



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 :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} 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
- * Sclarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

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

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTÉY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		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 Sir	T. MARRIE (Canada) 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	VIALETES 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	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHIEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUBE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne	FUENTES Stéphane	<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	GABERT Jean	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GIORGI Roch	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GORINCOUR Guillaume	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANVAL Philippe	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier		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
ROCHWERTGER 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
VIEHWEGGER 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 (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud (<i>Disponibilité</i>)	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

DUST

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 ; BRÛOLOGIE 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)
BRETTE 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/BENHAÏM 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 Stéphanne (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, PSYCHOLOGIE 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)
 PAPAIZIAN 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)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 MEYER/DUTOIR 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)
 BARLES 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 maître 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 professionnel, 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'espère 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 à 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 laissé 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 bûche. 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'à 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 mélanchonistes 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 clin 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 Futchaboal, Malika, Sabah, Pascale, Nadjma, 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. <i>L'équation du mouvement respiratoire.....</i>	8
2. <i>Ce qu'il faut savoir mesurer sur le respirateur</i>	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. <i>Illustration des courbes du respirateur.....</i>	12
Lésions induites par la ventilation mécanique	13
1. <i>Volotrauma</i>	13
2. <i>Barotrauma.....</i>	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. <i>Atélectrauma</i>	19
4. <i>Biotrauma.....</i>	20
5. <i>Place des curares dans la prévention des lésions induites par la ventilation mécanique (VILI).....</i>	21
Effets physiologiques du Décubitus Ventral.....	22
1. <i>Homogénéisation de la pression transpulmonaire (PTP)</i>	22
2. <i>Diminution de la compression pulmonaire</i>	23
3. <i>Modification du rapport ventilation perfusion : le décubitus ventral réduit le shunt intra-pulmonaire.....</i>	24
Efficacité du décubitus ventral dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë. 26	
1. <i>Effet sur l'oxygénation</i>	26
2. <i>Effet sur la mortalité et sur la durée de ventilation mécanique.....</i>	26
3. <i>Autres effets du DV dans le SDRA sévère.....</i>	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 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < \text{ou } > \text{à } 200 \text{ mmHg}$). 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 $\leq 7 \text{ j}$ 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 atelectasie 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 :

$$P_{Vent} = [1/C \times V] + [R \times V'] + PEEP_{tot}$$

(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 :

$$P_{pic} = P_{res} + P_{el} + PEEP_{tot}$$

(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

$$P_{Vent} = [1/C \times V] + P_{EEPTot}$$

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).

$$\Delta p = P_{plat} - PEEP_t$$

(P_{plat} : Pression de plateau, PEEP_t : PEEP totale= PEEP mesurée + PEEP intrinsèque)

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 :

$$PTP = P_{aw} - P_{plinsp} = P_{plat} - P_{oesoinsp}$$

(P_{aw} : Pression dans les voies aériennes, P_{plinsp} : Pression pleurale inspiratoire, P_{plat} : pression de plateau, P_{oesoinsp} : pression œsophagienne 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 PEEP_{tot}. Dans ces conditions lors d'un blocage de l'insufflation, la mesure de la P_{plat} permet de calculer la compliance du système respiratoire :

$$C = V / [P_{plat} - PEEP_{tot}]$$

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 :

$$R = \Delta p_1 / V'$$

(Δp_1 = variation de pression = $P_{pic} - P_{plat}$, V' : débit insufflé)

