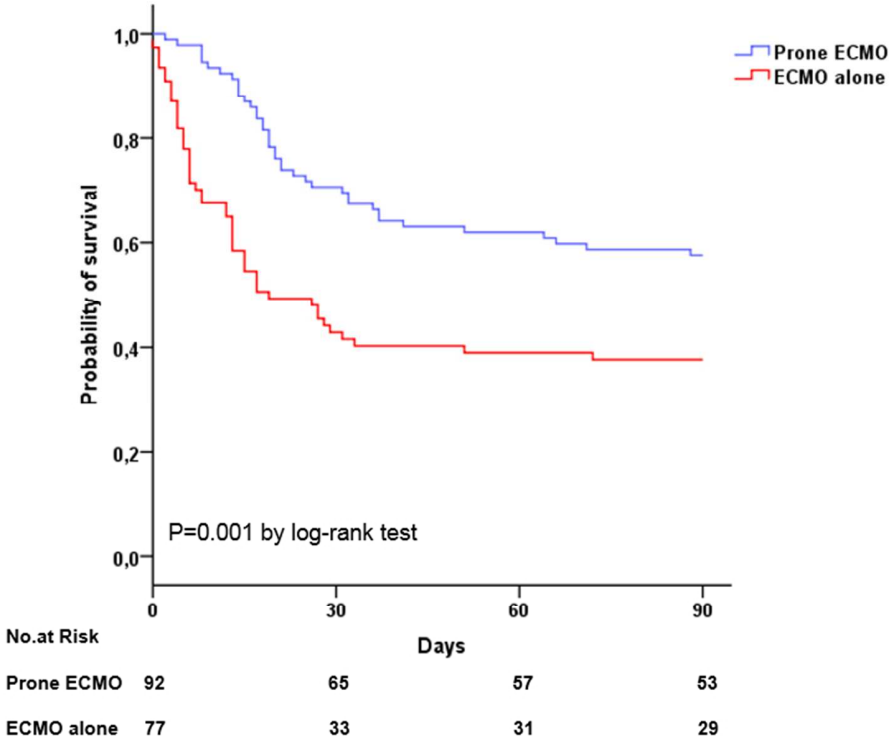
	90-day survivors n=82	90-day non survivors n=87	Univariate unadjusted P value	HR (CI 95%)	Multivariate adjusted P value	HR (CI 95%)
Age, years, mean ± SD	46±14	55±13	0.003	1.023 (1.008-1.039)		
SAPS 2, mean ± SD	46±12	55±16	<0.001	1.041 (1.027-1.055)	<0.001	1.040 (1.024-1.056)
SOFA at ICU admission, mean ± SD	9.6±3.6	11±4	0.003	1.098 (1.033-1.167)		
Mechanical ventilation before ECMO, days, mean ± SD	4.4±4.4	6.7±7	0.033	1.043 (1.003-1.085)		
Prone position before ECMO, n (%)	51 (62)	57 (65)	0.841	1.046 (0.672-1.630)		
iNO before ECMO, n (%)	20 (25)	41 (47)	0.003	1.905 (1.247-2.908)	0.011	1.86 (1.156-2.992)
Retrieved by ECMO mobile team, n (%)	61 (74)	57 (65)	0.817	0.947 (0.604-1.486)		
Period of enrollment, n (%) 2012-2014 2015-2017	 35 (43) 47 (57)	 46 (53) 41 (47)	0.057	0.663 (0.434-1.013)		
Prone position during ECMO, n (%)	53 (64)	39 (45)	<0.001	0.375 (0.244-0.578)	0.001	0.439 (0.270-0.714)

HR, hazard ratios; CI, confidence interval; SD, standard deviation; SAPS 2, simplified acute physiology score; SOFA, Sepsis-related Organ Failure Assessment; ICU, intensive care unit; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; iNO, inhaled nitric oxide.

For Review Only

All variables with P value <0.2 in univariate analysis were included in multivariate adjusted analysis. Age and SOFA were net included in the multivariate adjusted model because of collinearity with SAPS 2, respectively r=0.22 and r=0.68, p<0.01 by Pearson correlation tests.

For Review Only



Kaplan-Meier survival estimates during the 90 days after ECMO initiation.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

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(e) et méprisé(e) si j'y manque.

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre