HAL
open science

Ventilation mécanique au cours de la prise en charge du syndrome de détresse respiratoire aigüe par circulation extracorporelle chez l'enfant

Julien Jegard

To cite this version:

Julien Jegard. Ventilation mécanique au cours de la prise en charge du syndrome de détresse respiratoire aigüe par circulation extracorporelle chez l'enfant. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02157749

HAL Id: dumas-02157749

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02157749

Submitted on 17 Jun 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.

UNIVERSITE DE LA REUNION

U.F.R SANTÉ

ANNEE 2019 N° 2019LARE002M

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Par Julien JEGARD

Né le 23 mai 1988

Présentée et soutenue publiquement le 17 avril 2019

Ventilation mécanique au cours de la prise en charge du syndrome de détresse respiratoire aigüe par circulation extracorporelle chez l'enfant

Dirigée par le Dr Jérôme RAMBAUD

Jury :
Président du jury : Mr le Professeur Jean-Bernard Gouyon
Rapporteur : Mr le Dr Julien Jabot
Examinateur : Mme la Professeur Silvia Iacobelli
Examinateur : Mr le Professeur Pierre-Louis Léger
Examinateur : Mr le Docteur Karim Jamal-Bey
Directeur de thèse : Mr le Docteur Jérôme Rambaud

UNIVERSITE DE LA REUNION

U.F.R SANTÉ

ANNEE 2019 N° 2019LARE002M

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Par Julien JEGARD

Né le 23 mai 1988

Présentée et soutenue publiquement le 17 avril 2019

Ventilation mécanique au cours de la prise en charge du syndrome de détresse respiratoire aigüe par circulation extracorporelle chez l'enfant

Dirigée par le Dr Jérôme RAMBAUD

Jury :
Président du jury : Mr le Professeur Jean-Bernard Gouyon
Rapporteur : Mr le Dr Julien Jabot
Examinateur : Mme la Professeur Silvia Iacobelli
Examinateur : Mr le Professeur Pierre-Louis Léger
Examinateur : Mr le Docteur Karim Jamal-Bey
Directeur de thèse : Mr le Docteur Jérôme Rambaud

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.
Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.
Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.
Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.
J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.
Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.
Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.
Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.
Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.
Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.
Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.
J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

VENTILATION MECANIQUE AU COURS DE LA PRISE EN CHARGE D'UN SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE AIGU PAR CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE CHEZ L'ENFANT.

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES 8

LISTE DES TABLEAUX 9

ABREVIATIONS 10

INTRODUCTION 12

1. LE SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE AIGUE 13

1.1. DEFINITION 13

1.2. EPIDEMIOLOGIE 15

1.3. FACTEURS DE RISQUE DE MORTALITE 17

1.4. PHYSIOLOGIE 19

2. TRAITEMENT DU SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE AIGU 26

2.1. PRISE EN CHARGE VENTILATOIRE CONVENTIONNELLE 26

2.2. AUTRES STRATEGIES VENTILATOIRES 28

2.3. MESURES ADJUVANTES 31

3. ASSISTANCE CIRCULATOIRE ET RESPIRATOIRE EXTRA-CORPORELLE 37

3.1. INTRODUCTION 37

3.2. PRINCIPES 38

3.3. INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS 40

3.4. COMPLICATIONS 41

3.5. VENTILATION MECANIQUE SOUS ASSISTANCE CIRCULATOIRE EXTRACORPORELLE ... 43

ETUDE CLINIQUE 44

MATERIEL ET METHODES 46

1. POPULATION ETUDIEE ET DUREE D'INCLUSION 47

2. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION 47

3. DONNEES RELEVEES 47

4. ANALYSE STATISTIQUE 47

RESULTATS 49

DISCUSSION 64

CONCLUSION 70

BIBLIOGRAPHIE 72

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Phase inflammatoire du SDRA 20

Figure 2 - Phase proliférative du SDRA 21

Figure 3 - Physiopathologie du SDRA 25

Figure 4 - Mécanisme d'action de l'oscillation à haute fréquence 30

Figure 5 - ECMO veino-veineuse périphérique 38

Figure 6 - Registre ELSO 2018 40

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Définition du SDRA pédiatrique selon le PALICC 14

Tableau 2 - Etiologies du SDRA 16

Tableau 3 : Facteurs de risque de mortalité du syndrome de détresse respiratoire aigüe 18

Tableau 4 - Indications et contre-indications à l'ECMO 40

Tableau 5 - Complications hématologiques de l'ECMO. Registre ELSO 2017 42

Tableau 6 - Complications neurologiques de l'ECMO. Registre ELSO 2017. 42

Tableau 7 : Caractéristiques générales de la population 51

Tableau 8 - Paramètres d'assistance respiratoire avant ECMO 53

Tableau 9 : Paramètres d'assistance respiratoire pendant l'ECMO 54

Tableau 10 : Comparaison des caractéristiques cliniques pré-implantation 56

Tableau 11 - Mesures adjuvantes et gazométrie avant ECMO 57

Tableau 12 - Comparaison des paramètres ventilatoires pré-implantation 58

Tableau 13 - Comparaison des paramètres ventilatoires à J1 59

Tableau 14 - Comparaison des paramètres ventilatoires à J3. 60

Tableau 15 - Comparaison des paramètres ventilatoires à J7. 61

Tableau 16 - Comparaison des paramètres ventilatoires à J14. 62

Tableau 17 - Mesures adjuvantes au cours de l'ECMO. 63

Tableau 18 - Durée d'assistance et devenir. 63

ABREVIATIONS

AEEC: American-European Consensus Conference

cm d'H_2O: Centimètre d'eau

CO_2: Dioxyde de Carbone

Crs: Compliance du système Respiratoire

DV: décubitus ventral

ECMO: Extra corporeal membrane oxygenation

FiO_2: Fraction inspirée en oxygène

IL: Inter-leukine

IO: Index d'oxygénation

mmHg: Millimètre de mercure

NO: Monoxyde d'azote

OHF: Oscillation à haute fréquence

OSI: Index d'oxygénation et saturation

$PaCO_2$: Pression partielle en CO_2

PALICC: Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference

PaO_2: Pression artérielle en oxygène

PEP: Pression expiratoire positive

Pmoy: Pression moyenne de ventilation

SDRA: Syndrome de détresse respiratoire aigue

TNF: Tumor necrosis factor

UMAC: Unité mobile d'assistance circulatoire

VILI: Lésions induites par la ventilation

VRS: Virus respiratoire syncytial

Vt: Volume courant

RESUME

Introduction : Le syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) est une entité fréquente en réanimation pédiatrique et associée à un taux de mortalité important. Lorsque la prise en charge conventionnelle ne permet plus d'assurer une oxygénation suffisante, il est nécessaire de recourir à une assistance par circulation extracorporelle (ECMO). Notre étude avait pour objectif de décrire les paramètres de ventilation mécanique utilisés lors de la mise en place d'une ECMO dans le cadre de la prise en charge d'un SDRA en pédiatrie.

Matériels et Méthodes : Dans une étude descriptive rétrospective, monocentrique, nous avons inclus les patients âgés de 0 à 18 ans, qui présentaient un syndrome de détresse respiratoire aigüe réfractaire à la prise en charge conventionnelle par ventilation mécanique nécessitant une assistance extracorporelle par ECMO. Les patients ont été inclus sur la période 2007 à 2018. L'objectif principal était de décrire les paramètres de ventilation mécanique utilisés au cours de la prise en charge par ECMO. L'objectif secondaire était d'évaluer si certains paramètres de ventilation mécanique pouvaient être associés à la mortalité chez ces patients.

Résultats : 83 patients ont été inclus avec une médiane d'âge de 16 mois [4 - 44 mois], le taux de mortalité était de 41%. Avant implantation, 64 % des patients bénéficiaient d'une ventilation conventionnelle et 36 % par OHF. Pendant l'ECMO, le mode de ventilation barométrique était le plus utilisé (73%). La PEP médiane était de 10 cmH_2O, la pression motrice était de 16 cmH_2O et les pressions de plateau inférieures à 30cmH_2O. La comparaison entre patients décédés et vivants ne retrouvait pas de différence statistique s'agissant de l'âge ou du sexe. La présence d'une immunodépression, était associé statistiquement à la mortalité, Odds Ratio 9,5 IC 95% [1,77 – 21,24], p = 0,002. La pression moyenne de ventilation à J7 d'ECMO était significativement plus élevée dans le groupe des patients décédés.

Conclusions : Nos résultats suggèrent que malgré une prise en charge par ECMO, le taux de mortalité du SDRA pédiatrique reste important. Il n'existe à ce jour pas de recommandations portant sur la ventilation mécanique au cours de l'ECMO et il apparait nécessaire d'en définir.

Mots-Clés : Syndrome de détresse respiratoire aigüe, Ventilation mécanique, mortalité, enfant, ECMO, facteurs de risque.

INTRODUCTION

1. Le Syndrome de détresse respiratoire aigue

1.1. Définition

Le syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) a été décrit pour la première au cours de la guerre du Vietnam. Les soldats ayant été blessés et nécessitant des besoins transfusionnels massifs développaient progressivement une détresse respiratoire aiguë avec une hypoxémie profonde, réfractaire à l'oxygénothérapie et associée à des opacités alvéolaires bilatérales sur les radiographies thoraciques (1). Au cours des dernières décennies, plusieurs essais de définition et de classification du SDRA ont été mis en place, avec chacune leurs limites liées à la grande hétérogénéité des pathologies responsables de ce syndrome. En 1994, *« l'American-European Consensus Conference »* (AEEC) (2) a proposé de différencier les agressions pulmonaires aiguës et les syndromes de détresses respiratoires aiguës en fonction du rapport entre la pression partielle artérielle en oxygène (PaO_2) et la fraction inspirée d'oxygène (FiO_2). Les agressions pulmonaires aiguës étaient définies par un rapport PaO2/FiO2 inférieur à 300 mmHg et les SDRA définis par un rapport PaO_2/FiO_2 inférieur à 200 mmHg, quel que soit le niveau de pression expiratoire positive (PEP). Depuis 2012, la définition du SDRA s'appuie sur les critères définis lors de la conférence de consensus à Berlin (3). Quatre critères majeurs sont présents dans cette dernière définition. Ils soulignent l'importance 1) du caractère aigüe de la détresse respiratoire avec une installation des symptômes en moins de 7 jours, 2) de l'existence d'opacités alvéolaires bilatérales sur la radiographie thoracique, indépendamment des troubles liés à la ventilation ou à des épanchements pleuraux, 3) de l'absence de pathologie cardiaque sous-jacente pouvant expliquer la détresse respiratoire et 4) de l'existence d'une hypoxémie sévère malgré l'application d'une ventilation mécanique avec une pression expiratoire positive (PEP) minimale. Les critères d'hypoxémie permettent de classer les SDRA en fonction de la gravité de l'atteinte. Le SDRA léger est défini par un rapport PaO_2/FiO_2 entre

200 et 300 mmHg avec une PEP minimale de 5 cm d'H_2O. Le SDRA modéré est défini par un rapport PaO_2/FiO_2 entre 100 et 200 mmHg minimale de 5 cm d'H_2O. Le SDRA sévère est défini par un rapport PaO_2/FiO_2 inférieur à 100 mmHg.

La classification de Berlin permet une meilleure sensibilité pour dépister et donc prendre en charge les SDRA par rapport à la définition de *l'AECC*. Néanmoins, elle présente une moins bonne spécificité. Les critères de Berlin permettent de préciser le caractère aigu de la symptomatologie et isole une population de patients montrant des symptômes plus sévères et susceptibles de bénéficier de traitements plus agressifs. La pertinence de la classification de Berlin a été évaluée dans la population pédiatrique récemment par De Luca *et al.* (4). Dans cette étude, De Luca *et al.* ont dans un premier temps classé les SDRA selon la classification de *l'AECC* puis selon les critères de Berlin. Ils ont mis en évidence qu'il y avait une bonne concordance entre ces deux classifications et que les critères de Berlin pouvaient probablement être utilisés chez l'enfant. Le groupe du « *Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference* » (PALICC) a aussi proposé récemment une classification pédiatrique du SDRA (Tableau 1) (5).

Critères liés à l'historique de la maladie	Les enfants ou nouveau-nés souffrant d'une pathologie respiratoire congénitale sont exclus		
Critères liés à l'évolution des symptômes	Installation rapide et depuis moins de sept jours d'un nouveau tableau de détresse respiratoire ou aggravation d'une pathologie respiratoire connue		
Critères liés à l'imagerie thoracique	Opacités alvéolaires bilatérales non totalement expliquées par un épanchement, des troubles de ventilation ou des nodules pulmonaires		
Critères liés à l'origine de la détresse respiratoire	La détresse respiratoire ne peut pas être totalement expliquée par une surcharge hydrosodée ou une défaillance cardiaque.		
Critères liés à l'oxygénation	Léger 4 < IO < 8 5 < ISO < 7,5	Modéré 8 < IO < 16 7,5 < ISO < 12,3	Sévère IO > 16 ISO > 12,3

Tableau 1 - Définition du SDRA pédiatrique selon le PALICC

IO : Index d'oxygénation, ISO : Index d'oxygénation et saturation

1.2.Épidémiologie

Les plus importantes des données épidémiologiques concernant le SDRA viennent des études menées sur la population adulte. Ainsi en 2016, une étude menée sur 29144 patients admis en unité de soins intensifs, 3022, soit 10,4% présentaient un SDRA. Sur ces même patients, 2377 patients développaient un SDRA dans les premières 48 heures et ont nécessité une assistance respiratoire par ventilation mécanique. La prévalence du SDRA léger était de 30%, d'un SDRA modéré, 47%, et de SDRA sévère, 23,4% (6). En 2004, l'étude ALIVE, menée en Europe, montrait une prévalence de 7,1% sur 6 522 admissions et de 16,1% chez les patients ventilés mécaniquement. En 2005 une étude prospective menée aux États-Unis sur une cohorte de 6235 patients âgés de plus de 15 ans retrouvait une incidence 78,9 pour 100 000 années-personnes et l'incidence ajustée selon l'âge était de 86,2 pour 100 000 années-personnes. Le taux de mortalité à l'hôpital était de 38,5%. L'incidence des lésions pulmonaires aiguës semblait augmenter nettement avec l'âge, passant de 16 pour 100 000 personnes-années pour les 15 à 19 ans, à 306 pour 100 000 années-personnes pour les personnes âgées de 75 à 84 ans. La mortalité passait également de 24% chez les patients de 15 à 19 ans à 60% chez les patients de 85 ans et plus ($p < 0,001$) (7). Concernant les données pédiatriques, l'incidence du SDRA chez les enfants des États-Unis, d'Europe, d'Australie et de Nouvelle-Zélande est de 2,0-12,8 pour 100 000 personnes- années (8,9). La mortalité attribuable au SDRA chez les enfants semble être inférieure à celle des adultes 18-27% contre 27- 38,5 % chez l'adulte, bien que les données australiennes suggèrent que la mortalité pédiatrique et adulte par SDRA pourrait être similaire soit 35%. Une étude chinoise également (10) retrouvait une mortalité allant jusqu'à 61% chez les patients pédiatriques développant un SDRA.

Le SDRA est une atteinte pulmonaire qui peut faire suite à une agression pulmonaire « directe », ou une agression extra-pulmonaire « indirecte ». Les agressions pulmonaires dites directes sont principalement représentées par les pneumopathies infectieuses aiguës. Les agents infectieux les plus communément rencontrés sont avant tout les bactéries (pneumocoque,

staphylocoque doré, méningocoques, pseudomonas et entérobactéries) puis viennent les virus (le virus respiratoire syncytial (VRS), les virus influenza et para-influenza, adénovirus, métapneumovirus, virus de la varicelle, cytomégalovirus). Les autres agressions pulmonaires directes sont secondaires à des pneumopathies d'inhalation, des noyades, des contusions pulmonaires, des embolies amniotiques, des inhalations de gaz toxiques. Les agressions pulmonaires dites indirectes sont principalement représentées par les chocs, les transfusions massives, les polytraumatismes, les sepsis sévères et les pancréatites aigues. S'agissant des causes infectieuses, les bactéries les plus souvent en cause sont ; le pneumocoque, le staphylocoque doré et les méningocoques pour les infections communautaires et les entérobactéries, le pseudomonas et le staphylocoque doré pour les infections nosocomiales (11). Le pronostic des formes pulmonaires et des formes extra-pulmonaires semblent différer chez les formes pédiatriques avec une mortalité supérieure chez les SDRA en lien avec une agression pulmonaire indirecte (12).

Causes directes	Causes Indirectes
Pneumonies bactériennes et virales	Sepsis sévère et chocs septiques
Pneumopathies d'inhalation	Défaillances multiviscérales
Noyades	Polytraumatismes graves
Contusion pulmonaire	Brûlures étendues
Causes rares	Causes rares
– Inhalations toxiques	– Circulation extracorporelle
– Crises thoraciques drépanocytaires	– Pancréatites aiguës
– Syndrome de reperfusion pulmonaire	– Transfusions massives
– Embolie graisseuse	– Intoxications médicamenteuses

Tableau 2 - Étiologies du SDRA

1.3. Facteurs de risque de mortalité

L'incidence du SDRA varie entre 2 et 12,8 pour 100000 patients années en fonction des études, et de la définition utilisée. Les études menées depuis les années 90, montrent des taux de mortalité très variables suivant les séries (13), bien qu'il semble y avoir une diminution de ce taux de mortalité. Ces taux très variables sont un reflet des différences entre les populations étudiées, les étiologies et les moyens thérapeutiques mis en œuvre. Les principales études épidémiologiques concernant les enfants présentant un SDRA retrouvent des taux de mortalité compris entre 15 et 50% (8,10,14–17). Ces taux sont comparables aux taux observés dans la population adulte (6,18). Les facteurs associés à un mauvais pronostic sont l'âge, l'existence d'un déficit immunitaire, la présence d'une pneumopathie ou d'un sepsis à l'origine du SDRA, les paramètres d'oxygénation à l'admission ou après 24 heures de ventilation artificielle ainsi que le nombre de défaillances d'organe associées à la défaillance respiratoire. Il n'existe pas de données de grande ampleur évaluant le devenir à long terme des enfants survivants à un SDRA à ce jour. Chez l'adulte, une revue de la littérature retrouve des résultats très différents selon les études, allant d'une récupération d'une fonction pulmonaire normale à la persistance d'un trouble obstructif ou d'un trouble restrictif (19). Il n'existe pas non plus à ce jour d'études concernant l'évolution à long-terme des enfant ayant présenté un SDRA et les recommandations du PALICC suggèrent donc d'en mener.(20).

Auteur (Référence)	Khemani (18)	Wong (22)	Panico (19)	Wong (23)	Lopez (24)
Année de publication	2018	2017	2015	2012	2012
Nombre de SDRA	744	373	84	70	143
Pays	Multicentrique Mondiale	Multicentrique Asie	Brésil	Singapour	Espagne
Facteurs prédictifs de mortalité	- Sepsis - Pneumopathie - Immuno-dépression - OI >16 - OSI >12,3 - Vasopresseurs	- Pneumopathie - SDRA - Stade Modéré - SDRA Sévère - Défaillance viscérale	Nombre de défaillance d'organe	Immuno-dépression Défaillance d'organes multiple OI élevé P/F Bas	PaO2/FiO2 < 100 à H24 Nombre de défaillance d'organe
Mortalité (%)	17%	39,7	39,3		26

Tableau 3 : Facteurs de risque de mortalité du syndrome de détresse respiratoire aigüe

1.4. Physiologie

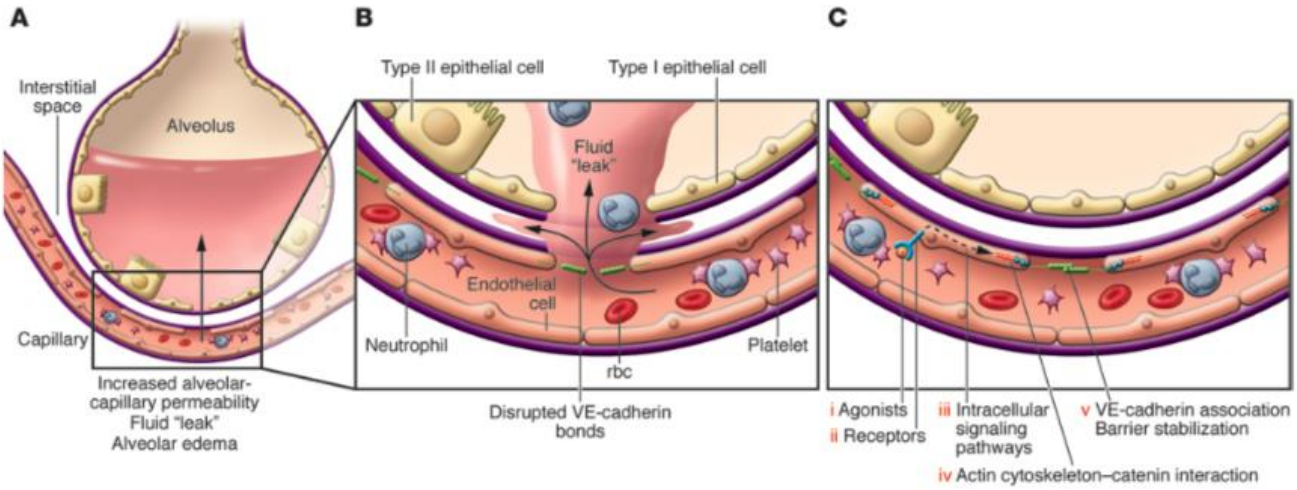
1.4.1. Caractéristiques lésionnelles

La physiologie du SDRA est complexe car multifactorielle, on peut néanmoins en distinguer plusieurs phases, souvent intriqués. L'agression initiale est à l'origine d'une cascade de médiateurs inflammatoires responsables d'une atteinte de l'épithélium alvéolaire. La dérégulation du système inflammatoire, l'accumulation et l'activité inappropriée des leucocytes et des plaquettes, l'activation du système de la coagulation et l'atteinte de la perméabilité l'endothélium capillaire sont les principaux concepts physiopathologiques du SDRA. (21)

1.4.2. Anomalies biochimiques et cellulaires

La surface de l'épithélium pulmonaire est composée de 90% de pneumocytes de types 1 et de pneumocytes de types 2. Le rôle des pneumocytes de types 1 est d'assurer les échanges gazeux, par diffusion active et passive de l'oxygène et du dioxyde de carbone. Ces cellules sont étroitement accolées aux cellules endothéliales des vaisseaux capillaires avec lesquelles elles forment la barrière alvéolo-capillaire. Elles assurent également un rôle de réabsorption liquidienne permettant de maintenir l'espace aérien sec. Le rôle des pneumocytes de type 2 est la sécrétion du surfactant, ils peuvent également se différencier en pneumocytes de type 1 en cas de lésions de l'épithélium. La phase aigüe du syndrome est une phase dite exsudative, correspondant à une réponse inflammatoire intense atteignant la membrane alvéolo-capillaire avec une augmentation de la perméabilité de la barrière alvéolo-capillaire et la formation d'un œdème interstitiel et alvéolaire riche en protéines. Ces deux évènements sont responsables d'une altération de la compliance pulmonaire, ainsi que d'une infiltration par des neutrophiles, avec hémorragie et dépôts de fibrine. Les débris cellulaires provenant de pneumocytes de type 1 et la fibrine déposée dans l'espace alvéolaire forment des membranes hyalines. Sur le plan biochimique, l'œdème alvéolaire, riche en protéines, est responsable d'une inactivation du

surfactant ainsi que de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-1ß, IL-6, IL-8) et anti-inflammatoires par les macrophages (21,22). Les médiateurs inflammatoires activent les neutrophiles présents dans l'interstitium, ces neutrophiles ainsi activés peuvent libérer des oxydants, des protéases, des leucotriènes et d'autres molécules pro-inflammatoires, telles que le facteur d'activation plaquettaire. Cette phase initiale inflammatoire n'excède généralement pas plus de 7 jours.

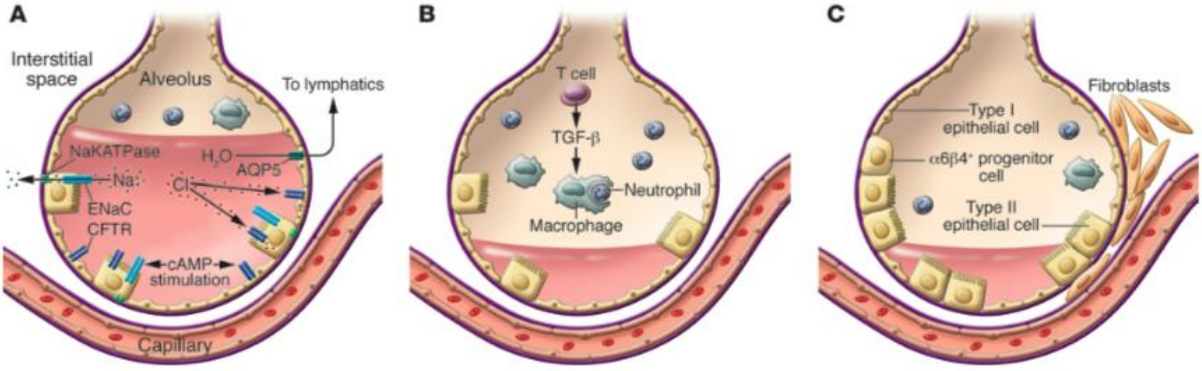


Journal Clinical Investigation 2012;122(8):2731–2740

Figure 1 - Phase inflammatoire du SDRA

La seconde phase est un processus prolifératif, durant laquelle les cellules alvéolaires prolifèrent et se différencient pour restaurer l'épithélium alvéolaire et rétablir une hématose correcte. Dans certain cas, l'interstitium contient des cellules inflammatoires et des fibroblastes, ces fibroblastes prolifèrent et envahissent les espaces alvéolaires à travers des orifices de la lame basale. Les membranes hyalines sont soit éliminées par phagocytose, soit infiltrées de fibroblastes. Ces modifications histologiques sont responsables d'une altération de la compliance pulmonaire associée à l'apparition de shunts intrapulmonaires secondaires aux comblements alvéolaires. La phase résolutive du SDRA requiert de façon synchrone, une

réabsorption de l'œdème alvéolaire, la réparation de l'endothélium alvéolaire et capillaire et la suppression des cellules inflammatoires et l'exsudat des voies aériennes (23).



Journal Clinical Investigation 2012;122(8):2731–2740

Figure 2 - Phase proliférative du SDRA

Plus récemment, de nouveaux biomarqueurs plasmatiques impliqués dans le SDRA ont été découverts. L'activation de RAGE a été mis en évidence lors de SDRA et semble lié à la sévérité du tableau clinique (24). L'angiopoétine-2, facteur de croissance endothélial, joue un rôle central dans le maintien de l'intégrité de barrière alvéolo-capillaire et limite la néovascularisation. L'élévation de cette molécule a été mis en évidence dans plusieurs modèles de SDRA et semble liée à la sévérité du tableau et non à la mortalité. Le rôle de la protéine D du surfactant reste plus discuté. L'identification de marqueurs impliqués dans le biotrauma au cours du SDRA peut aussi être réalisée dans le lavage broncho-alvéolaire. Hormis la mise en évidence d'une fuite protéique et d'un afflux d'albumine, l'identification de marqueurs d'apoptose cellulaire tel que Fas et Fas ligand est possible tout comme l'identification du peptide pro-collagène type 3 (PCP3) qui marque la fibrose pulmonaire. L'émergence de l'analyse métabolomique pourrait également permettre une meilleure compréhension des différence physiopathologiques selon les types de SDRA. (25)

1.4.3. Rôle de la ventilation mécaniques dans l'aggravation des lésions

La prise en charge du SDRA repose principalement sur la prise en charge ventilatoire, cependant cette thérapeutique expose elle-même à l'aggravation des lésions. Les lésions induites par la ventilation mécanique (aussi appelées VILI), comprennent à la fois les barotraumatismes, les volo traumatismes et les bio traumatismes. Plusieurs études ont ainsi montré que l'élévation de marqueurs inflammatoires étaient influencés par les modes de ventilation (26), la ventilation à haut volume (>7ml/kg) et un plateau de pression supérieure à 30 cmH_20 montraient une élévation des interleukine 6 et l'expression du TNF (27–30) .

1.4.3.1. Barotraumatismes

Les barotraumatismes représentent les dommages pulmonaires liés à une surpression imposée sur les alvéoles au cours de la ventilation mécanique, cette sur-distension peut conduire à une rupture bronchique ou alvéolaire à l'origine d'une fuite d'air. Ces lésions sont principalement représentées par les pneumothorax, les pneumo-médiastins, les pneumopéricardes, les emphysèmes sous-cutanés et les pneumopéritoines (31).

1.4.3.2. Volotraumatismes

Les lésions de volotraumatismes surviennent lorsque le volume délivré est excessif par rapport au volume pulmonaire à disposition pour la ventilation (capacité pulmonaire totale), le poumon étant soumis à un « stretch » trop important. Il est important de rappeler qu'au cours du SDRA, cette capacité pulmonaire totale est nettement diminuée selon le concept du Baby Lung (29). Ces lésions surajoutées sont également caractérisées par le développement d'un œdème riche en protéines et parfois hémorragique dû aux lésions alvéolaires diffuses,

épithéliales et endothéliales conséquence d'une sur-distension alvéolaire secondaire à l'application d'un stress mécanique excessif (26). D'autres facteurs semblent également contribuer aux lésions de volo-traumatisme, en particulier, la fréquence à laquelle le ventilateur délivre le volume courant et les conditions hémodynamiques pulmonaires présentes durant la ventilation.

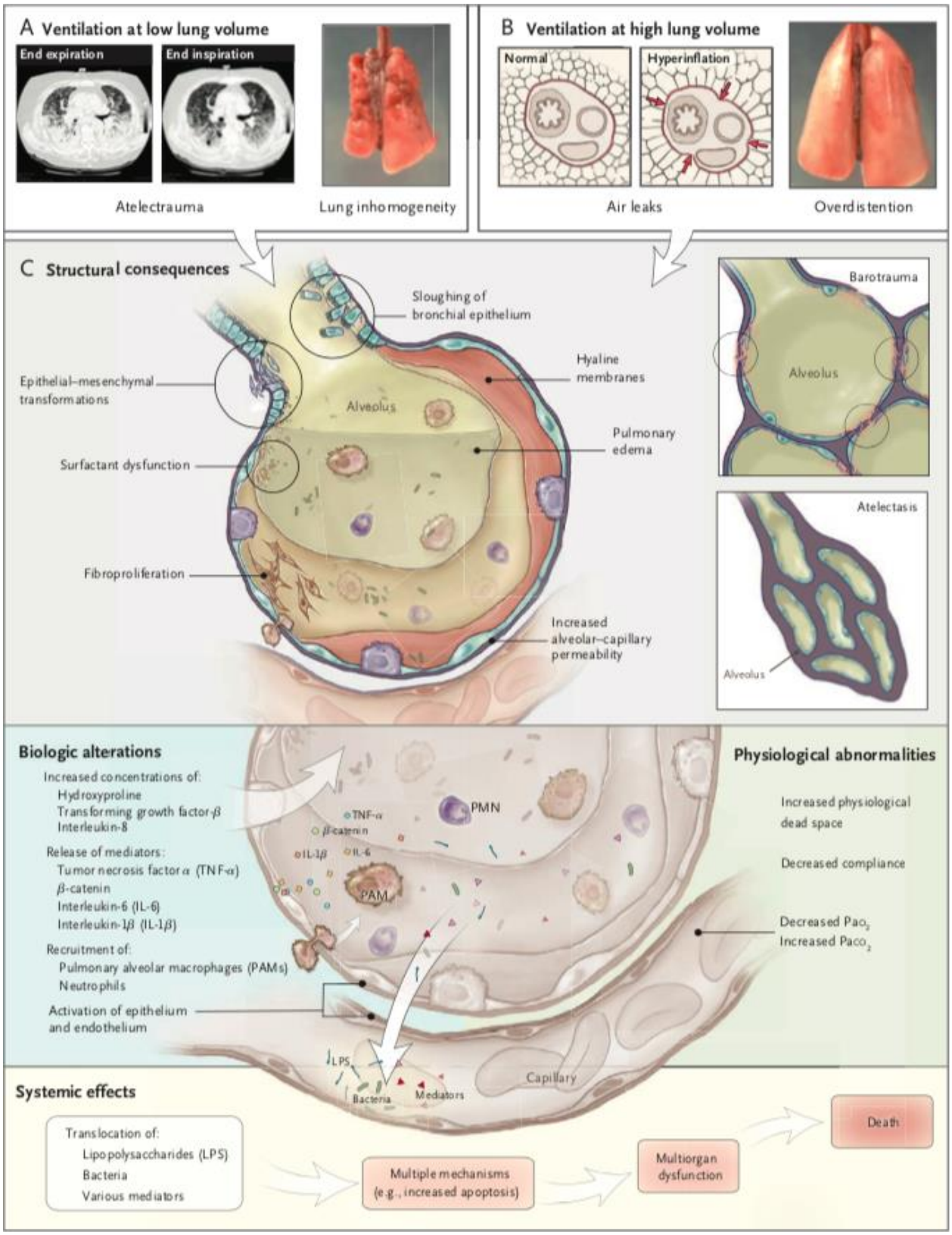
1.4.3.3. Atélectraumatismes

Les lésions d'atélectraumas sont des lésions qui surviennent lorsque certaines régions des poumons, se ferment en fin d'expiration (atélectasie) et s'ouvrent à nouveau lors du cycle inspiratoire suivant. Elles concernent plus volontiers les régions déclives. Ces phénomènes de fermetures et réouvertures cycliques engendrent des forces de cisaillement pouvant léser les voies aériennes distales et les alvéoles. Pour éviter ce type de lésions, il est actuellement proposé d'«ouvrir» le poumon (manœuvre de recrutement) et de garder le poumon ouvert en appliquant un niveau de PEP suffisant pour éviter un dé-recrutement cyclique en fin d'expiration, ce niveau de PEP « adéquat » peut être évalué au lit du patient en étudiant les courbes pression-volume du respirateur et en fixant un niveau de PEP au-dessus du point d'inflexion inférieur (32).

1.4.3.4. Biotraumatismes

Plusieurs études ont également mis en avant le fait que la ventilation mécanique était susceptible d'entrainer la production locale de substances pro-inflammatoires, telles que les cytokines TNF-a, IL-6, IL-8, ainsi qu'un afflux de polynucléaires neutrophiles. Ces phénomènes pro-inflammatoires sont dénommés « Bio-traumas »(32–34). Le stretch induit sur le tissu pulmonaire, est responsable d'une libération de médiateurs inflammatoires ainsi que d'un recrutement de lymphocytes, ces médiateurs de l'inflammation peuvent non seulement amplifier localement les lésions pulmonaires induites mécaniquement mais pourraient également avoir des répercussions nocives à distance. Il existe au cours du SDRA une nette

altération de la perméabilité pulmonaire, ainsi les cytokines produites dans le poumon peuvent atteindre la circulation systémique et être susceptibles de contribuer au développement du syndrome de défaillance d'organes multiples. Ces phénomènes ont été mis en évidence dans de nombreuses études expérimentales chez le rat ou le mouton, ainsi Tremblay *et al.* ont montré que sur un poumon de rat non-perfusé, la ventilation à haut volume (40 ml/kg), sans PEP était responsable d'une augmentation très importantes des taux de tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-1β (IL-1β), interleukin-6, et macrophage inflammatory protein-2, dans les lavages pulmonaires, comparés au groupe contrôle (33,35). Ces données ont également été montrées chez l'homme par Ranieri *et al.* (28) Les premiers travaux rapportant des barotraumatismes au cours de la ventilation mécanique datent de 1964, Greenfield *et al* (36) avaient mis en évidence chez des chiens sains ventilés pendant deux heures avec 32 cmH_2O de pression inspiratoire une altération de la tension de surface pulmonaire probablement en rapport avec une altération du surfactant. Ces travaux ont ensuite été confirmés à de nombreuses reprises chez des modèles animaux différents. Parmi les hypothèses évoquées, on retrouve l'augmentation de la pression vasculaire transmurale au cours de la ventilation mécanique responsable d'un œdème. Ces anomalies sont probablement secondaires à une altération sévère de l'épithélium pulmonaire et une à une augmentation de la perméabilité endothéliale lors d'une ventilation invasive à haute pression. Ces résultats ont été confirmés chez le chien vivant avec une fuite alvéolo-capillaire significativement plus importante chez les sujets ventilés à forte pression avec un aspect macroscopique du poumon sévèrement altéré (37). Il existe une corrélation directe entre la durée de ventilation et l'importance des lésions pulmonaires chez ces chiens.



New England Journal Medecine 2013;369:2126-36

Figure 3 - Physiopathologie du SDRA

2. Traitement du syndrome de détresse respiratoire aigue

2.1. Prise en charge ventilatoire conventionnelle

Outre la prise la charge étiologique, l'assistance ventilatoire est le traitement principal des SDRA. Le but étant de maintenir l'hématose tout en limitant la majoration des lésions pulmonaires et les phénomènes inflammatoires secondaires au SDRA. Ainsi au fil des années les stratégies ventilatoires ont considérablement évolué en même temps que les concepts et ont largement participées à l'amélioration du pronostic de ces patients. Les premières stratégies ventilatoires mise en place durant les décennies 1970 et 80 avaient pour objectifs stricts la normalisation des gaz du sang concernant la PaO_2 et la $PaCO_2$, et utilisaient pour cela des volumes courant allant jusqu'à 20 ml/kg (1,29) et ainsi des pressions inspiratoires extrêmement élevées. Les taux de mortalité à l'époque demeuraient très élevés allant jusqu'à 90% (38), du fait de nombreuses complications volo ou barotraumatiques. Au début des années 2000, plusieurs publications ont remis en cause la prise en charge ventilatoire des SDRA en introduisant la notion de ventilation protectrice (39) et le concept du baby lung (29). En effet, la publication de l'ARDS Network en 2000 comparaient les modes de ventilation à haut volume versus une ventilation à bas volume à 6 ml/kg et une pression de plateau maximale de 30 cmH_2O. L'essai fut stoppé après recrutement de 861 patients au vus de taux de mortalité significativement plus bas dans le groupe bas volume (31% vs 39,8, $p<0,007$). Le concept du « baby lung » quant à lui, initialement décrit au milieu des années 1980, puis repris par Gattinoni en 2005 (40) et basé sur l'analyse de tomodensitométries thoraciques, a permis de mettre en évidence que la quantité de tissu pulmonaire aérée lors d'un SDRA de l'adulte était équivalente aux volumes pulmonaires d'un enfant de 5 ans. Ce volume était par ailleurs composé de zones hétérogènes comprenant des plages d'atélectasies et de zones

hyperdistendues. Ces variations témoignent de différences locorégionales de compliance intrapulmonaire.

Outre les volumes pulmonaires, Ashbaugh a mis en évidence dès sa première publication l'importance de la PEP pour maintenir une oxygénation adéquate et éviter le collapsus alvéolaire. Ainsi le concept « open lung ventilation », en maintenant les alvéoles ouvertes par un haut niveau de PEP permet en limitant le phénomène d'ouverture/fermeture alvéolaire, de réduire ainsi les anomalies de rapport ventilation/perfusion, et d'améliorer ainsi nettement l'oxygénation chez les patients (41). Néanmoins l'utilisation de niveaux de PEP trop élevées peut être délétère et générer ainsi des sur-distensions pulmonaires localisées et des perturbations hémodynamiques par obstacle au retour veineux. De nombreuses études ont été menées concernant le niveau optimal de PEP et l'obtention de celui-ci. Il est possible de déterminer le niveau « optimal » de PEP au lit du malade en la titrant par paliers et en s'appuyant sur les courbes pressions-volumes fournies par le respirateur pour se placer à 2 cmH_2O au-dessus du point d'inflexion inférieur, PEP supposée obtenir le plus grand recrutement alvéolaire sans distension (42). Le dernier paramètre important mis en évidence lors de la ventilation mécanique des patients en SDRA est la pression motrice dite « driving-pressure », il s'agit d'un paramètre reflétant mieux la mortalité que la PEP et pouvant être calculée au lit du malade en soustrayant la PEP à la pression de plateau (43). Cette pression motrice représente la différence de pression nécessaire entre l'ouverture et la fermeture alvéolaire, elle traduit ainsi le ratio entre le volume pulmonaire (Vt) et la compliance du système respiratoire (DeltaP = Vt/Crs). Cependant il n'existe pas encore d'étude pédiatrique montrant l'intérêt de prendre en compte ce paramètre lors du réglage des paramètres de la ventilation mécanique conventionnelle.

Tous ces concepts ont pour objectifs non pas d'obtenir une restauration de gaz du sang normaux en termes de pH, pCO_2 et pO_2, mais en fait de limiter les lésions induites par la ventilation mécanique tout en assurant une hématose acceptable, c'est le concept de ventilation

à bas volume courant avec la mise en place d'une hypercapnie permissive afin de limiter les volotraumatismes. Concernant le SDRA pédiatrique, il n'existe pas à ce jour de données montrant une supériorité d'un mode de ventilation par rapport à un autre. La conférence de consensus du PALICC de 2015 (20) ne recommande pas de mode ventilatoire par rapport à un autre, mais recommande de mener des études afin de déterminer les effets des différents modes ventilatoires sur les résultats cliniques.

Puisqu'il n'existe pas non plus d'étude randomisées concernant le volume courant (Vt) cible en ventilation mécanique conventionnelle (VMC), les réanimateurs pédiatriques extrapolent les recommandations basées sur la prise en charge des SDRA chez l'adulte en respectant le volume cible de 6ml/kg de Vt. Deux études, ont cependant et étonnamment retrouvé une association entre mortalité plus faible et volume pulmonaire plus élevés (8,44). Ces études pédiatriques semblent contredire les recommandations adultes basées sur la ventilation à 6 ml/kg. Cependant il est nécessaire de prêter attention au fait qu'il s'agissait d'études observationnelles rétrospectives, et que les patients pédiatriques sont plus généralement ventilés avec des modes en pression contrôlée. On pourrait ainsi supposer que les patients dont les Vt étaient inférieurs, possédaient une compliance du système respiratoire plus altérée par rapport à celle des patients ventilés avec des Vt plus élevés, et qu'ils étaient donc plus sévères d'emblée. Ainsi la différence de mortalité ne serait pas en lien avec les volumes pulmonaires plus bas, mais avec la gravité initiale de la maladie et la diminution de la compliance du système respiratoire des patients les plus graves. La conférence de consensus du PALICC recommande un volume courant cible situé entre 5 et 8 ml/kg de poids théorique, mais à adapter en fonction de l'atteinte pulmonaire et de la compliance du système respiratoire.

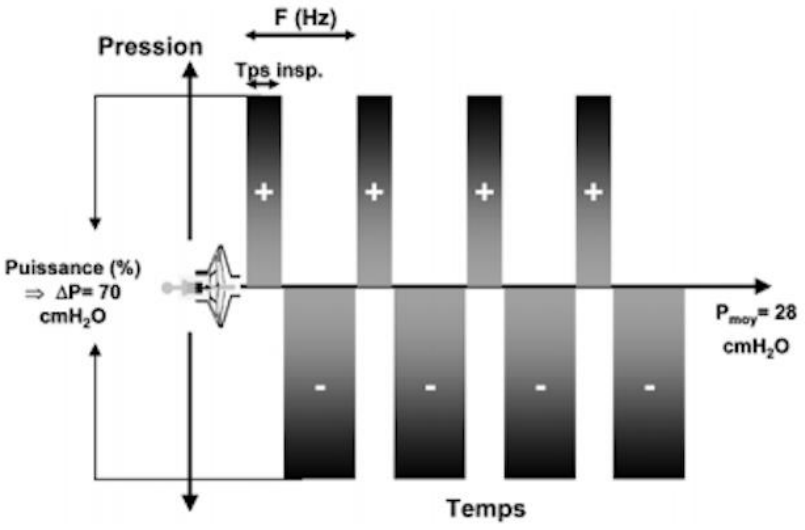
2.2. Autres stratégies ventilatoires

Le mode de ventilation en oscillation à haute fréquence (OHF) repose sur l'insufflation à haute fréquence (180–900/min) de Vt inférieurs à l'espace mort anatomique (2–4 mL/kg) et sur

l'application d'une pression distension permanente moyenne élevée et constante, l'équivalent de la pression moyenne (Pmoy) mesurée en ventilation mécanique conventionnelle généralement réglée entre 25 et 35 cmH_2O de façon à maintenir le volume pulmonaire au-dessus du volume de fermeture (45). Cette Pmoy constitue avec la FiO_2 le déterminant principal de l'oxygénation artérielle en OHF. Par ailleurs, les oscillations d'un piston solidaire d'une membrane de haut-parleur permettent de mobiliser le Vt et de faire osciller le thorax autour du volume pulmonaire à une fréquence de 3 à 10 Hertz. En pratique, l'OHF permet de découpler l'oxygénation et l'épuration du CO_2 : en effet, le réglage de la fréquence et de l'amplitude des mouvements du piston permet de faire varier la $PaCO_2$ indépendamment de la Pmoy. Plus la fréquence réglée est basse et/ou plus la puissance est élevée, plus le Vt et les variations de pressions augmentent et plus l'épuration de CO_2 est importante.

L'utilisation de la ventilation par OHF a eu une place importante au cours des premières années de prise en charge des SDRA. Cependant, ce mode de ventilation a été remis en cause notamment par deux études contrôlées randomisées. L'étude OSCAR (46) ne montrait pas de différence de mortalité entre les patients ventilés de façon protectrice en VMC et ceux ventilés par OHF. L'étude OSCILLATE (47) sur l'utilisation précoce de l'OHF avec des Pmoy initiales élevées (de 30 cm H_2O à 38 cm H_2O) pour favoriser le recrutement pulmonaire, titré suivant l'oxygénation, fut stoppée après randomisation de 548 patients sur 1200 prévus devant des taux de mortalité plus élevés dans le groupe OHF en comparaison avec le groupe VMC protectrice (47% vs 35%, $P< 0,005$. Également, plus de sujets du groupe OHF ont nécessité un soutien par vasopresseur (91% vs 84%, $P <0,01$). Les résultats des études pédiatriques sont plus encourageants. Dès 1994, une étude multicentrique américaine a inclus 70 enfants, dont 50 en SDRA, randomisé entre OHF ou VMC avec possibilité de croisement en cas d'échec de la technique initiale. Les enfants en OHF bénéficiaient d'un protocole d'augmentation de la Pmoy, partant de 8 cm H_2O et allant, par paliers de 2 cmH_20, jusqu'à une Pmoy permettant d'obtenir des $SpO_2 \geq 90$ % avec une $FiO2 \leq 0,6$. Dans le groupe OHF, les auteurs notaient une

amélioration nette des paramètres d'oxygénation qui persistaient 72 heures, sans effet sur la mortalité, sur la durée de ventilation ni sur la fréquence des pneumothorax. Néanmoins, il est à noter que dans cette étude ancienne, les pressions inspiratoires dépassaient 40 cm H_2O en ventilation conventionnelle, et ne correspond donc plus aux principes de ventilation protectrice utilisés aujourd'hui. Malheureusement, nous manquons à ce jour de données pédiatriques pertinentes. Une récente étude rétrospective incluant 328 enfants concernant l'utilisation de l'OHF montrait que le risque de mortalité en OHF était lié à l'index d'oxygénation (IO) élevé avant OHF ainsi qu'à une immunodépression sous-jacente. En pédiatrie l'utilisation de l'OHF reste donc controversée et basée plutôt sur des habitudes de pratiques. Selon les recommandations éditées par le PALICC, son utilisation serait à considérer comme une alternative à la VMC chez les patients présentant un SDRA modéré ou sévère, avec des pressions de plateau supérieures à 28 cmH_2O, en l'absence de cause clinique évidente d'une altération de la compliance thoracique.



Réanimation 13 (2004) 54–61

Figure 4 - Mécanisme d'action de l'oscillation à haute fréquence

2.3. Mesures adjuvantes

2.3.1. Décubitus ventral

De nombreuses études menées sur la population adulte concernant la ventilation artificielle en décubitus ventral (DV) ont montré un net bénéfice sur l'oxygénation au cours de la phase aiguë du SDRA (48). Cette amélioration de l'oxygénation passerait par une augmentation du recrutement alvéolaire dans les régions dorsales du poumon, une diminution des anomalies du rapport ventilation-perfusion, une augmentation de la compliance pulmonaire, une atténuation des lésions induites par la ventilation mécanique et une facilitation du travail du ventricule droit (49). Le décubitus ventral doit être pratiqué, quotidiennement, d'une durée suffisante (entre 12 et 20 heures/jour). Il est important qu'il soit réalisé par une équipe entraînée selon un protocole défini, et ainsi cette procédure permet d'améliorer significativement le rapport PaO_2/FiO_2 chez 60 à 80 % des patients (50,51), et ne en ne présentant que peu de complications (extubation accidentelle, migration ou perte de la voie veineuse centrale, plicature de la sonde d'intubation ou d'un drain thoracique, œdèmes localisés, conjonctivite). Chez l'adulte, cette pratique a également un effet bénéfique sur la réduction de la mortalité dans une étude menée *Guérin et al* en 2013 sur 234 patients présentant un SDRA par (51), avec une mortalité à J28 de 16% dans le groupe DV, contre 32,8% dans le groupe décubitus dorsal. Concernant les études pédiatriques, elles sont peu nombreuses et montrent les même conclusions initiales que les premières études menées sur la population adulte, à savoir une amélioration de l'oxygénation, sans amélioration de la mortalité (52). La seule étude randomisée contrôlée réalisée dans le SDRA a été interrompue au bout de 102 inclusions car aucun résultat en termes de journées sans ventilation artificielle, mortalité, survenue de défaillances d'organe ou de durée de séjour n'avait pu être mis en évidence. Les recommandations éditées par le PALICC ne le recommandent pas en routine (53).

2.3.2. Curares

Dans la population adulte, l'utilisation des curares au cours des premières 48h d'un SDRA dans la population adulte a montré une amélioration dans la survie et une diminution du temps de VM. Une étude portant sur 340 adultes à la phase aiguë de SDRA sévères (PaO_2/FiO_2 < 150 mmHg) (54) a comparé un groupe recevant du cisatracurium besylate pendant 48 heures et un groupe témoin recevant un placebo. L'utilisation des curares était associée à une réduction significative de la mortalité à 90 jours sans augmentation de l'incidence des parésies et des faiblesses musculaires. Une récente étude pédiatrique menée sur 18 patients présentant un SDRA, a montré une baisse de l'IO et une augmentation du rapport PaO_2/FiO_2, sans atteinte du Vt. Bien que l'utilisation des curares soit mentionnée dans les recommandations de prise en charge du SDRA pédiatrique (20), il n'existe à ce jour pas d'études pédiatriques sur la survie et l'utilisations des curares dans le SDRA pédiatrique.

2.3.3. Monoxyde d'azote

L'utilisation de monoxyde d'azote (NO) par voie inhalée est sur le plan théorique un vasodilatateur pulmonaire idéal du fait de son action locale, de sa durée de vie courte et de ses propriétés anti-inflammatoires. Les patients en SDRA présentent des anomalies de ventilation perfusion ainsi qu'une hyper-tension artérielle pulmonaire, et dans ce contexte l'utilisation de NO permet donc de diminuer les zones ventilées non-perfusées et de réduire ainsi les shunts intra pulmonaires avec amélioration de l'oxygénation (55). En effet, la revue de la Cochrane de 2016 (56), retrouve des arguments en faveur d'une amélioration de l'oxygénation du rapport PaO_2/FiO_2, de l'index d'oxygénation et de la pression artérielle moyenne. En revanche, les études sélectionnées ne montraient pas d'amélioration significative concernant la mortalité globale, la mortalité à 28 jours, la durée de ventilation ni la durée d'hospitalisation. Concernant les effets indésirables, en dehors d'un risque possible de développer une défaillance rénale, l'utilisation de NO ne semble pas montrer plus de risque de pneumothorax ou défaillance

d'organe. Concernant les recommandations pédiatriques, son utilisation n'est pas recommandée en première intention, mais est à considérer en cas d'hypertension artérielle pulmonaire documentée ou de défaillance ventriculaire droite. Ainsi cette indication intervient bien souvent dans les cas les plus sévères en traitement de dernier recours, ou avant l'utilisation d'une assistance circulatoire extracorporelle.

2.3.4. Corticothérapie

Bien que les mécanismes pharmacologiques et physiopathologiques concernant son utilisation soit connues depuis plusieurs années chez l'adulte (57), il existe à ce jour peu de données sur l'administration d'une corticothérapie par voie systémique dans la prise en charge du SDRA pédiatrique. De façon similaire à la population adulte, son utilisation diminuerait la réaction inflammatoire systémique et améliorerait de façon significative le rapport PaO_2/FiO_2 (58). Un essai thérapeutique contrôlé randomisé mené en 2015 sur 35 patients, avec un groupe de sujets recevant de faible de dose de méthylprednisolone (2mg/kg/j pendant 1 jour, 1 mg/kg/j pendant 7 jours, 0.5 mg/kg/j pendant 3 jours, 0.25 mg/kg/j pendant 3 jours, puis 0.125 mg/ kg/j pendant 2 jours) versus un groupe de sujet recevant un placebo ne montrait pas de différence en terme de mortalité, de durée de ventilation mécanique, et de durée d'hospitalisation (61). En ce qui concerne les effets indésirables de la corticothérapie, le groupe intervention n'était pas non plus associée à une augmentation du risque d'infection ou d'hyperglycémie. On estime que la prise d'une corticothérapie au cours du SDRA pédiatrique est réalisée chez 20 à 60% des patients selon les séries (60). Yehya *et al* (60) ont mené un recueil prospectif mono centrique sur la prescription de corticoïdes au cours de la prise en charge du SDRA pédiatrique. Dans cette série, sur les 283 patient inclus, sur les 283 patients inclus, 60% étaient exposés à une prise de corticoïdes pendant plus de 24h, et les molécules utilisées étaient soit la méthylprednisolone, l'hydrocortisone ou la dexaméthasone. Les résultats montraient que l'exposition à une corticothérapie pendant plus 24h était associée à une diminution de patients

non-ventilés à J28 de réanimation, une augmentation de la durée de VMC chez les survivants en comparaison avec les sujets non-exposés. Ces données diffèrent de celles retrouvées dans les études adultes, ainsi une méta-analyse, réalisée en 2016 par Meduri *et al.* (61), montrait une diminution du taux de mortalité hospitalière, de la durée de VMC et du taux d'échec d'extubation, sans augmentation du risque infectieux. Le manque de données pédiatriques traitant sur ce sujet ont conduit le PALICC à ne pas recommander la corticothérapie en première intention, mais incite à mener des travaux sur ce sujet.

2.3.5. Surfactant exogène

Il existe dans le SDRA un déficit secondaire en surfactant de manière quasi constante et qui résulte à la fois d'une inactivation du surfactant existant par les protéines inflammatoires qui font irruption dans l'espace alvéolaire mais aussi de lésions directes des pneumocytes de type II. Depuis vingt-cinq ans, de nombreuses études ont été menées sur le bénéfice concernant l'administration de surfactant exogène, et les résultats peinent à montrer un bénéfice sur la mortalité (46). En 2003, un essai contrôlé randomisé mené en intention de traiter sur 30 patients montrait une amélioration de l'oxygénation sur les première 48h, mais pas de bénéfice sur la durée de VMC ou la mortalité par rapport au groupe contrôle (62). Willson *et al*. (63) ont publié les résultats d'un essai randomisé contrôlé dans le SDRA de l'enfant mené dans 21 unités de réanimations pédiatriques américaines sur 153 ventilés artificiellement pour une défaillance respiratoire (IO>7), les patients étaient répartis en deux groupes : un groupe recevant deux instillations intratrachéales de 100 mg/ kg de calfactant à 12 heures d'intervalle et un groupe témoin (instillation d'un volume équivalent d'air). Douze heures après l'administration de surfactant, l'IO était diminué de 20 ± 13 à 13,9 ± 10. La mortalité était significativement abaissée dans le groupe surfactant : 19 % versus 36 % dans le groupe témoin. Une baisse transitoire de la saturation pulsée en oxygène était notée dans 12 % des cas mais l'incidence des pneumothorax et des hypotensions artérielles était identique dans les deux groupes. En

2013, devant ces résultats encourageants, le même groupe a mené sur la même hypothèse, un essai contrôlé randomisé multicentrique contre placebo sur 152 patients présentant un SDRA. L'administration de de surfactant par voie endo-trachéale améliorait la mortalité et diminuait de façon significative la mortalité, sans augmentation du nombre de complications à long terme. Une analyse secondaire démontra que l'amélioration due au surfactant se produisait seulement chez les patients présentant une agression pulmonaire directe. Un nouvel essai fut mené sur des patients présentant une défaillance respiratoire en lien avec une agression directe. Cent dix patients pédiatriques présentant un SDRA par atteinte directe furent randomisés de façon à recevoir soit du surfactant soit du placebo au cours des 48 premières heures de ventilation. De façon inattendue, les résultats ne montrèrent pas d'amélioration concernant l'oxygénation ou la mortalité dans le groupe traitement et l'essai fut stoppé prématurément (64). Ainsi, bien que les résultats des études menées sur la population pédiatrique soient plus convaincants que ceux menés sur la population adulte (65), l'efficacité du surfactant dans le SDRA est moins spectaculaire que dans les détresses respiratoires néonatales. Cette différence d'efficacité pourrait être due au fait que les atteintes soient différentes selon la cause du SDRA, le timing d'administration, ou la composition du surfactant utilisé.

2.3.6. Sédation

La sédation-analgésie dans le SDRA de l'enfant associe le plus souvent un morphinique à une benzodiazépine, dont les actions sont synergiques (66). Le monitorage de la sédation est surveillé par un score de sédation adapté à l'âge de l'enfant, les posologies adaptées en fonction d'évaluations régulières. Lorsque l'évolution du SDRA se prolonge, le maintien d'une sédation optimale peut s'avérer difficile. L'utilisation de clonidine ou de la dexmédetomidine peut alors se discuter (67). Il a également été démontré l'importance de disposer de protocoles de soins infirmiers d'adaptation concernant la sédation, certaines publications montrant également

l'intérêt de l'arrêt des sédations de façon quotidienne et leur reprise dès l'apparition de signes d'inconfort (68).

2.3.7. Équilibre hydrosodé

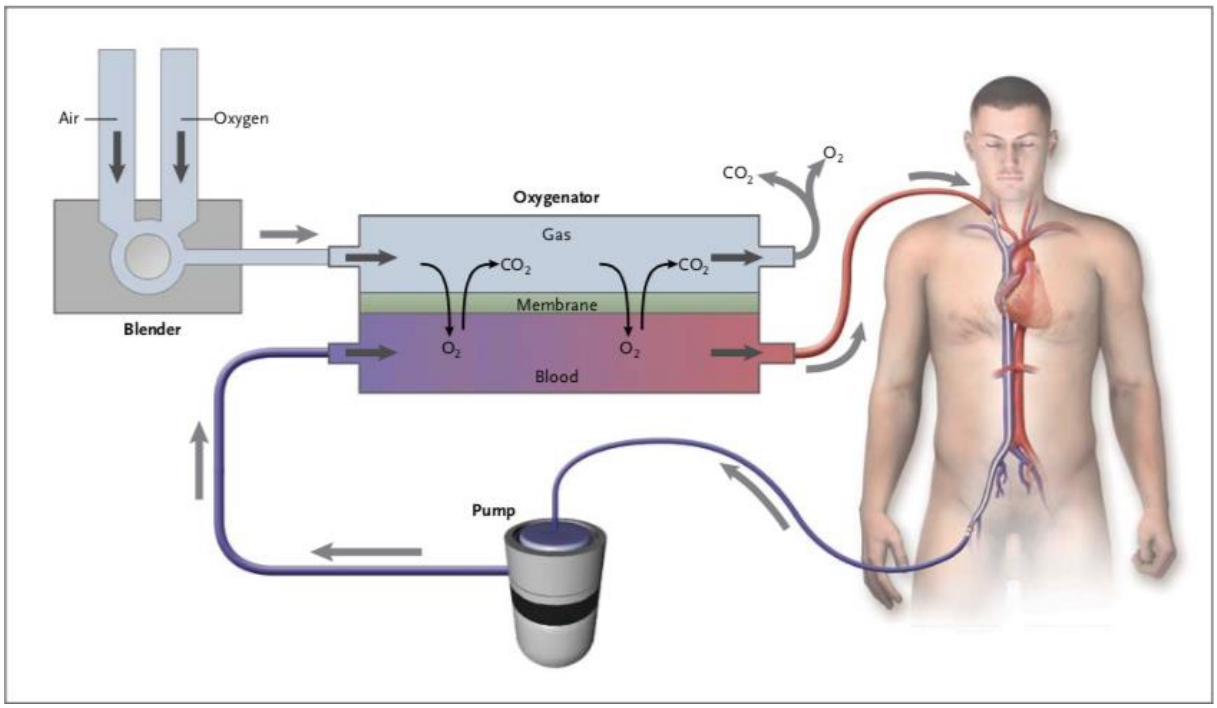
L'importance de maintenir un équilibre hydrosodé au cours de SDRA trouve sa justification dans le fait que de nombreuses études ont mises en évidence que l'existence de surcharge liquidienne aggrave la fonction respiratoire, en diminuant la compliance pulmonaire, en augmentant le travail respiratoire et en accentuant l'hétérogénéité du parenchyme pulmonaire. Il est donc recommandé d'éviter d'avoir un bilan entrée-sortie positif et de traiter la surcharge hydrique dès stabilisation hémodynamique. Une revue de la littérature réalisée en 2016 et reprenant les plus importantes études traitant du sujet (69), montre que ces études retrouvent des données concordantes : la surcharge hydrique et particulièrement quand elle survient de manière précoce est associée à une mortalité plus importante, et également à des temps de ventilation plus importants. La conférence de consensus éditée par le PALICC recommande à ce sujet de monitorer les bilans entrées-sorties de patients afin d'éviter une balance hydrique positive.

3. ASSISTANCE CIRCULATOIRE ET RESPIRATOIRE EXTRA-CORPORELLE

3.1. Introduction

Dans certains cas de SDRA sévères, les traitements conventionnels ne permettent pas de maintenir une hématose satisfaisante malgré une ventilation protectrice. Il est alors possible de mettre en place une assistance circulatoire extracorporelle (ECMO). L'objectif principal de ce traitement est de suppléer la fonction respiratoire en assurant une oxygénation tissulaire par le biais d'une membrane d'oxygénation externe, permettant ainsi mettre « au repos » les poumons en évitant au maximum les lésions induites par la VMC. Le premier cas publié d'ECMO au cours d'un SDRA a été décrit dans les années 1970 (70) sur un adulte, et le patient de 24 ans survécut sans séquelles. Les premières études menées ensuite chez l'adulte ont initialement montré des résultats plutôt décevants en ne montrant pas de bénéfice de la technique (38). Dix ans plus tard, les résultats encourageants de la technique utilisée pour la prise en charge des défaillances respiratoires chez l'enfant ont conduit l'équipe de Hemmina *et al.* (71) à modifier leur prise en charge du SDRA en incluant l'utilisation de l'ECMO. Ainsi, les résultats obtenus sur la période 1989 à 2004 ont montré des taux de survie allant de 50 à 70 % chez les patients présentant un SDRA réfractaire et nécessitant une assistance circulatoire. En 2009, la pandémie de grippe A H1N1 a nettement participé à une diffusion de la technique. Dans les suites, deux études importantes ont montré tout l'intérêt de l'ECMO dans la prise en charge du SDRA sévère. Une étude australienne et néo-Zélandaise a ainsi pu montrer la sécurité et l'efficacité de la technique avec un taux de survie de 71%. L'étude multicentrique anglaise CESAR (72) a randomisé 180 adultes ayant une forme sévère de SDRA en un groupe ECMO et un groupe VMC. La survie sans séquelles à six mois était significativement meilleure dans le groupe ECMO (63 % versus 47 % dans le groupe témoin). Le premier cas d'ECMO néonatal quant à lui a été décrit en 1975 par le Dr Bartlett (73). Bien que l'utilisation de l'ECMO dans la prise

en charge du SDRA de l'adulte ait largement été influencé par les données pédiatriques ancienne, il n'y a pas à ce jour d'essai randomisé contrôlé évaluant l'efficacité et la sureté de l'ECMO dans le SDRA de l'enfant.



New England Journal Medecine 2011;365:1905-14

Figure 5 - ECMO veino-veineuse périphérique

3.2.Principes

L'ECMO est une assistance respiratoire extracorporelle composée de plusieurs parties que sont 1) les canules de drainage et de réinjection, 2) le circuit, 3) la membrane d'oxygénation et 4) la pompe centrifuge. Le sang désoxygéné et riche en dioxyde de carbone du patient est drainé au moyen d'une canule implantée dans le territoire veineux vers une pompe qui transfère le sang vers une membrane artificielle. Au travers de cette membrane ont lieu les échanges gazeux : l'élimination du dioxyde de carbone et l'apport d'oxygène au sang. Le sang est alors réinjecté au patient via une autre canule le plus souvent placée dans une veine (ECMO veino-veineuse, ou V-V) mais qui peut dans certain cas être posée dans une artère. (ECMO artério-veineuse, ou A-V) (74). Cette assistance extracorporelle nécessite le plus souvent une anticoagulation par héparine non-fractionnée. L'ELSO (Extracorporeal Life Support

Organization) qui collige une grande partie des cas d'ECMO (Figure 6) dans le monde rapporte près de 100 000 ECMO dont 16 000 cas adultes, 8 800 cas pédiatrique et 30 000 cas néonataux à visée respiratoire. L'ECMO de type veino-veineuse représente l'assistance de choix lors d'une défaillance respiratoire et expose à moins de complications sur le plan neurologique.

La clé dans la prise en charge des SDRA sévère réside très probablement dans le timing et la balance bénéfice-risque d'implanter une assistance sur le bon patient. Malheureusement, malgré l'augmentation constante du nombre d'ECMO, la place précise de l'ECMO V-V dans le SDRA de l'adulte et le devenir des patients n'est pas encore précisément définie.

L'Étude EOLIA (75), essai comparatif randomisé, comparant traitement conventionnel versus ECMO, publiée en 2018 et menée chez l'adulte ne retrouvait pas de différence significative concernant la mortalité à 60 jours entre le groupe traité par ECMO et le groupe contrôle traité par VMC. En l'absence de critères clairs d'implantation d'une ECMO applicables à chaque patient, le PALICC recommande de recourir à l'ECMO chez les enfants atteints de SDRA lorsque les thérapeutiques usuelles dont en incapacité à maintenir la stabilité clinique.

International Summary - July, 2018

ECLS Registry Report

International Summary

July, 2018

Extracorporeal Life Support Organization
2800 Plymouth Road
Building 300, Room 303
Ann Arbor, MI 48109

Overall Outcomes

	Total Runs	Survived ECLS		Survived to DC or Transfer	
Neonatal					
Pulmonary	30,934	25,990	84%	22,662	73%
Cardiac	7,794	5,063	64%	3,281	42%
ECPR	1,718	1,140	66%	708	41%
Pediatric					
Pulmonary	8,820	5,953	67%	5,131	58%
Cardiac	10,462	7,177	68%	5,447	52%
ECPR	3,946	2,262	57%	1,675	42%
Adult					
Pulmonary	16,337	10,857	66%	9,649	59%
Cardiac	15,942	8,865	55%	6,747	42%
ECPR	4,952	1,896	38%	1,443	29%
Total	100,905	69,203	68%	56,743	56%

Figure 6 - Registre ELSO 2018

3.3.Indications et contre-indications

Les critères actuels d'implantation d'une ECMO pédiatrique retenu par l'ELSO sont :

Indications	Contre-Indication relatives	Contre-indications Formelles
• Rapport PaO_2/FiO_2 < 60-80 • Index d'Oxygénation > 40 • Pression Moyenne de ventilation >25 en ventilation conventionnelle ou > 30 en OHF • Barotraumatisme Iatrogène • Insuffisance respiratoire hypoxique ou hypercapnique refractaire • Pneumothorax réfractaire • Masse médiastinale • Embolie Pulmonaires • Insuffisance cardiaque • Arrêt cardiaque	• Durée de ventilation avant ECMO > 14 jours • Intervention Neurochirurgicale ou hémorragie intracrânienne < 7 jours • Maladie chronique avec mauvais pronostic à long-terme • Tumeurs solides • Patient ayant reçu une greffe de moelle osseuse	• Pathologies chromosomiques létales • Pathologies malignes incurables • Atteinte neurologique sévère (Hémorragie cérébrale avec effet de masse).

Tableau 4 - Indications et contre-indications à l'ECMO

3.4.Complications

Les complications les plus fréquemment rencontrées sont hématologiques, neurologiques, infectieuses et matérielles (76). Concernant les complications hématologiques (Tableau 5), il s'agit principalement de complications hémorragiques, le plus fréquemment au site d'implantation des canules. Les saignements sur le site d'une chirurgie récente ou d'origine digestive sont peu fréquents. Sur le plan neurologique (Tableau 6), les saignements intracrâniens surviennent dans environ 10% des cas (6% des ECMO à visée respiratoire et 5% à visée hémodynamique) avec des taux plus importants s'agissant de la population néonatale, l'implantation des canules dans le territoire cave supérieure pourrait être à l'origine d'une augmentation de risque de ces évènements. Une atteinte cérébrale d'origine embolique peut également survenir, en lien le plus souvent avec des thromboses venant du circuit d'ECMO. Enfin, les convulsions cliniques ou infra cliniques sont également une complication connue de l'ECMO.

Les complications infectieuses surviennent jusqu'à 17% des cas lors d'assistance respiratoire et 11% lors d'assistance à visée circulatoire. Les complications en lien avec le matériel sont peu fréquentes, mais peuvent être : une décannulation accidentelle au cours de la manipulation d'un patient, le dysfonctionnement de la membrane oxygénatrice, le risque de rupture de circuit et le risque de dysfonction de pompe centrifuge.

	Évènements survenus (%)		Survie (%)	
	Défaillance respiratoire	Défaillance hémodynamique	Défaillance respiratoire	Défaillance hémodynamique
Hémorragie digestive	4,2	2,4	30	22
Implantation des canules	18,2	15,6	55	48
Site chirurgicale	12,4	28,5	47	44
Hémolyse	10,4	9,4	47	37
Coagulation intra-vasculaire disséminé	5,4	3,8	26	28

Tableau 5 - Complications hématologiques de l'ECMO. Registre ELSO 2017

	Survie (%)			
Diagnostic	Défaillance respiratoire	Défaillance hémodynamique	Défaillance respiratoire	Défaillance hémodynamique
Mort cérébrale	4,4	4,3	-	-
Convulsions Cliniques	4,9	6,1	36	27
Convulsions infra-cliniques	1,6	2,4	37	34
Infarctus cérébral	4,2	5,0	35	36
Hémorragie intra-cranienne	6,4	5,3	23	26

Tableau 6 - Complications neurologiques de l'ECMO. Registre ELSO 2017.

3.5. Ventilation mécanique sous assistance circulatoire extracorporelle

Il existe à l'heure actuelle de très nombreuses études concernant la prise en charge ventilatoire du patient pédiatrique en SDRA ainsi que sur la gestion de l'ECMO chez ses patients, mais il n'existe pas encore de données concernant la gestion spécifique de la ventilation une fois l'assistance débutée. Les recommandations éditées par l'ELSO suggèrent d'adopter une fréquence respiratoire basse, un temps inspiratoire allongé, une pression de plateau inférieure à 25cmH_2O, une FiO_2, sur le respirateur, limitée à 40%, et une PEP « adaptée » au patient. La plupart des études menées chez l'adulte suggèrent, qu'adopter une ventilation mécanique protectrice ou ultra-protectrice permet également de limiter les lésions induites par la VMC, réduisant le volume courant utilisé et en limitant la pression de plateau en dessous de 25-30 cmH_2O (77), permettant ainsi d'utiliser sans risques des hauts niveaux de PEP.

ETUDE CLINIQUE

« VENTILATION MECANIQUE AU COURS DE LA PRISE EN CHARGE D'UN SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE AIGU PAR CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE CHEZ L'ENFANT ».

Objectif du travail

L'objectif principal de ce travail de thèse est de décrire les paramètres ventilatoires utilisés chez les enfants ou nourrissons au cours de la prise en charge d'un SDRA nécessitant la mise en place d'une assistance circulatoire type ECMO.

Les objectifs secondaires sont d'identifier les paramètres ventilatoires associés à une meilleure survie chez les enfants ou nourrissons sous ECMO au cours d'un SDRA.

Matériel et méthodes

1. Population étudiée et durée d'inclusion

Cette étude sur base de données a été réalisée au Centre Hospitalier Universitaire Armand Trousseau (APHP) à Paris dans le service de réanimation pédiatrique sur une période de 10 ans. Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective et mono centrique.

2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Dans cette étude ont été inclus tous les patients âgés de 0 à 18 ans ayant bénéficié d'une ECMO pour SDRA réfractaire, selon les critères du PALLIC, au cours de la période 2007-2018.

3. Données relevées

Les données relevées au cours de cette étude comprenaient des données épidémiologique (âge, poids, sexe, antécédents, étiologie du SDRA, l'utilisation du décubitus ventral, du monoxyde d'azote, du surfactant, de la curarisation continue, d'une ventilation par OHF, les durées de ventilation invasive et d'hospitalisation en réanimation et à l'hôpital), les score de gravité clinique (score inotrope, les scores PIM II et PELOD), les critères de sévérité de la détresse respiratoire (rapport PaO_2/FiO_2, IO, et ISO).

La base de données utilisée bénéficie d'une accréditation CNIL (n°2121127V0).

4. Analyse statistique

Les données quantitatives continues ont été décrites selon leur médiane et leur intervalle interquartile à 25 et 75%. Les données qualitatives ont été décrites selon leur fréquence brute et leur pourcentage dans l'échantillon.

Pour la comparaison entre les deux groupes, décédés et vivants, les analyses ont été menée en univariées, les analyses multivariées n'ayant pu être menées du fait d'effectifs trop faibles par groupes. Les données quantitatives continues ont été comparées selon le test de Chi-2 ou

test t de Welch (adaptation du test t de Student). Lorsque que les conditions d'application n'étaient pas respectées (au moins une des cases du tableau de contingence ayant un effectif théorique trop faible) le test exact de Fischer a été réalisé. Lorsque les effectifs étaient trop faibles, un test non paramétrique était utilisé (Test de Mann-Whitney). Une valeur de $p<0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

RESULTATS

Caractéristiques Initiales

Au cours de la période étudiée, 83 patients ont bénéficié d'une prise en charge par ECMO au cours de traitement d'un SDRA. Parmi les patients, 48 (58%) étaient des garçons avec une médiane d'âge de 16 mois [4 - 44 mois]. Le poids médian était de 9,7 kg [4,6-15,0 kg]. Parmi les antécédents présentés par ces patients, 13 (15%) étaient nés prématurés, 15 (18%) présentaient une immunodépression, et 3 (4%) étaient oxygéno-requérants au domicile avant de développer un SDRA.

L'étiologie la plus fréquente retrouvée était la pneumopathie virale (50 cas soit 60,2%). Les virus les plus fréquemment identifiés étaient le virus respiratoire syncytial, le métapneumovirus, l'adénovirus, le virus de la grippe. Trente patients (36%) ont présenté une pneumopathie d'origine bactérienne, 5 (6%) une hémorragie pulmonaire et 4 (4%) une asthme aigue grave. Les scores de gravité utilisés ont été calculés avant la mise en place de l'ECMO, sur la base des données cliniques et biologiques notifiées dans le dossier médical. Le score PIM 2 médian de ces patients était de 8,1% [3,65 - 20,5], le score de PELOD de 2,3% [1,3 - 20,9], l'IO était de 35,5 [27,7 - 44,7], l'ISO était de 25,0 [19,7 - 29,2], et enfin le rapport PaO2/FiO2 médian était de 56 [49 - 69,5] (Tableau 7).

Nombre de Patients	83
Age (Jours)	493 [130-1308]
Sexe (Masculin)	48 (57,8%)
Poids (Kg)	9,7 [4,65-15]
Antécédents	
Immunodépression	16 (19,3%)
Oxygéno-dépendance au domicile	3 (3,6%)
Prématurité	13 (15,7%)
Etiologies	
Infection par le virus de la grippe	10 (12%)
Pneumopathie Virale	44 (53%)
Infection Bactérienne	32 (38,6%)
Infection fongique	2 (2,4%)
Hémorragie pulmonaire	5 (6%)
Asthme	6 (7,2%)

Tableau 7 : Caractéristiques générales de la population

Objectif Principal

La durée médiane entre l'instauration de la VMC et l'implantation de l'ECMO après admission en service de réanimation pédiatrique était de 3 jours [1,5 - 6]. La particularité du centre hospitalier Armand Trousseau est de disposer d'une unité mobile d'assistance circulatoire (UMAC), ainsi 20 patients (soit 24%) ont bénéficié de l'implantation d'une assistance circulatoire dans un centre hospitalier extérieur avant d'être transféré dans notre centre spécialisé pour la suite de la prise en charge.

Avant mise en place de l'ECMO, 64 % des patients ont bénéficié d'une VMC seule et 36 % ont bénéficié aussi d'une ventilation par OHF. En VMC, le volume courant médian était de 6,9 ml/kg, la PEP médiane de 10 cm H_2O, la pression de plateau médiane de 35 cmH_2O et la pression motrice médiane de 24 cmH_2O.

Parmi les mesures adjuvantes, 95,2 % des patients ont reçu des curares. L'utilisation du DV et du NO était présente chez respectivement 41,0 % et 51,8 % des patients. L'instillation intra-trachéale de surfactant était retrouvée chez 2,4 % des patients. Sur le plan gazométrique, le pH médian était de 7,24 avec une PaO_2 médiane à 56,5 mmHg et une $PaCO_2$ médiane à 62 mmHg et enfin une lactatémie médiane de 1,3 mmol/l (Tableau 8).

Nombre de patients	83
Délai entre admission en réanimation et ECMO (jours)	3 [1,5-6]
Jours de Ventilation avant ECMO (jours)	3 [1-6]
Nombre d'UMAC	20 (24,1%)
Paramètres ventilatoires :	
Mode Volumétrique	45 (54,2%)
Mode Barométrique	8 (9,6%)
Oscillation haute fréquence	30 (36,1%)
Volume courant (ml/kg)	6,9 [6-7,5]
PEP (cmH_2O)	10 [8-13]
Driving Pressure (cmH_2O)	24 [18-31]
Pression Plateau (cmH_2O)	35 [30-40]
Pression Moyenne (cmH_2O)	21 (18-25)
FR (/min)	40 [35-50]
Mesures adjuvantes :	
Utilisation des Curares	79 (95,2%)
Décubitus ventral	34 (41%)
Monoxyde d'azote	43 (51,8%)
Surfactant	2 (2,4%)

Tableau 8 - Paramètres d'assistance respiratoire avant ECMO

Les paramètres ventilatoires au long de la prise en charge par l'ECMO, mesurés à J1, J3, J7 et J14 de la prise en charge sont résumés dans le tableau 9. Cinquante nuf patients (71,1 %) ont bénéficié d'une ECMO de type V-V, et 24 (28,9 %) d'une ECMO A-V.

Le mode de ventilation barométrique est utilisé chez la majorité des patients. La PEP médiane est de 10 cmH_2O, la pression motrice est de 16 cmH_2O et les pressions de plateau sont inférieures à 30cmH_2O.

Les complications hémorragiques, barotraumatiques et métaboliques sont plus fréquentes à J14. Quarante-neuf % des patients sont sevrés de l'ECMO à J14 de l'implantation. Dix-huit patients (21,7 %) sont décédés à J14 d'ECMO.

Type d'ECMO :				
Veino-Veineuse	59 (71,1 %)			
Veino-Artérielle	24 (28,9 %)			
Paramètres ventilatoires :	J1	J3	J7	J14
Mode Volumétrique	24 (28,9,3%)	22 (27,5%)	17 (31,5%)	5 (20,8%)
Mode Barométrique	59 (71,1%)	58 (72,5%)	37 (68,5%)	19 (79,2%)
Volume Courant(ml/kg)	4,4 [2,5-5]	4,5 [3,2-5]	4 [2,9-5,1]	3,5 [2,2-5,5]
PEP (cmH_2O)	12 [8-12]	10 [8-12]	10,5 [8-14]	10,5 [8-14]
FM (/min)	10 [10-15]	15 [10-15]	15 [10-15]	15 [13-16]
Pression Moyenne (cmH_2O)	15 [12-17]	15 [12-17]	14 [12-17]	15,5 [12-18]
Pression Plateau (cmH_2O)	28 [26-30]	28 [26-31]	30 [28-31]	30 [26,8-31]
Driving Pressure (cmH_2O)	15,5 [12,5-17]	16 [14-20]	16 [14-20]	16 [14-22]
Débit d'ECMO (ml/kg/min)	88 [75-105,5]	90 [71-103]	90 [67,25-109,8]	100,5 [80,7-123,2]
Lactate	1,6 [1-2]	2 [1-2]	1 [1-2]	1,3 [1-2]
Dialyse	8 (9,6%)	6 (7,6 %)	4 (7,4%)	3 (12,5%)
Pneumothorax	2 (2,4%)	10 (12,7%	8 (14,8%)	6 (25%)
Évènements hémorragiques	5 (6,6%)	2 (2,5%)	3 (5,6%)	3 (12,5 %)
Nombre de patients	83	79	54	24
Nombre de patients morts		3 (3,6%)	9 (10,8%)	18 (21,7%)
ECMO sevrée		1 (1,2%)	20 (24,1%)	41 (49,4%)

Tableau 9 : Paramètres d'assistance respiratoire pendant l'ECMO

Objectifs secondaires

Parmi les 83 patients branchés en ECMO, 34, soit 41% sont décédés. Entre les deux groupes (patient décédés et survivants), il n'existait pas de différence statistique s'agissant de l'âge ou du sexe. Parmi les antécédents relevés, on retrouvait une différence significative concernant l'immunodépression avec un risque associé à la mortalité, (Odds Ratio 9,5 IC 95% [1,77 – 21,24], p = 0,002) (Tableau 10). Parmi les scores de gravité, seul l'OSI était significativement plus élevé dans le groupe des patients décédés vs le groupe des survivants (34,4 ± 23,7 vs 23,4 ± 7,1 ; p = 0,02). Il n'y a aucune différence entre les groupes survivants et décédés concernant l'étiologie du SDRA, les paramètres gazométriques pré-implantation, l'utilisation de curares, de NO et la pratique du DV (Tableau 11). Il n'existe pas de différence, hormis pour l'existence de pneumothorax, concernant les paramètres ventilatoires pré-implantation de l'ECMO dans les deux groupes comparés (Tableau 12). Il n'était pas retrouvé de différence concernant les paramètres d'assistance respiratoire à J1 ou J3 dans les deux groupes (Tableau 13 et Tableau 14) Parmi les paramètres relevés à J7, l'utilisation du mode barométrique et l'existence une pression moyenne plus élevée était significativement associé à la mortalité (Tableau 15). A J14, il n'était pas retrouvé de différence significative concernant les paramètres d'assistance respiratoire (Tableau 16). Concernant les mesures adjuvantes de la prise en charge, l'utilisation d'une corticothérapie ou la réalisation d'un scanner au cours de l'ECMO étaient associés statistiquement à la mortalité.

	Vivants	Morts	
Nombre	49 (59%)	34 (41%)	
Age (Jours)	863,2 ±1193,8	1007,9± 1365,1	p : 0,61
Poids	11,6 ± 12,1	13,8 ± 18,1	p : 0,54
Sexe Masculin	29 (59,2%)	19 (55%)	p = 0,76
Antécédents :			
Naissance Prématuré <37SA	7 (14,3%)	6 (17,6%)	p = 0,91
Oxygéno-dépendance au domicile	2 (4,1%)	1 (2,9%)	p = 1
Immunodépression	4 (8,2%)	12 (35,3%)	OR : 9,5 IC 95% [1,77-21,24] p = 0,002
Score de gravité :			
Index d'oxygénation	40,1 ± 19,5	38 ± 16,2	p = 0,66
Rapport PaO2/FiO2	60,3 ± 26,1	66,8 ± 30,1	p = 0,35
OSI	23,4 ± 7,1	34,4 ± 23,7	p = 0,02
PIM 2 (%)	13,4 ± 14,5	21,7 ± 28,6	p = 0,12
PELOD (%)	16,4 ± 23,4	18,2 ± 24,4	p = 0,71
Étiologies :			
Pneumopathie Virale	26 (53,1%)	18 (52,9%)	p = 1
Infection au Virus Grippe	5 (10,2%)	5 (14,7%)	p = 0,73
Pneumopathie Bactérienne	22 (44,9%)	10 (29,4%)	p = 0,15
Infection Fongique	1 (2%)	1 (2,9%)	p = 1
Asthme aigue grave	3 (6,1%)	3 (8,8%)	p = 0,67
Hémorragie Pulmonaire	2 (4,1%)	3 (8,8%)	p = 0,39

Tableau 10 : Comparaison des caractéristiques cliniques pré-implantation

	Vivants	Morts	
Utilisation des curares	45 (91,8%)	34 (100%)	p = 0,14
Décubitus ventral	20 (41%)	14 (41,2%)	p = 0,97
Monoxyde d'azote	22 (44,9%)	21(61,8%)	p = 0,13
Surfactant	1 (2%)	1 (2,9%)	p = 1
$PaO_{2\ (mmHg)}$	60,3 ± 25,7	67,6 ± 29	p = 0,29
$PaCO_2$ (mmHg)	66,8± 28,2	63,9 ± 25,2	p = 0,62
pH	7,2 ± 0,2	7,2 ± 0,2	p = 0,67
Lactate (mmol/l)	2,4 ± 3	2,3 ± 2,1	p = 0,12
Pneumothorax	9 (16,6%)	0	p < 0,002
Dialyse	1 (2,1%)	1 (2,9%)	p = 1

Tableau 11 - Mesures adjuvantes et gazométrie avant ECMO

	Vivants	Morts	
Délai entre admission en réanimation et ECMO (jours)	4,4 ± 4,1	5 ± 4,9	p = 0,56
Jours de Ventilation avant ECMO	4,1 ± 3,7	4,1 ± 3,8	p = 0,99
Nombre d'UMAC	11 (22,4%)	11 (22,4%)	p = 0,67
Paramètres ventilatoires			
Mode Volumétrique	33 (86,8%)	33 (86,8%)	
Mode Barométrique	5 (13,2%)	5 (13,2%)	p = 0,32
Oscillation Haute Fréquence	15 (30,6%)	15 (30,6%)	
Volume Courant(ml/kg)	6,6 ± 1,3	7,2 ± 2	p = 0,18
PEP (cmH_2O)	10,1 ± 3	10,8 ± 4,2	p = 0,49
FM (/min)	41,3 ± 12,2	42 ± 11,5	p = 0,82
Pression Moyenne (cmH_2O)	22,2 ± 7,6	22 ± 6,1	p = 0,90
Pression Plateau (cmH_2O)	34,6 ± 9,1	39,1 ± 7,4	p = 0,14
Driving Pressure (cmH_2O)	24,7 ± 9,5	26,4 ± 9,1	p = 0,61

Tableau 12 - Comparaison des paramètres ventilatoires pré-implantation

	Vivants	Morts	
Type d'ECMO :			
Veino-Veineuse	38 (77,6%)	21 (61,8%)	
Veino-Artérielle	11 (22,5%)	13 (38,2%)	p = 0,19
Paramètres à J1			
Mode Volumétrique	15 (31,3%)	9 (26,5%)	
Mode Barométrique	34 (69,4%)	25 (73,5%)	p = 0,68
Volume Courant(ml/kg)	3,9 ± 1,7	4,2 ± 2,5	p = 0,68
PEP (cmH2O)	10,6 ± 3,2	11,3 ± 3,8	p = 0,36
FM (/min)	12,1 ± 3,4	12,5 ± 2,9	p = 0,55
Pression Moyenne (cmH2O)	14,1 ± 3,4]	15,1 ± 4	p = 0,21
Pression Plateau (cmH2O)	29,2 ± 6,9	30,4 ± 7,2	p = 0,57
Driving Pressure (cmH2O)	17,8 ± 8,1	19 ± 9	p = 0,62
Débit d'ECMO (ml/kg/min)	91,3 ± 30,1	88 ± 37,9	p = 0,68
Dialyse	3 (6,1%)	5 (14,7%)	p = 0,26
Lactate	1,9 ± 2,1	2,1 ± 1,9	
Pneumothorax	1 (2,1%)	1 (2,9%)	p = 1
Evènements hémorragiques	1 (2,1%)	4 (12,1%)	p = 0,15

Tableau 13 - Comparaison des paramètres ventilatoires à J1

	Vivants	Morts	
Mode Volumétrique	15 (30,6%)	7 (22,6%)	
Mode Barométrique	34 (69,4%)	24 (77,4%)	p = 0,60
Volume Courant(ml/kg)	4,5 ± 1,8	3,8 ± 1,9	p = 0,08
PEP (cmH2O)	10,1 ± 3,1	11 ± 4,3	p = 0,30
FM (/min)	13,8 ± 4,8	14 ± 4,8	p = 0,79
Pression Moyenne (cmH2O)	13,9 ± 3]	15,5 ± 4,3	p = 0,08
Pression Plateau (cmH2O)	29,9 ± 6,7	28,6 ± 4,3	p = 0,45
Driving Pressure (cmH2O)	19,5 ± 8,9	17,5 ± 6	p = 0,36
Débit d'ECMO (ml/kg/min)	93,1 ± 36,2	89,8 ± 42,3	p = 0,72
Dialyse	3 (6,4%)	3 (9,7%)	p = 0,61
Lactates	1,8 ± 0,7	2,2 ± 1,8	p = 0,37
Pneumothorax	0	2 (6,5%)	p = 0,14
Évènements hémorragiques	3 (6,3%)	7 (22,6%)	OR = 4,34, IC95% [0,9-28,6] p = 0,04

Tableau 14 - Comparaison des paramètres ventilatoires à J3.

	Vivants	Morts	
Mode Volumétrique	13 (44,8%)	4 (16%)	
Mode Barométrique	16 (55,2%)	21 (84%)	p = 0,039
Volume Courant(ml/kg)	4,5 ± 2	3,7 ± 2,1	p = 0,13
PEP (cmH2O)	9,5 ± 3,3	11,2 ± 3,5	p = 0,053
FM (/min)	17,9 ± 9,9	14,6 ± 6,1	p = 0,09
Pression Moyenne (cmH2O)	13,4 ± 3,2]	15,3 ± 3,4	p = 0,028
Pression Plateau (cmH2O)	30,9 ± 4,8	29,1 ± 5,1	p = 0,32
Driving Pressure (cmH2O)	19,2 ± 6,9	17,3 ± 6,5	p = 0,46
Débit d'ECMO (ml/kg/min)	88,3 ± 33,1	99,7 ± 49,2	p = 0,3
Dialyse	1 (3,4%)	3 (12%)	p = 0,3
Lactate (mmol/l)	1,4 ± 0,6	1,6 ± 1,1	p = 0,41
Pneumothorax	2 (6,9%)	1 (4%)	p = 1
Evènements hémorragiques	2 (6,9%)	6 (24%)	p = 0,13

Tableau 15 - Comparaison des paramètres ventilatoires à J7.