3. Illustration des courbes du respirateur

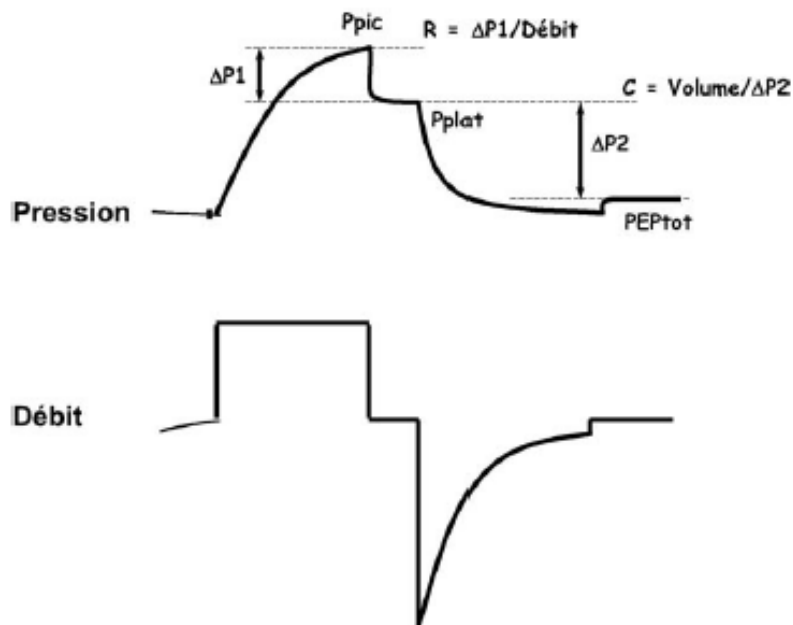


Figure 1: Schématisation des courbes pressions débit dans les voies aériennes au cours de la ventilation mécanique.

Ces courbes permettent de mesurer la P_{pic} , la P_{plat} , la PEE_{tot} 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 $\Delta p_1 = P_{pic} - P_{plat}$ et $\Delta p_2 = P_{plat} - PEE_{tot}$ (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 (décompartmentalisation) 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 V_t et donc la surdistension pulmonaire. A pression dans les voies aériennes comparable le groupe avec les V_t 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.

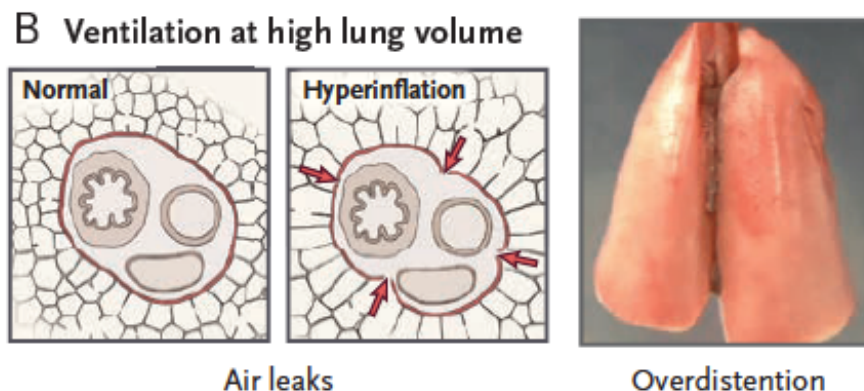


Figure 2: Schématisation du volotrauma

La surdistension des alvéoles induit des lésions de l'épithélium et du surfactant entraînant 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 cmH2O sans dépasser 30cm de H2O (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 :

$$\Delta p = P_{plat} - PEEPt$$

(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 :

$$\Delta p = P_{plat} - PEEP = V / C$$

Dans le SDRA le V_t 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 atteints 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 cmH₂O et une PTP inspiratoire < 25cmH₂O. 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).

