

Thèse pour l'obtention

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Jean DE MONTAUDOUIN

Né le 26 novembre 1987 à Allentown, Etats-Unis

Le 05 octobre 2020

**PMVS : Evaluation de la relation entre Pression Motrice en
Ventilation Spontanée avec Aide Inspiratoire et durée de
sevrage ventilatoire chez les patients de réanimation post-
SDRA**

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Hadrien ROZE

Rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur Frédéric VARGAS

JURY

Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA

Président

Monsieur le Professeur Guillaume CARTEAUX

Assesseur

Monsieur le Docteur Benjamin REPUSSEAU

Assesseur

Monsieur le Docteur Hadrien ROZE

Assesseur

Monsieur le Professeur Frederic VARGAS

Rapporteur

Résumé

Introduction : L'avènement de la ventilation mécanique (VM) a fait découvrir par la suite les lésions pulmonaires liées à la VM, plus connues sous l'acronyme VILI: *Ventilation Induced Lung Injury*. Depuis, de nombreux travaux ont montré les bénéfices d'une ventilation dite protectrice : application de faibles volumes courants (V_T), contrôle des pressions de plateau (P_{plat}) et des pressions motrices (P_{mo}), curarisation et décubitus ventral (DV). L'objectif de ces réglages est de limiter l'étirement de la paroi des alvéoles par des pressions transpulmonaires trop importantes. Ces mesures s'appliquent pour le moment aux patients dits passifs car sédatisés (+/- curarisés) en ventilation assistée contrôlée (VAC). Dans cette situation une $P_{mo} < 14$ cmH₂O est associée à une diminution de la mortalité.

Lors de la phase de sevrage de la VM, les sédations sont arrêtées et le patient redevient actif en reprenant une ventilation spontanée. La VAC est alors stoppée pour utiliser la Ventilation Spontanée avec Aide Inspiratoire (VSAI). Les données, ainsi que les modalités de ventilation pendant cette phase sont rares. Pourtant, cette phase peut constituer la durée la plus longue de la ventilation du patient. De plus, du fait de la superposition d'une pression d'aide inspiratoire mécanique faite par le ventilateur et d'une dépression musculaire, le V_T administré au patient et la P_{mo} générée deviennent moins contrôlables. Il semble ainsi possible que dans le cadre d'un effort inspiratoire important, malgré des pressions d'insufflation modérées, la pression réelle répercutée sur l'alvéole soit également importante, voire lésionnelle. Ou alors du fait d'une compliance thoraco pulmonaire basse après un SDRA, malgré un V_T dit protecteur il existe des P_{mo} trop élevées. Il s'agit du concept de P-SILI (*Patient Self-Induced Lung Injury*).

Cette étude a pour but de voir si la P_{mo} est mesurable en VSAI et que celle-ci, si elle est supérieure à 14cmH₂O, est un facteur prédictif d'un sevrage ventilatoire prolongé chez les patients en sortie de SDRA.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude monocentrique prospective de cohorte (ClinicTrials.gov, NCT04078984). Les patients des réanimations digestives, thoraciques et médicales du CHU de Bordeaux présentant un SDRA modéré à sévère ont été évalués. Ils étaient inclus lorsqu'ils démarraient la phase de sevrage ventilatoire, définie comme le passage d'une ventilation en VAC à une ventilation active en VSAI. Les P_{mo} étaient mesurées de manière quotidienne par une manœuvre d'occlusion télé-inspiratoire. Deux groupes ont alors été constitués selon si $P_{mo} < 14$ cmH₂O ou $P_{mo} \geq 14$ cmH₂O. Le critère de jugement principal était le nombre de jours sans ventilation à J28 (VFD, *Ventilator Free Days*) du passage en VSAI. La méthode de mesure de P_{mo} était validée par la comparaison des compliances thoraco-pulmonaires (C_{tp}) – valeurs déduites de la P_{mo} - en VAC et VSAI.

Résultats : 37 patients ont été inclus de septembre 2019 à mai 2020. Les données rétrospectives de sept patients ayant permis d'évaluer la faisabilité de l'étude ont également été analysées, constituant une cohorte totale de 44 patients. 20 patients (45%) présentaient une $P_{mo} \geq 14$ cmH₂O. Les patients étaient comparables dans les deux groupes à l'inclusion. Le VFD était de 22 jours [8-25] dans le groupe $P_{mo} < 14$ cmH₂O et de 18 jours [5-26] dans le groupe $P_{mo} \geq 14$ cmH₂O (estimation de la différence absolue – 0 jours ; IC95 -3 à 6 ; p = 0.78). La probabilité d'extubation sans réintubation à J28 estimée par la méthode de Kaplan-Meier n'était pas différente entre les deux groupes (83%, IC95(74 ; 89) vs 75% IC95(61 ; 85)). La corrélation par régression linéaire entre les C_{tp} en VAC et les C_{tp} en VSAI était modérée ($R^2=0.28$).