	Vivants	Morts	
Mode Volumétrique	2 (25%)	3 (18,8%)	
Mode Barométrique	6 (75%)	13 (81,3%)	p = 1
Volume Courant(ml/kg)	3,5 ± 1,8	3,9 ± 2,4	p = 0,96
PEP (cmH2O)	9 ± 3,6	11,9 ± 4,2	p = 0,06
FM (/min)	19 ± 9,8	16,5 ± 10,1	p = 0,53
Pression Moyenne (cmH2O)	13,9 ± 3,3	16,3 ± 3,9]	p = 0,08
Pression Plateau (cmH2O)	31,8 ± 6,5	29 ± 5,7	p = 0,42
Driving Pressure (cmH2O)	21,2 ± 8,1	16,9 ± 5,5	p = 0,32
Débit d'ECMO (ml/kg/min)	90,1 ± 27,2	117,3 ± 49,8	p = 0,06
Dialyse	1 (12,5%)	2 (12,5%)	p = 0,93
Lactates (mmol/l)	1,5 ± 0,5	1,9 ± 1,5	p = 0,27
Pneumothorax	1 (12,5%)	1 (6,3%)	p = 1
Evènements hémorragiques	1 (12,5%)	5 (31,3 %)	p = 0,62

Tableau 16 - Comparaison des paramètres ventilatoires à J14.

	Vivants	Morts	
Décubitus ventral pendant ECMO	5 (10,6%)	4 (11,8%)	p = 1
Corticothérapie	18 (40%)	21 (61,8%)	OR = 2,8, IC95% [1,13-6,86] p = 0,02
Délai d'administration des corticoïdes	9,8 ± 7,4	10 ± 8,3	p = 0,78
Manœuvres de recrutement	3 (6,1%)	5 (14,7%)	p = 0,26
Réalisation d'un Scanner	0	4 (11,8%)	p = 0,02

Tableau 17 - Mesures adjuvantes au cours de l'ECMO.

	Vivants (%)	Morts (%)	
Durée d'ECMO	9,5 ± 7,2	20,9 ± 24,2	p = 0,01
Durée de ventilation mécanique	26,5 ± 18,5	27,5 ± 25,2	p = 0,89
Durée de séjour en réanimation	35,8 ± 24,6	27,5 ± 25,4	p = 0,12
Durée de séjour hospitalier	54,6 ± 30,8	27,9 ± 26,7	p < 0,001

Tableau 18 - Durée d'assistance et devenir.

DISCUSSION

Ce travail est la première étude de cohorte pédiatrique s'intéressant à décrire les paramètres de ventilation mécanique sous ECMO au cours de la prise en charge d'un SDRA sévère et réfractaire. Cependant, nous nous sommes aussi intéressés à la prise en charge de ces SDRA juste avant la canulation. Comme dans plusieurs séries adultes et pédiatriques, nous avons identifié que les patients immunodéprimés, atteints d'un SDRA nécessitant la pose d'une ECMO, avaient une mortalité plus élevée que le reste de la population. Cependant, le pourcentage de survie chez cette population particulière est en augmentation depuis plusieurs années et n'est plus négligeable. La mortalité globale de notre cohorte est de 40%, ce qui est en accords avec les autres cohortes publiés (78–81).

Il n'existe pas à ce jour de recommandations sur les modes de VM à utiliser préférentiellement au cours de la prise en charge d'un SDRA. Les modes de VM en volume contrôlé ou pression contrôlée ont les mêmes résultats. Ce choix est laissé à la libre appréciation du clinicien et adapté selon les protocoles de service. D'autres modes de ventilation ont également été testés dans certaines études mais n'ont pas montré de bénéfice sur la mortalité. Ainsi une étude récente publiée en avril 2018 par Laguldi Ganesan *et al*. (82) s'est intéressée au mode APRV (*Airway pressure release ventilation*), mode ventilatoire original au cours duquel pour une fréquence déterminée, le ventilateur fait varier la pression des voies aériennes entre deux niveaux de pression réglés, pression haute ou pression basse (équivalent de la PEP). Le patient est libre d'effectuer des cycles spontanés à tout moment (au niveau de pression bas ou au niveau de pression haut). En l'absence d'activité inspiratoire spontanée, le mode est tout à fait superposable à un mode en PC. En présence d'efforts inspiratoires partiels l'APRV réalise une assistance respiratoire partielle originale mêlant des cycles contrôlés en pression et des cycles spontanés réalisés sur un niveau de PEP (ou pression basse variable). Les résultats de cette étude retrouvaient une surmortalité dans le groupe ventilé en APRV, néanmoins les paramètres utilisés lors de sa réalisation étaient très différents de ceux préconisé dans d'autres

séries, puisque la pression haute était réglée de manière croissante en parallèle avec la sévérité de l'atteinte initiale et la pression basse utilisée, équivalent de la PEP était de 0 cmH_2O. L'apport d'un mode assisté type NAVA (Neurally adjusted ventilation assist), pourrait également présenter un intérêt dans la prise en charge du SDRA (83). Il s'agit d'un mode ventilatoire spontané-assisté qui permet, par rapport à l'aide inspiratoire, d'améliorer la synchronisation patient-ventilateur, d'augmenter la variabilité du profil respiratoire et d'améliorer l'oxygénation. Le principe de base de ce mode est de détecter l'activité électrique diaphragmatique au niveau de l'œsophage par l'intermédiaire d'une sonde nasogastrique équipée d'électrodes puis d'utiliser ce signal pour piloter le ventilateur. En NAVA, le patient adapte lui-même le ventilateur à sa demande inspiratoire, ce qui représente un changement de paradigme dans la conception habituelle de la VM. Ce mode diminue ainsi les asynchronismes entre patient et respirateur et limiterait les lésions induites par la VM (83). Peu d'études ont été menées à ce jour en phase aigüe du SDRA mais il semblerait que ce mode soit bien toléré sur le plan hémodynamique, et diminuerait les durées de VM en phase de sevrage ventilatoire (84).

Les paramètres ventilatoires pré-implantation retrouvaient un volume médian de 6,9 ml/kg, une PEP à 10 cmH_2O, une pression de plateau à 35 cm H_2O et une pression motrice à 24 cmH_2O, ces paramètres initiaux n'étaient pas en accord avec les recommandations éditées par le PALICC et celles éditées par le groupe *Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference*, (PEMVECC) en 2017 (81). Ils reflètent une compliance pulmonaire très altérée puisque les pressions de plateau relevées étaient supérieures à celle recommandées, ainsi que les pressions motrices à 24 cmH_2O élevées malgré des volumes pulmonaires cibles optimisés entre 5 et 8ml/kg et l'impossibilité de maintenir une oxygénation satisfaisante en ventilation dite protectrice. Cette sévérité peut justifier de l'implantation d'une ECMO au cours d'un SDRA. Un autre résultat intéressant de ce projet est l'identification des modalités de prise en charge du SDRA sévère avant la mise sous ECMO. L'utilisation de la curarisation continue est largement utilisée et conforme aux recommandations PALICC (54,85). Cependant, il reste

encore 36% des patients qui bénéficient d'une ventilation par OHF alors que cette modalité ventilatoire a montré ces limites dans la population adulte (47,86) Ces résultats sont cependant à tempérer car une partie de ces patients ont bénéficié de l'OHF en sauvetage dans l'attente de l'UMAC. Nous avons aussi constaté que l'utilisation du DV ne concernait que 40% des patients. Cette sous-utilisation d'une modalité de traitement ayant fait ces preuves chez l'adulte (51) est très probablement due à un manque de données dans la population pédiatrique (87). Il semble essentiel de mettre en place des projets de recherche clinique portant sur l'évaluation de l'efficacité du DV au cours du SDRA sévère. En effet, Martha et al ont évalué cette thérapeutique sur des SDRA modérés principalement et en mélangeant une population pédiatrique et néonatale. Enfin, seulement 2,4% de nos patients ont bénéficié d'un traitement par surfactant exogène qui n'est actuellement pas recommandé dans la prise en charge du SDRA pédiatrique.

Parmi les patients implantés en ECMO, 71,1% ont bénéficié d'une assistance V-V et 28,9% d'une assistance A-V périphérique, l'importance du nombre d'ECMO A-V à visée respiratoire est une spécificité pédiatrique due à la taille trop petite des vaisseaux du territoire cave inférieurs chez les nourrissons ou de petit poids et entrainant une difficulté d'abord de canulation. L'alternative parfois utilisée est une canulation jugulaire par canule double lumière type Avalon®, ou une assistance veineuse mono-lumière à clamp alternatif. Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus concernant le type de VMC à mettre en place lors de la prise en charge d'un SDRA sous ECMO (88). Les recommandations françaises et celles de l'ELSO éditées en 2014 et 2012 suggèrent de maintenir une pression de plateau basse ainsi que l'utilisation d'un niveau de PEP élevé (89) afin de limiter les VILI (26), il s'agit là de recommandations d'experts et nous ne disposons à ce jour pas d'étude s'intéressant aux volumes pulmonaire cibles ou à la pression motrice maximale cible pour diminuer le risque de mortalité (90), facteurs aujourd'hui bien décrits chez l'adulte. Dans notre série, la majorité des patients sous ECMO sont ventilés à la phase initiale de la prise en charge en mode PC afin de

limiter les barotraumatismes et de contrôler la pression motrice. Ces réglages sont considérés comme protecteurs.

Parmi les paramètres ventilatoires mesurés au cours, de l'ECMO, seule la pression moyenne à J7 d'ECMO était associée à une mortalité plus importante. La diminution du Vt délivré associée à une hausse du débit moyen d'ECMO traduisent l'aggravation de la fonction pulmonaire. Une des principales questions à l'heure actuelle sur la ventilation du SDRA sous ECMO porte sur le niveau de ventilation à maintenir. En effet, aucune donnée ne permet de trancher en faveur soit d'une ventilation dite « ultra-protectrice » voire d'une non ventilation totale au cours de l'ECMO mais en maintenant tout de même des PEP et des pressions inspiratoires minimales ou nulle, soit d'une VM qui respecterait les paramètres de ventilation protectrice du SDRA (Pression de plateau inférieures ou égale à 28 cmH_2O). La réponse à cette question sera vraisemblablement difficile à obtenir car la mise en place d'un projet de recherche clinique visant à comparer deux ou trois modalités de ventilation d'un SDRA sous ECMO semble périlleuse au vu du faible nombre de patients implanté chaque année. Parmi les pistes envisageables, l'utilisation de la NAVA, une fois la phase aiguë du SDRA sous ECMO passée, pourrait être une orientation intéressante car l'amélioration de la synchronie patient/ventilateur limite de façon certaine les traumatismes liés à la ventilation mécanique.

Parmi les mesures adjuvantes utilisées au cours de l'ECMO, l'utilisation de la corticothérapie systémique était statistiquement plus importante dans le groupe des patients décédés. Il est possible que cette utilisation des corticostéroïdes, malgré leur non recommandation (20) , soit une thérapeutique de sauvetage pour les patients les plus sévères ne montrant pas de signe de récupération d'une fonction pulmonaires.

Enfin il apparait clairement dans notre cohorte que la durée d'assistance était plus importante dans le groupe « patients décédés », cette donnée reflète le besoin toujours nécessaire de l'ECMO et donc l'absence de récupération sur le plan pulmonaire. La durée d'hospitalisation était également plus longue chez les patients non décédés car une fois sevrés de l'assistance

circulatoire, le sevrage ventilatoire et la récupération d'un état clinique autorisant la sortie de l'hôpital était logiquement plus important.

Malgré ces résultats intéressants, notre étude possède plusieurs limites. La première d'entre elle étant son caractère rétrospectif sur base de données. En effet, le manque de données ou les données erronées pourraient avoir perturbé certains résultats. Le caractère monocentrique et le faible nombre de patients inclus est aussi une limite importante à ce travail car cela aura réduit la puissance de nos statistiques. Enfin, nous ne pouvons pas éliminer un biais de mesure. En effet, les réglages de VM ont été collectés sous forme de données ponctuelles une fois par jour. Nous sommes conscients que les paramètres de VM sont des variables continues et dynamiques de notre pratique quotidienne et que ces paramètres peuvent avoir changé rapidement avec une période de 24 heures, en particulier au début du cours d'ECMO.

Conclusion

Il s'agit de la première étude pédiatrique s'intéressant à la gestion de la VM et des mesures adjuvantes chez des patients implantés en ECMO dans le cadre d'un SDRA sévère et réfractaire. Le taux de mortalité du SDRA pédiatrique malgré l'assistance circulatoire reste très important et la capacité de récupération d'une fonction pulmonaire encore difficilement anticipable. La ventilation mécanique est une des pierres angulaires de sa prise en charge et il n'existe pas à ce jour de recommandations fortes sur la gestion de la ventilation mécanique au cours de l'ECMO, que cela soit dans le population adulte ou pédiatrique. Notre étude montre que cette absence de recommandations pédiatriques a pour conséquence de ne pas adopter une ventilation protectrice ou ultra protectrice avant et après l'implantation, et ainsi de moins limiter les lésions secondaires induites par la ventilation mécanique. Il apparait important d'identifier quels paramètres de ventilation mécaniques sont associés à la survenue de moins lésions induites par la ventilation en pédiatrie et d'en définir des recommandations plus précises.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. Lancet Lond Engl. 1967 Aug 12;2(7511):319–23.

2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med. 1994 Mar;149(3 Pt 1):818–24.

3. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012 Jun 20;307(23):2526–33.

4. De Luca D, Piastra M, Chidini G, Tissieres P, Calderini E, Essouri S, et al. The use of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome during infancy and early childhood: multicenter evaluation and expert consensus. Intensive Care Med. 2013 Dec;39(12):2083–91.

5. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc. 2015 Jun;16(5):428–39.

6. 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. 2016 Feb 23;315(8):788.

7. Rubenfeld GD, Weaver J, Stern EJ. Incidence and Outcomes of Acute Lung Injury. N Engl J Med. 2005;9.

8. Erickson S, Schibler A, Numa A, Nuthall G, Yung M, Pascoe E, et al. Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand–A prospective, multicenter, observational study*: Pediatr Crit Care Med [Internet]. 2007 May [cited 2018 Aug 15];

9. Bindl L, Dresbach K, Lentze MJ. Incidence of acute respiratory distress syndrome in German children and adolescents: A population-based study: Crit Care Med. 2005 Jan;33(1):209–312.

10. Yu W-L, Lu Z-J, Wang Y, Shi L-P, Kuang F-W, Qian S-Y, et al. The epidemiology of acute respiratory distress syndrome in pediatric intensive care units in China. Intensive Care Med. 2009 Jan;35(1):136–43.

11. Timmons O. Infection in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. Semin Pediatr Infect Dis. 2006 Apr;17(2):65–71.

12. Gan CS, Wong JJ-M, Samransamruajkit R, Chuah SL, Chor YK, Qian S, et al. Differences Between Pulmonary and Extrapulmonary Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter Analysis. Pediatr Crit Care Med. 2018 Jul;1.

13. Quasney MW, López-Fernández YM, Santschi M, Watson RS. The Outcomes of Children With Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Proceedings From the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. Pediatr Crit Care Med. 2015 Jun;16:S118–31.

14. Zimmerman JJ, Akhtar SR, Caldwell E, Rubenfeld GD. Incidence and Outcomes of Pediatric Acute Lung Injury. PEDIATRICS. 2009 Jul 1;124(1):87–95.

15. Flori HR, Glidden DV, Rutherford GW, Matthay MA. Pediatric Acute Lung Injury: Prospective Evaluation of Risk Factors Associated with Mortality. Am J Respir Crit Care Med. 2005 May;171(9):995–1001.