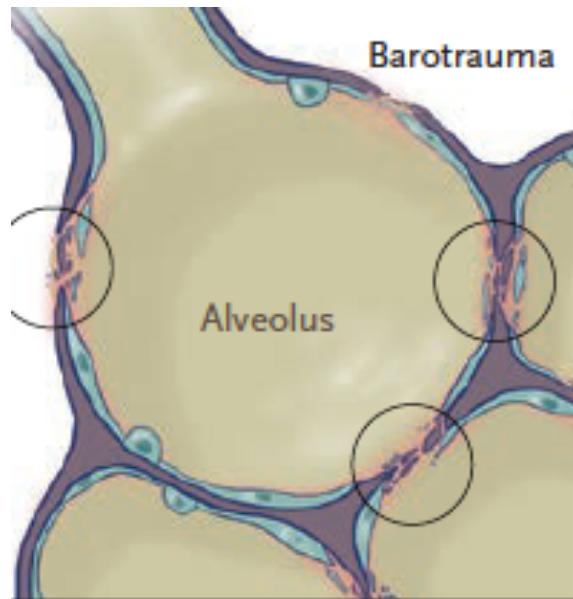


Figure 3 : Schématisation du barotrauma

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

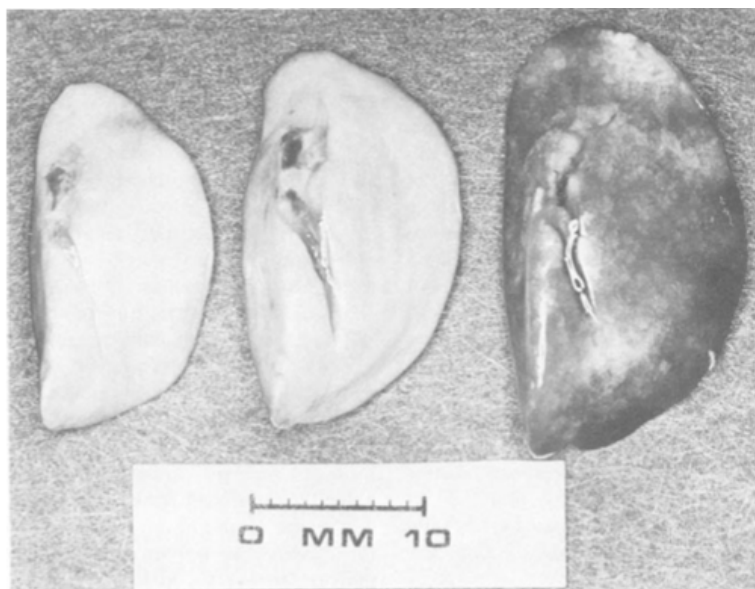


Figure 4: Poumon de rats ventilés avec des pressions différentes

Illustration du barotraumatisme avec des poumons de rats. Le poumon de gauche est ventilé avec une Ppic de 14cmH2O PEEP 0cmH2O, le poumon du milieu est ventilé avec une Ppic de 45cmH2O PEEP 10cmH2O, le poumon de droite est ventilé avec une Ppic de 45 cmH2O PEEP 0cmH2O. L'aspect noir et congestif du poumon ventilé avec une Ppic de 45 cmH2O 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.

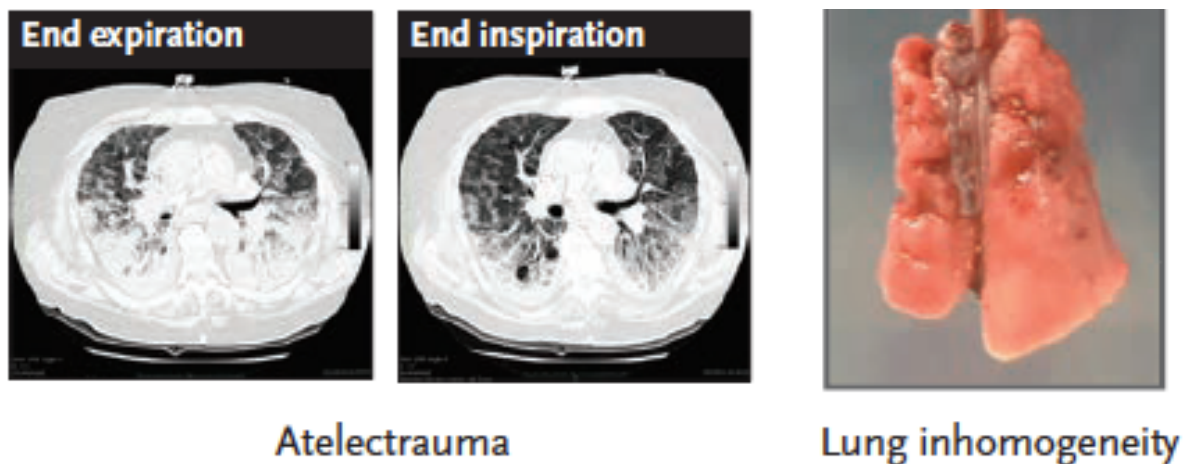


Figure 5: Schématisation de l'atélectrauma

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 atéléctasiées en haut et sur le poumon droit alors que le lobe inférieur gauche est surdistendu (12).

4. Biotrauma

Lors de la ventilation mécanique l'application des différentes forces évoquées sur le poumon entraîne 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).