Conclusion : Chez les patients en sortie de SDRA initiant le sevrage ventilatoire, une $P_{mo} \geq 14$ cmH₂O n'était pas associé à un nombre de jours sans ventilation plus faible à J28. L'occlusion téléinspiratoire est une méthode simple et raisonnablement précise pour estimer les pressions et les compliances en VSAI.

Abstract

Evaluation of the relationship between driving pressure in Pressure Support Ventilation (PSV) and Mechanical Ventilation Weaning Time on post-ARDS patients in ICU

Introduction: With the birth of Mechanical Ventilation in the 1950s came the ventilation induced lung injuries (VILI). Numerous works have since then shown the benefit of “protective ventilation”, notably by controlling the delivered tidal volume and pressures. However, as the respiratory condition improves and the weaning is started by shifting to Pressure Support Ventilation (PSV), these parameters stop being tightly controlled. This study aims to determine whether there is a relationship between the driving pressure measured in PSV and the weaning time.

Material and methods: This is a prospective monocentric cohort study (ClinicTrials.gov, NCT04078984). Patients from the digestive, thoracic and medical intensive care units of the Bordeaux University Hospital with moderate to severe ARDS were evaluated. They were included when they started the ventilatory weaning phase, defined as the transition from Volume Assist-Control Ventilation (VAC) to active ventilation by PSV. Driving pressure (ΔP) was measured daily by an end-inspiratory occlusion maneuver. Two groups were then formed according to whether $\Delta P < 14$ cmH₂O or $\Delta P \geq 14$ cmH₂O. The primary endpoint was the Ventilator Free Days at day 28 of the switch to PSV. The ΔP measuring method was validated by comparing the respiratory system compliances (Cr_s) - values calculated from ΔP - in VAC and PSV.

Results: 37 patients were included from September 2019 to May 2020. Retrospective data from seven patients who were used to assess the feasibility of the study were also analyzed, forming a total cohort of 44 patients. 20 patients (45%) had a $\Delta P \geq 14$ cmH₂O. Patients were comparable in both groups at inclusion. VFD was 22 days [8-25] in the $\Delta P < 14$ cmH₂O group and 18 days [5-26] in the $\Delta P \geq 14$ cmH₂O group (estimated absolute difference - 0 days; IC95 -3 to 6; $p = 0.78$). The probability of extubation without re-intubation at D28 estimated by the Kaplan-Meier method was not different between the two groups (83%, IC95(74; 89) vs. 75% IC95(61; 85)). The correlation by linear regression between Cr_s in VAC and Cr_s in PSV was moderate ($R^2=0.28$).

Conclusion: In post-ARDS patients initiating ventilatory weaning, a $\Delta P \geq 14$ cmH₂O was not associated with a lower number of days without invasive ventilation at D28. End-inspiratory occlusion maneuver is a simple yet reasonably accurate method for estimating pressures and compliances in VSAI.

A mon président du jury,

Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA

Professeur des universités – Praticien Hospitalier

Chef du pôle d'Anesthésie-Réanimation Groupe Hospitalier Sud

Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse et je vous en suis reconnaissant. Votre implication sans faille auprès des étudiants et du pôle d'anesthésie-réanimation est un exemple pour nous tous. Soyez assuré de mon profond respect.

Au rapporteur de thèse,

Monsieur le Professeur Frédéric VARGAS

Professeur des universités – Praticien Hospitalier

Service de Réanimation Médicale

Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

Merci d'avoir accepté de rapporter ce travail. Vos travaux sur la ventilation donnent à votre examen sur cette thèse toute sa pertinence. Soyez assuré de ma profonde estime.

A mes juges,

Monsieur le Professeur Guillaume CARTEAU

Professeur des universités – Praticien Hospitalier

Service de Médecine Intensive - Réanimation

Hôpital Henri Mondor, APHP

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et d'apporter à cette thèse votre jugement éclairé. Vos publications scientifiques et vos présentations pédagogiques ont été une grande source de connaissances et d'inspiration. Je vous remercie sincèrement pour votre présence.