16. Khemani RG, Smith L, Lopez-Fernandez YM, Kwok J, Morzov R, Klein MJ, et al. Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study. Lancet Respir Med [Internet]. 2018 Oct

17. Panico FF, Troster EJ, Oliveira CS, Faria A, Lucena M, João PRD, et al. Risk Factors for Mortality and Outcomes in Pediatric Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome*: Pediatr Crit Care Med. 2015 Sep;16(7):e194–200.

18. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Intensive Care Med. 2004 Jan 1;30(1):51–61.

19. Chiumello D, Coppola S, Froio S, Gotti M. What's Next After ARDS: Long-Term Outcomes. Respir Care. 2016 May 1;61(5):689–99.

20. The Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Consensus Recommendations From the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference*. Pediatr Crit Care Med. 2015 Jun;16(5):428–39.

21. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. J Clin Invest. 2012 Aug 1;122(8):2731–40.

22. Ware LB, Matthay MA. The Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 2000;16.

23. Dahlem P, van Aalderen WMC, Bos AP. Pediatric acute lung injury. Paediatr Respir Rev. 2007 Dec;8(4):348–62.

24. Jabaudon M, Blondonnet R, Pereira B, Cartin-Ceba R, Lichtenstern C, Mauri T, et al. Plasma sRAGE is independently associated with increased mortality in ARDS: a meta-analysis of individual patient data. Intensive Care Med. 2018 Sep;44(9):1388–99.

25. Metwaly S, Cote A, Donnelly SJ, Banoei MM, Mourad AI, Winston BW. Evolution of ARDS biomarkers: Will metabolomics be the answer? Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol. 2018 Oct;315(4):L526–34.

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

27. Cabrera-Benítez NE, Parotto M, Post M, Han B, Spieth PM, Cheng W-E, et al. Mechanical stress induces lung fibrosis by epithelial–mesenchymal transition*: Crit Care Med. 2012 Feb;40(2):510–7.

28. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, Tullio RD, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of

Mechanical Ventilation on Inflammatory Mediators in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. 1999;8.

29. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of “baby lung.” Intensive Care Med. 2005 Jun;31(6):776–84.

30. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced Lung Injury: Lessons from Experimental Studies. Am J Respir Crit Care Med. 1998 Jan;157(1):294–323.

31. Pingleton SK. Complications of acute respiratory failure. Am Rev Respir Dis. 1988 Jun;137(6):1463–93.

32. de Prost N, Ricard J-D, Saumon G, Dreyfuss D. Ventilator-induced lung injury: historical perspectives and clinical implications. Ann Intensive Care. 2011 Jul 23;1:28.

33. Tsuno K, Miura K, Takeya M, Kolobow T, Morioka T. Histopathologic pulmonary changes from mechanical ventilation at high peak airway pressures. Am Rev Respir Dis. 1991 May;143(5 Pt 1):1115–20.

34. Zemans RL, Matthay MA. What drives neutrophils to the alveoli in ARDS? Thorax. 2017 Jan;72(1):1–3.

35. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. J Clin Invest. 1997 Mar 1;99(5):944–52.

36. Greenfield LJ, Ebert PA, Benson DW. Effect of positive pressure ventilation on surface tension properties of lung extracts. Anesthesiology. 1964 Jun;25:312–6.

37. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. Am J Respir Crit Care Med. 1998 Jan;157(1):294–323.

38. Zapol WM. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Severe Acute Respiratory Failure: A Randomized Prospective Study. JAMA. 1979 Nov 16;242(20):2193.

39. 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. 2000;8.

40. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of “baby lung.” Intensive Care Med. 2005 Jun;31(6):776–84.

41. Schreiter D, Reske A, Stichert B, Seiwerts M, Bohm SH, Kloeppel R, et al. Alveolar recruitment in combination with sufficient positive end-expiratory pressure increases oxygenation and lung aeration in patients with severe chest trauma. Crit Care Med. 2004 Apr;32(4):968–75.

42. Guerin C. The preventive role of higher PEEP in treating severely hypoxemic ARDS. Minerva Anestesiol. 2011 Aug;77(8):835–45.

43. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 2015 Feb 19;372(8):747–55.

44. Khemani RG, Conti D, Alonzo TA, Bart RD, Newth CJL. Effect of tidal volume in children with acute hypoxemic respiratory failure. Intensive Care Med. 2009 Aug;35(8):1428–37.

45. Jamal D, Choukroun G, Chiche J. Ventilation par oscillations à haute fréquence au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguëHigh-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome. Réanimation. 2004 Jan;13(1):54–61.

46. Lall R, Hamilton P, Young D, Hulme C, Hall P, Shah S, et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness analysis of high-frequency oscillatory ventilation against conventional artificial ventilation for adults with acute respiratory distress syndrome. The OSCAR (OSCillation in ARDS) study. Health Technol Assess. 2015 Mar;19(23):1–178.

47. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P, et al. High-Frequency Oscillation in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 2013 Feb 28;368(9):795–805.

48. 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. 2004 Nov 17;292(19):2379.

49. Repessé X, Vieillard-Baron A. Right heart function during acute respiratory distress syndrome. Ann Transl Med. 2017 Jul;5(14):295–295.

50. for the investigators of the APRONET Study Group, the REVA Network, the Réseau recherche de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR-recherche) and the ESICM Trials Group, Guérin C, Beuret P, Constantin JM, Bellani G, Garcia-Olivares P, et al. A prospective international observational prevalence study on prone positioning of ARDS patients: the APRONET (ARDS Prone Position Network) study. Intensive Care Med. 2018 Jan;44(1):22–37.

51. Guerin C. Prone ventilation in acute respiratory distress syndrome. Eur Respir Rev. 2014 Jun 1;23(132):249–57.

52. Casado-Flores J, de Azagra A, Ruiz-López M, Ruiz M, Serrano A. Pediatric ARDS: effect of supine-prone postural changes on oxygenation. Intensive Care Med. 2002 Dec 1;28(12):1792–6.

53. The Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Consensus Recommendations From the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference*. Pediatr Crit Care Med. 2015 Jun;16(5):428–39.

54. Papazian L, Perrin G, Seghboyan J-M, Guérin C. Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 2010;10.

55. Okamoto K, Hamaguchi M, Kukita I, Kikuta K, Sato T. Efficacy of inhaled nitric oxide in children with ARDS. Chest. 1998 Sep;114(3):827–33.

56. Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. Cochrane Anaesthesia, Critical and Emergency Care Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016 Jun 27

57. Meduri GU, Annane D, Chrousos GP, Marik PE, Sinclair SE. Activation and regulation of systemic inflammation in ARDS: rationale for prolonged glucocorticoid therapy. Chest.

2009 Dec;136(6):1631–43.

58. Schwingshackl A, Meduri GU. Rationale for Prolonged Glucocorticoid Use in Pediatric ARDS: What the Adults Can Teach Us. Front Pediatr [Internet]. 2016 Jun 14

59. Drago BB, Kimura D, Rovnaghi CR, Schwingshackl A, Rayburn M, Meduri GU, et al. Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Randomized Trial of Methylprednisolone Infusion in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Pediatr Crit Care Med. 2015 Mar;16(3):e74–81.

60. Yehya N, Servaes S, Thomas NJ, Nadkarni VM, Srinivasan V. Corticosteroid exposure in pediatric acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med. 2015 Sep;41(9):1658–66.

61. Meduri GU, Bridges L, Shih M-C, Marik PE, Siemieniuk RAC, Kocak M. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. Intensive Care Med. 2016 May;42(5):829–40.

62. Möller JC, Schaible T, Schiffmann J-H, Bindl L, Schrod L, Reiss I, et al. Treatment with bovine surfactant in severe acute respiratory distress syndrome in children: a randomized multicenter study. Intensive Care Med. 2003 Mar;29(3):437–46.

63. Willson DF, Thomas NJ, Markovitz, BP. Effect of Exogenous Surfactant (Calfactant) in Pediatric Acute Lung Injury: A Randomized Controlled Trial. Surv Anesthesiol. 2006 Apr;50(2):65–6.

64. Willson DF, Thomas NJ, Tamburro R, Truemper E, Truwit J, Conaway M, et al. Pediatric Calfactant in Acute Respiratory Distress Syndrome Trial*: Pediatr Crit Care Med. 2013 Sep;14(7):657–65.

65. Duffett M, Choong K, Ng V, Randolph A, Cook DJ. Surfactant therapy for acute respiratory failure in children: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2007;11(3):R66.

66. Playfor S, Jenkins I, Boyles C, Choonara I, Davies G, Haywood T, et al. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. Intensive Care Med. 2006 Aug;32(8):1125–36.

67. Grant MJC, Schneider JB, Asaro LA, Dodson BL, Hall BA, Simone SL, et al. Dexmedetomidine Use in Critically Ill Children With Acute Respiratory Failure*: Pediatr Crit Care Med. 2016 Dec;17(12):1131–41.

68. Vet NJ, Kleiber N, Ista E, de Hoog M, de Wildt SN. Sedation in Critically Ill Children with Respiratory Failure. Front Pediatr [Internet]. 2016 Aug 24 [cited 2018 Nov 20];4.

69. Ingelse SA, Wösten-van Asperen RM, Lemson J, Daams JG, Bem RA, van Woensel JB. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Fluid Management in the PICU. Front Pediatr [Internet]. 2016 Mar 21

70. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, et al. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. N Engl J Med. 1972 Mar 23;286(12):629–34.

71. Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, Miskulin J, McGillicuddy JW, Schuerer DJ, et al. Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. Ann Surg. 2004 Oct;240(4):595–605; discussion 605-607.

72. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. Lancet Lond Engl. 2009 Oct 17;374(9698):1351–63.

73. Bartlett RH. Esperanza: The First Neonatal ECMO Patient. ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs 1992. 2017 Dec;63(6):832–43.

74. Jenks CL, Raman L, Dalton HJ. Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation. Crit Care Clin. 2017 Oct;33(4):825–41.

75. 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. 2018 May 24;378(21):1965–75.

76. Mehta NM, Turner D, Walsh B, Zurakowski D, Betit P, Wilson J, et al. Factors associated with survival in pediatric extracorporeal membrane oxygenation—a single-center experience. J Pediatr Surg. 2010 Oct;45(10):1995–2003.

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

78. Erickson S, Schibler A, Numa A, Nuthall G, Yung M, Pascoe E, et al. Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand–A prospective, multicenter, observational study. Pediatr Crit Care Med. 2007 May;

79. Hu X, Qian S, Xu F, Huang B, Zhou D, Wang Y, et al. Incidence, management and mortality of acute hypoxemic respiratory failure and acute respiratory distress syndrome from a prospective study of Chinese paediatric intensive care network: *Paediatric acute hypoxemic respiratory failure*. Acta Paediatr. 2010 May;99(5):715–21.

80. Dahlem P, van Aalderen WMC, Hamaker ME, Dijkgraaf MGW, Bos AP. Incidence and short-term outcome of acute lung injury in mechanically ventilated children. Eur Respir J. 2003 Dec 1;22(6):980–5.

81. Section Respiratory Failure of the European Society for Paediatric and Neonatal Intensive Care, Kneyber MCJ, de Luca D, Calderini E, Jarreau P-H, Javouhey E, et al. Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). Intensive Care Med. 2017 Dec;43(12):1764–80.

82. Lalgudi Ganesan S, Jayashree M, Chandra Singhi S, Bansal A. Airway Pressure Release Ventilation in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. A Randomized Controlled

Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Nov;198(9):1199–207.

83. Patient-ventilator interaction in ARDS patients with extremely low compliance undergoing ECMO: a novel approach based on diaphragm electrical activity

84. Assy J, Mauriat P, Tafer N, Soulier S, El Rassi I. Neurally adjusted ventilatory assist for children on veno-venous ECMO. J Artif Organs [Internet]. 2019 Jan 4

85. Wilsterman MEF, de Jager P, Blokpoel R, Frerichs I, Dijkstra SK, Albers MJIJ, et al. Short-term effects of neuromuscular blockade on global and regional lung mechanics, oxygenation and ventilation in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. Ann Intensive Care [Internet]. 2016 Dec

86. Goligher EC, Munshi L, Adhikari NKJ, Meade MO, Hodgson CL, Wunsch H, et al. High-Frequency Oscillation for Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Am Thorac Soc. 2017

87. Curley MAQ, Hibberd PL, Fineman LD, Wypij D, Shih M-C, Thompson JE, et al. Effect of Prone Positioning on Clinical Outcomes in Children With Acute Lung Injury: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2005 Jul 13;294(2):229.

88. Dalton HJ, Macrae DJ. Extracorporeal Support in Children With Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Proceedings From the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. Pediatr Crit Care Med. 2015 Jun;16:S111–7.

89. Richard C, Argaud L, Blet A, Boulain T, Contentin L, Dechartres A, et al. Extracorporeal life support for patients with acute respiratory distress syndrome: report of a Consensus Conference. Ann Intensive Care. 2014;4(1):15.

90. Sorbo LD, Goffi A, Goligher E, Fan E, Slutsky AS. Setting mechanical ventilation in ARDS patients during VV-ECMO: where are we? MINERVA Anestesiol. 2015;81(12):8.

RESUME

Introduction : Le syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) est une entité fréquente en réanimation pédiatrique et associé à un taux de mortalité important. Lorsque la prise en charge conventionnelle ne permet plus d'assurer une oxygénation suffisante, il est nécessaire de recourir à une assistance par circulation extracorporelle (ECMO). Notre étude avait pour objectif de décrire les paramètres de ventilation mécanique utilisés lors de la mise en place d'une ECMO dans le cadre de la prise en charge d'un SDRA en pédiatrie.

Matériels et Méthodes : Dans une étude descriptive rétrospective, mono centrique, nous avons inclus les patients âgés de 0 à 18 ans, qui présentaient un syndrome de détresse respiratoire aigüe réfractaire à la prise en charge conventionnelle par ventilation mécanique nécessitant une assistance extracorporelle par ECMO. Les patients ont été inclus sur la période 2007 à 2017. L'objectif principal était de décrire les paramètres de ventilation mécanique utilisés au cours de la prise en charge par ECMO. L'objectif secondaire était d'évaluer si certains paramètres de ventilation mécanique pouvaient être associés à la mortalité chez ces patients.

Résultats : 83 patients ont été inclus avec une médiane d'âge de 16 mois [4 - 44 mois], le taux de mortalité était de 41%. Avant implantation, 64 % des patients bénéficiaient d'une ventilation conventionnelle et 36 % par OHF. Pendant l'ECMO, le mode de ventilation barométrique était le plus utilisé (73%). La PEP médiane était de 10 cmH_2O, la pression motrice était de 16 cmH_2O et les pressions de plateau inférieures à 30cmH_2O. La comparaison entre patients décédés et vivants ne retrouvait pas de différence statistique s'agissant de l'âge ou du sexe. La présence d'une immunodépression, était associé statistiquement à la mortalité, Odds Ratio 9,5 IC 95% [1,77 – 21,24], p = 0,002. La pression moyenne de ventilation à J7 d'ECMO était significativement plus élevée dans le groupe des patients décédés.

Conclusions : Nos résultats suggèrent que malgré une prise en charge par ECMO, le taux de mortalité du SDRA pédiatrique reste important. Il n'existe à ce jour pas de recommandations portant sur la ventilation mécanique au cours de l'ECMO et il apparait nécessaire d'en définir.

Mots-Clés : Syndrome de détresse respiratoire aigüe, Ventilation mécanique, mortalité, enfant, ECMO, facteurs de risque.