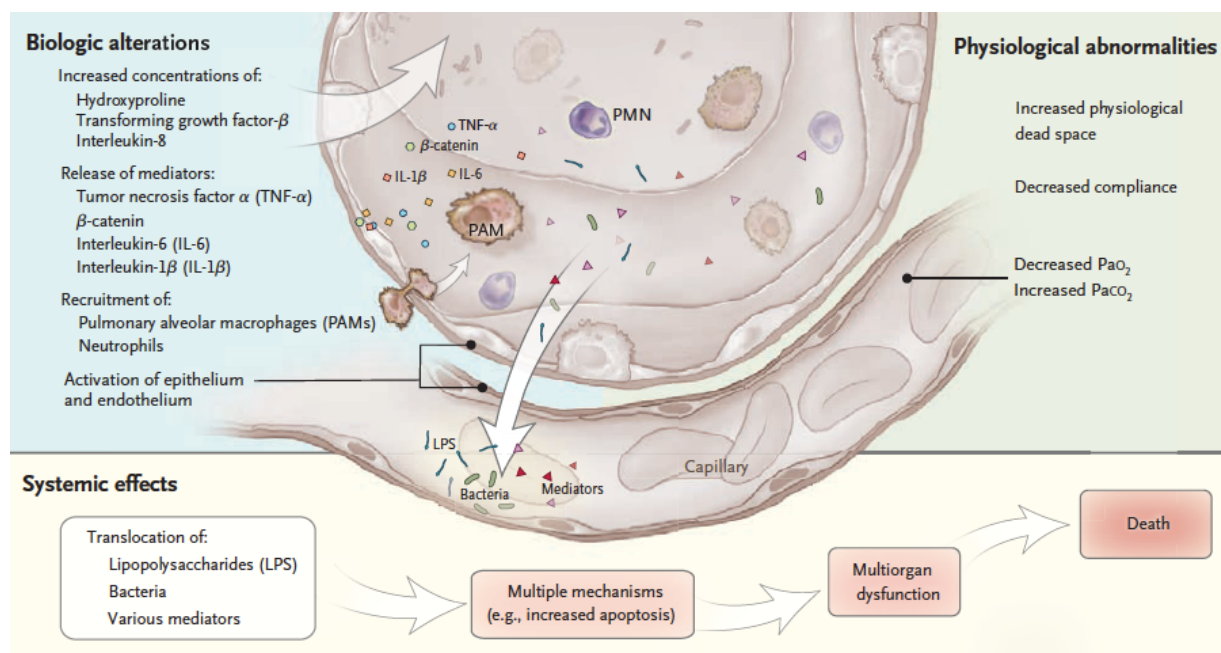


Figure 6: Physiopathologie du biotrauma

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 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 120$. Le bénéfice retrouvé en termes de mortalité à J 90 après ajustement sur le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, 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-inflammatoire (26,27). L'étude multicentrique américaine ROSE (Reevaluation of Systemic Early Neuromuscular 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.

$$PTP = P_{aw} - P_{pl_{insp}} = P_{plat} - P_{oeso_{insp}}$$

(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 entraîne des atélectasies. La PTP est en revanche plus élevée à la partie ventrale ou dites non dépendante du poumon ce qui peut entraîner 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 transpulmonaire 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).

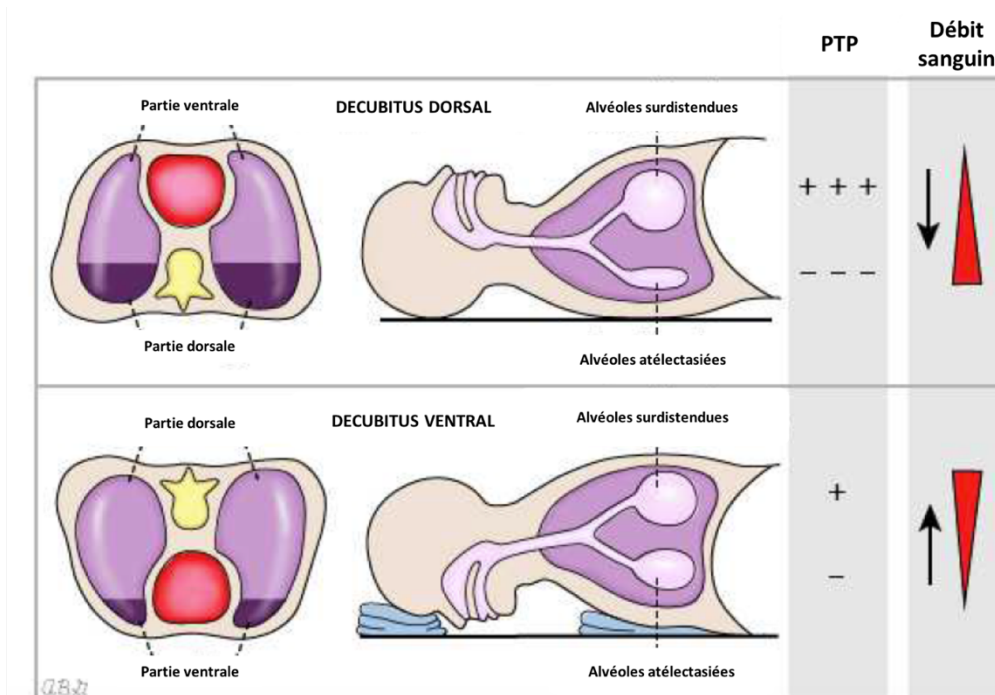


Figure 7: Effets physiologiques du décubitus ventral

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.