Monsieur le Docteur Benjamin REPUSSEAU

Praticien Hospitalier

Service d'Anesthésie-Réanimation thoracique

Hôpital du Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Travailler avec toi était un plaisir, humainement et professionnellement. Sois assuré de mon profond respect.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Hadrien ROZE

Praticien Hospitalier

Chef de service d'Anesthésie-Réanimation thoracique

Hôpital du Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de diriger cette thèse. Tes connaissances et tes réflexions, mais surtout ta créativité m'ont impressionnées. Tes enseignements ont été riches. Merci pour ta réactivité, ta disponibilité, ton accompagnement et ton soutien. Sois assuré de mon profond respect et de mon amitié sincère.

Remerciements

A tout ceux qui m'ont permis de réaliser ce travail :

- A Mme Batsale. Vous m'avez permis de commencer, je vous remercie. Les premiers pas sont parfois les plus difficiles.
- A Mme Bairras Martin. Ce travail n'aurait pas pu se faire sans ton aide, je t'en serai toujours reconnaissant.
- Aux équipes paramédicales de réanimation digestive, thoracique et médicale qui ont su faire preuve de patience pendant mes mesures, de générosité avec leur nourriture et de compétences pour changer de respirateur.
- A mes cointernes, pour votre screening, vos mesures, votre soutien.

A Nina. Pour avoir été là et être là. J'espère que tu seras toujours là.

A ma famille.

A mes amis.

A tous ceux que je ne pourrai pas remercier personnellement.

Table des matières

Résumé	4
Abstract.....	5
Remerciements	9
Table des figures	12
ABREVIATIONS	13
I. Première Partie : Bases physiologiques.....	15
A. Pourquoi s’intéresser à la pression motrice dans le sevrage ventilatoire ?	15
B. Le système respiratoire	16
C. Modèle du poumon monocompartmental et équation du mouvement	17
D. Pression de plateau en VSAI	19
E. La commande ventilatoire	22
F. L’EAdi : Electrical Activity of Diaphragm	24
G. Le sevrage ventilatoire	28
II. Deuxième partie : L’étude PMVS.....	31
A- INTRODUCTION	31
Contexte	31
Justifications et retombées attendues	32
Hypothèse scientifique	33
B- MATERIELS ET METHODES.....	34
Schéma de l’étude	34
Aspects réglementaires et éthiques	34
Critères d’inclusion.....	34
Critères d’exclusion	35
Données collectées.....	36
Critères de jugement principal et secondaires	38
Analyse statistique	39
C- RESULTATS.....	40
Validation des mesures de Pression de plateau en VSAI	40
Caractéristiques de la population	42
Nombre de jours sans ventilation invasive à J28 et critères de jugement secondaires	44
Critères de jugement secondaires	44
D- DISCUSSION	53
Validation des mesures de pression de plateau	53
Etude de la mécanique ventilatoire et du pronostic.....	55

E- CONCLUSION	61
BIBLIOGRAPHIE	62
ANNEXE	69

Table des figures

Figure 1 : Représentation schématique de la division de l'arbre respiratoire et des dimensions approximatives.....	17
Figure 2 : Mécanique respiratoire en VSAI : de la commande diaphragmatique au débit inspiratoire, adapté de (30).....	20
Figure 3 : Mesure d'une pression de plateau en VSAI, adapté de (16)	22
Figure 4 : Enregistrement de l'activité électrique, cardiaque et diaphragmatique ainsi que de la pression trans-pulmonaire lors de trois efforts respiratoires croissants. Adapté de (47) en 1960.....	24
Figure 5 : Traitement du signal électrique et pression transdiaphragmatique. Adapté de (54)	26
Figure 6 : relation linéaire entre la force de contraction normalisée ($P_{di}/P_{di\max@L}$) et l'EAdi (RMS), sur six volontaires sains. Adapté de (55).....	27
Figure 7 : Comparaison des Pmus mesurées à partir de la pression œsophagienne et déduite à partir de l'EAdi. Adapté de (30).....	28
Figure 8 : Exemple de mesure pratique de la pression de plateau chez un patient en VSAI.	37
Figure 9 : Flow chart.....	40
Figure 10 : Comparaison des courbes de l'EAdi et de la Pmus-calculée selon différente valeur de Ctp et Raw	41
Figure 11 : Ctp mesurée en VSAI à J1 ou à défaut à J0, en fonction de Ctp mesurée le dernier jour de VAC.....	42
Figure 12 : Durée jusqu'à une extubation sans réintubation dans la population $P_{mo} < 14 \text{ cmH}_2\text{O}$ et $P_{mo} \geq 14 \text{ cmH}_2\text{O}$	45
Figure 13 : Délai jusqu'à la première épreuve de 7/0 réussie selon le groupe $P_{mo} \geq 21 \text{ cmH}_2\text{O}$ ou $P_{mo} < 21 \text{ cmH}_2\text{O}$	47
Figure 14 : Comparaison des Pplat dans le groupe ayant réussi la mise en VSAI et le groupe ayant échoué	49
Figure 15 : Deux exemples de situation avec mesures difficiles de pression de plateau.....	55