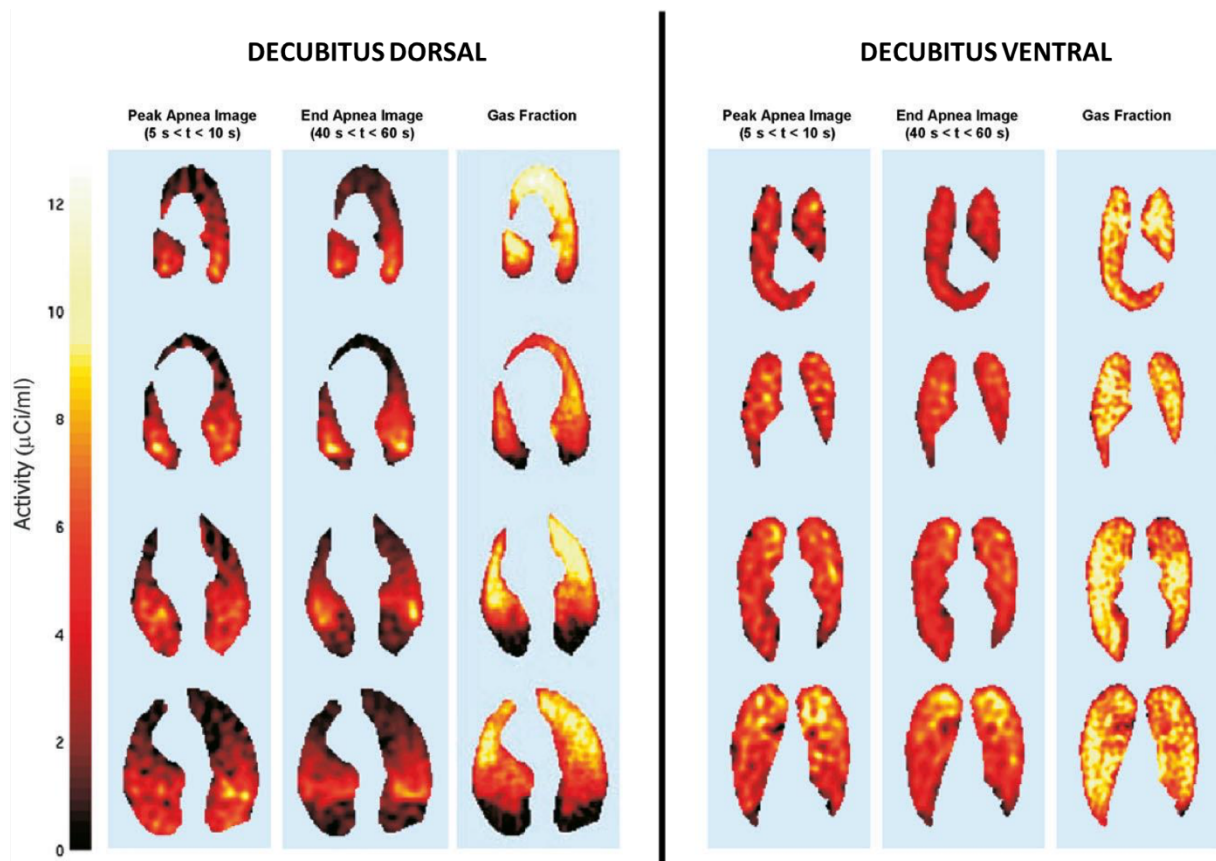


Figure 8: Amélioration du rapport ventilation perfusion en DV illustrée par une scintigraphie de ventilation perfusion

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 PaO_2/FiO_2 mais ne retrouvent pas d'amélioration de la survie. Les patients dits « répondeurs » sont définis par une augmentation d'au moins 20% du rapport PaO_2/FiO_2 après mise en position ventrale. On distingue les répondeurs « précoces » avant la 6^{ème} heure de la mise en DV, des répondeurs « tardifs », après la 6^{ème} 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 ($PaO_2/FiO_2 < 100$) 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 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ pour une $\text{FiO}_2 > 0,6$ avec une $\text{PEEP} > 5\text{cmH}_2\text{O}$ (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 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 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 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$
- Ventilation protectrice (V_t cible à 6ml/kg de poids prédit par la taille)
- Curarisation précoce, continue et de courte durée si $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ (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 un 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 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).

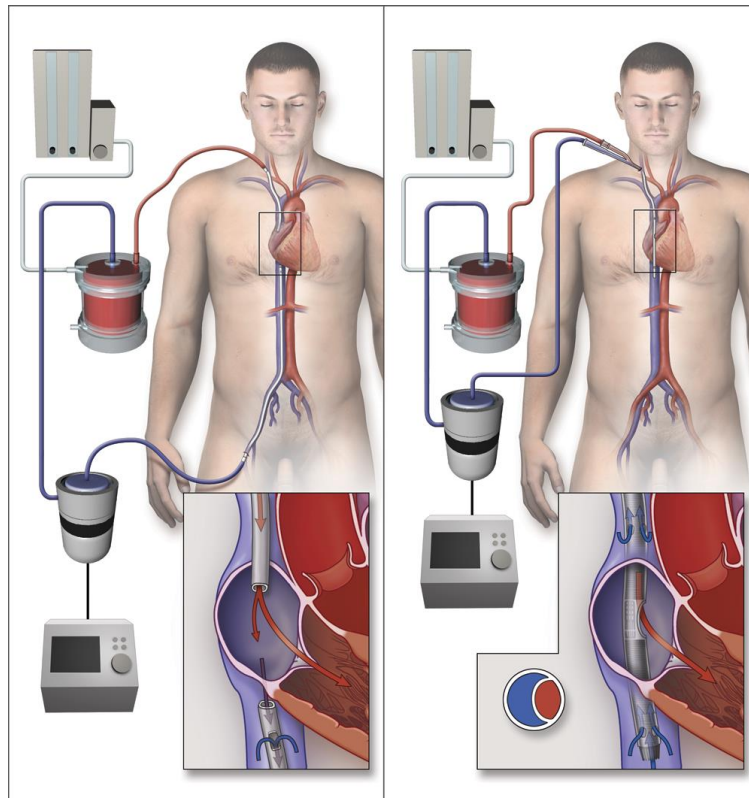


Figure 9: Disposition possible des canules d'ECMO

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).

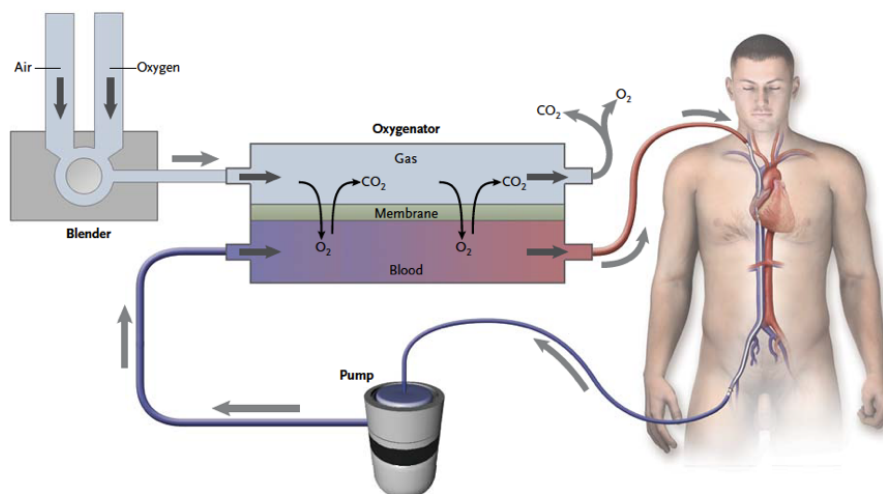


Figure 10: Oxygénation et épuration du CO2 sous ECMO

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 :