ABREVIATIONS

BPCO / COPD : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive / Chronic Obstructive Pulmonary Disease

C_{tp} / C_{rs} : Compliance thoraco-pulmonaire / Compliance respiratory system

DV : décubitus ventral

EAdi: Electrical Activity of Diaphragm

ECMO : Extra-Corporal Membrane Oxygenation

FiO₂ : Fraction inspirée en oxygène

ICU : Intensive Care Unit

IGS2 : Indice de gravité simplifié 2

IMC / BMI: Index de masse corporelle / Body Mass Index

IQR : Ecart interquartile / Interquartile Range

NO : Monoxyde d'azote

P-SILI: Patient Self-Induced Lung Injury

P_{alv} : Pression alvéolaire

PaO₂ : Pression partielle artérielle en oxygène

P_{aw} : Pression dans les voies respiratoires / Airways Pressure

PBW : Poids idéal théorique / Predicted Body Weight

PEEP: Positive End-Expiratory Pressure

Pdi : Pression transdiaphragmatique

Pes: Pression oesophagienne / Esophageal Pressure

P_{mo} : Pression motrice

P_{mus} : Pression musculaire

Poids th : Poids théorique calculé selon la formule de l'ARDS network

Ppeak : Pression de crête / Peak pressure

P_{plat} : Pression de plateau

P/F : rapport PaO₂/FiO₂

P/F min : rapport P/F minimum entre l'entrée du patient en réanimation et son inclusion dans l'étude

RASS : Richmond Agitation-Sedation Scale

Raw : Résistance des voies aériennes

RMS : Moyenne quadratique / Root Mean Square

SDRA / ARDS: Syndrome de Détresse respiratoire Aiguë / Acute Respiratory Distress Syndrome

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

VAC: Ventilation assistée contrôlée

VILI: Ventilator Induced Lung Injury

VM: Ventilation mécanique

VSAI / PSV: Ventilation Spontanée Aide Inspiratoire / Pressure Support Ventilation

V_T : Volume courant / Tidal Volume

7/0 : Epreuve de sevrabilité, correspondant le plus souvent à une aide à 7 cmH₂O et une PEEP à 0 cmH₂O

I. Première Partie : Bases physiologiques

A. Pourquoi s'intéresser à la pression motrice dans le sevrage ventilatoire ?

L'avènement de la ventilation mécanique (VM) suite à l'épidémie de Poliomyélite à Copenhague en 1952 a fait par la suite mettre en évidence sur des analyses anatomopathologiques des lésions pulmonaires associées caractéristiques que Nash et al qualifient de "Poumons de respirateurs" en 1967 (1). Il en résulte la notion de lésions pulmonaires liées à la VM, plus connues sous l'acronyme VILI: *Ventilation Induced Lung Injury*. Depuis, de nombreux travaux ont montré les bénéfices d'une ventilation dite protectrice, consistant notamment à l'application de faibles volumes courants (V_T), au contrôle des pressions de plateau (P_{plat}) (2) et des pressions motrices (P_{mo}) (3,4), outre la mise en place des curares (5) et du décubitus ventral (DV) (6). L'objectif de ces réglages est de limiter l'étirement de la paroi des alvéoles par des pressions transpulmonaires trop importantes. Ces mesures s'appliquent pour le moment principalement aux patients dits passifs car sédatisés en ventilation assistée contrôlée (VAC). Dans cette situation une $P_{mo} < 14$ cmH₂O est associée à une diminution de la mortalité (3,4).