- $P_{plat} < 25 \text{ cmH}_2\text{O}$
- Volume courant entre 2 et 3 mL/kg de poids prédit par la taille et moins si l'objectif de P_{plat} n'est pas atteint
- PEEP entre 10 et 15 cmH₂O ou mieux titrée sur la pression œsophagienne
- Pression motrice $< 12 \text{ cmH}_2\text{O}$
- 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 (V_t 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 : $PaO_2/FiO_2 < 50$ mmHg pendant plus de 3 heures, $PaO_2/FiO_2 < 80$ mmHg pendant plus de 6 heures, un $pH < 7,25$ associé à une $PCO_2 > 60$ mmHg 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 (SpO_2 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 V_t cible $<4\text{ml/kg}$ (14,46,47,50–52), une fréquence autour de 10 cycles/min et une réduction de la P_{plat} 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 $12 \pm 3 \text{ cmH}_2\text{O}$. 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 V_a/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 : PaO_2/FiO_2 , $PaCO_2$, 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
Kimmon 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)
Guenvilly Cet al, Minerva, Anesthesiol. 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
Kimmon 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 $PaO_2/FiO_2 < 70$, ventilation agressive avec nécessité d'avoir une $Plat > 32 \text{ cmH}_2\text{O}$ et échec de sevrage de l'ECMO après au moins 10 jours d'ECMO. Nous avons 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 $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ 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 PaO_2 / FiO_2 inférieur à 70 mmHg pendant au moins 6 h avec une FiO_2 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 PaO_2/FiO_2 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 phénomène 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 sédatisés 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 $5,5 \pm 6$ 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, $p \leq 0,01$. 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 incluses 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.

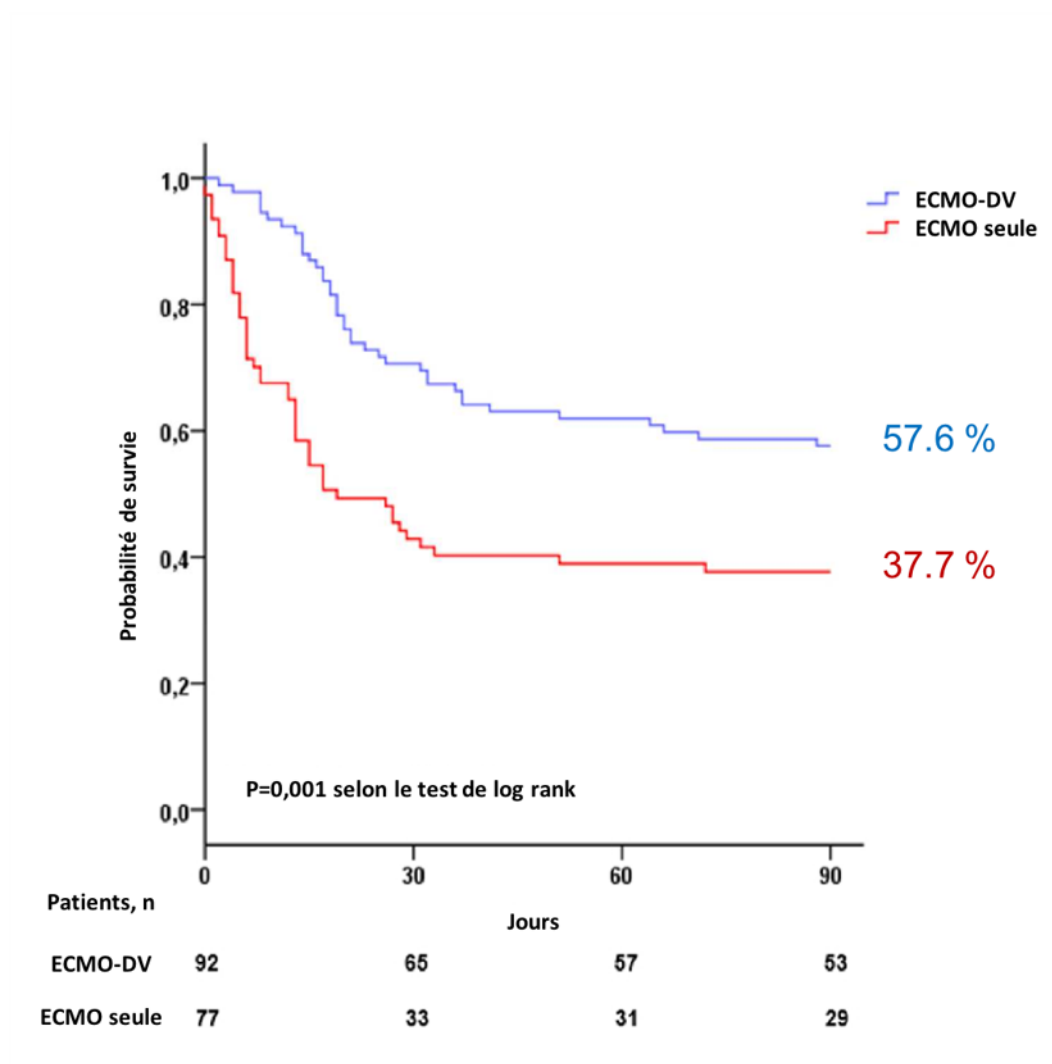


Figure 14: Courbe Kaplan Meier de la survie à 90 jours de l'initiation de l'ECMO

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 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 minimales 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, V_t ; 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 monitoring 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)-1 β , 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- $\alpha 1$. *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:	<i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i>
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

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'homme¹, Vanessa Pauly², Florence Daviet¹, Jérémie Bourenne³, Benjamin Coiffard^{1, 2}, Jean Marie Forel^{1, 2}, Antoine Roch^{1, 2, 4}, Nicolas Persico⁴ 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

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 Bourrelly
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

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 H_2O , 2/ a PaO_2 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 $\text{pH} < 7.15$ 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 $\text{SpO}_2 < 88\%$ or $\text{PaO}_2 < 55$ 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.

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.

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, $p \leq 0.01$ 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)].

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.

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, Bréchet 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 Anestesiologica*. 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.

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

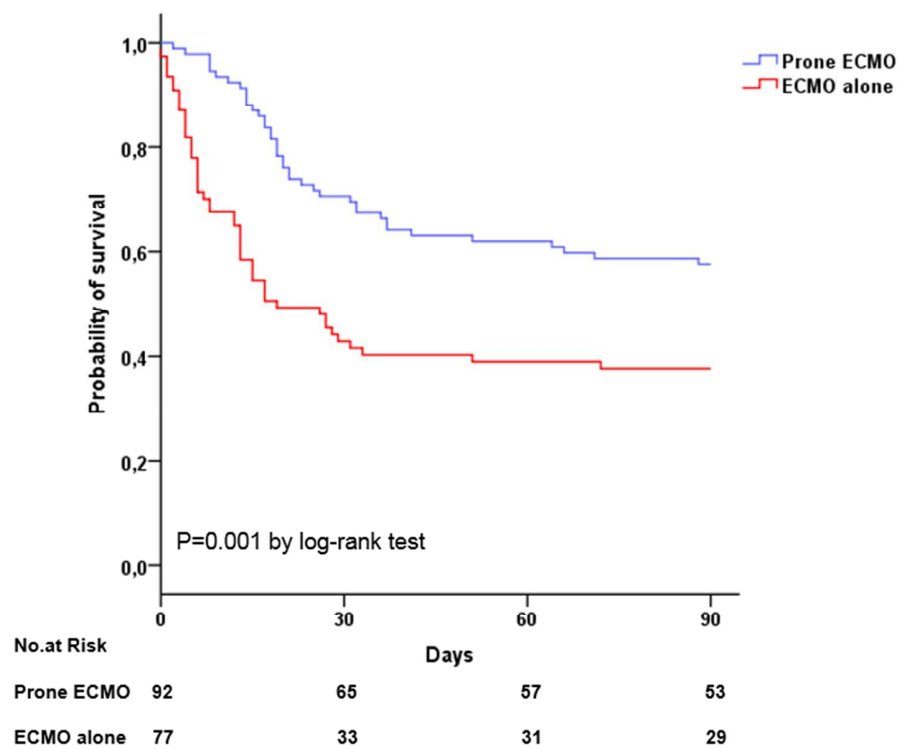
Table 1: Cox analysis for factors associated with 90-day mortality

	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 $\pm$ SD	46 $\pm$ 14	55 $\pm$ 13	0.003	1.023 (1.008-1.039)		
SAPS 2, mean $\pm$ SD	46 $\pm$ 12	55 $\pm$ 16	<0.001	1.041 (1.027-1.055)	<0.001	1.040 (1.024-1.056)
SOFA at ICU admission, mean $\pm$ SD	9.6 $\pm$ 3.6	11 $\pm$ 4	0.003	1.098 (1.033-1.167)		
Mechanical ventilation before ECMO, days, mean $\pm$ SD	4.4 $\pm$ 4.4	6.7 $\pm$ 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.

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 mœurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.