Lors de la phase de sevrage de la VM, les sédations sont arrêtées et le patient redevient actif en reprenant une ventilation spontanée. La VAC est alors stoppée pour utiliser une ventilation assistée, dont le mode le plus utilisé est la Ventilation Spontanée avec Aide Inspiratoire (VSAI) (7,8). Cette ventilation assistée a pour principal objectif de diminuer l'effort respiratoire tout en garantissant une bonne interaction patient-ventilateur sans asynchronies. La réduction de cet effort doit être suffisante afin d'éviter une détresse respiratoire mais pas excessive afin de prévenir une dysfonction diaphragmatique (7,9–11). En contrepartie, en VSAI, du fait de la superposition d'une pression d'aide inspiratoire AI mécanique positive délivrée par le ventilateur et d'une dépression musculaire P_{mus} , le V_T administré au patient et la P_{mo} générée, deviennent moins contrôlables donc potentiellement moins protecteurs. Il semble ainsi possible que dans le cadre d'un effort inspiratoire important, malgré des pressions d'insufflation modérées, la pression réelle répercutée sur l'alvéole soit également importante, voire lésionnelle (12). Ou alors du fait d'une compliance thoraco pulmonaire basse après un SDRA, malgré un petit V_T protecteur il existe des P_{mo} trop élevées. Il s'agit du concept de P-SILI (*Patient Self-Induced Lung Injury*) (13–17). Une P_{mo} élevée en VSAI pourrait donc être associée à une majoration de l'œdème lésionnel et donc à une ventilation mécanique plus longue.

Il existe très peu de données quant aux modalités de ventilation pendant le sevrage. L'étude LUNG SAFE(4,18–20), large cohorte regroupant plus de 3000 patients ayant développé un SDRA sur 459 centres dans 50 pays en 2014 ne comporte de données que sur la phase initiale du SDRA en VAC. Les

recommandations sur le « sevrage » ventilatoires (21–24) concernent principalement la détection du patient en capacité à être extubé et à la prévention de la réintubation. Le terme même de « sevrage ventilatoire » fait d'ailleurs débat, beaucoup considèrent que celui-ci débute seulement à la première évaluation de la possibilité d'extubation (7,25) (par tube en T, épreuve de 7/0 ou autre) et ne prennent pas en compte les modalités mises en œuvre en amont afin de parvenir jusqu'à un état permettant l'évaluation de cette sevrabilité.

L'existence d'arguments physiologiques soutenant l'existence de P-SILI et l'absence de données cliniques ont motivé la réalisation d'une étude clinique sur la phase initiale du sevrage ventilatoire.

Dans cette première partie nous développerons les bases de la physiologie respiratoire inhérente à l'étude.

B. Le système respiratoire

Le métabolisme humain fonctionne très majoritairement de manière aérobie. Un apport continu en oxygène est donc nécessaire et le dioxyde de carbone, produit de ce métabolisme, doit être éliminé. C'est le système respiratoire qui remplit cette fonction de transfert d'oxygène de l'environnement extérieur à la circulation et d'extraction du dioxyde de carbone de la circulation à l'extérieur.

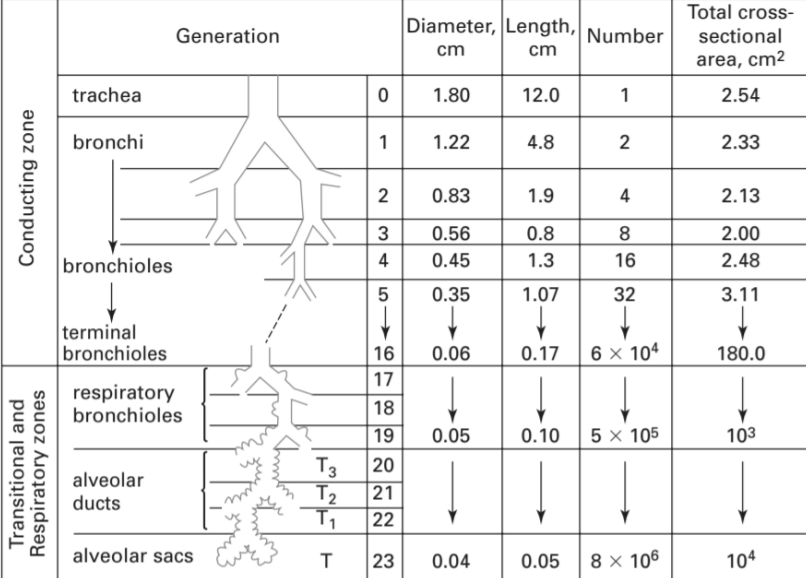
Le système respiratoire peut-être anatomiquement séparé en trois éléments :

- L'unité alvéolo-capillaire où les échanges gazeux ont lieu, c'est la zone respiratoire,
- Les voies aériennes, qui permettent de conduire les gaz entre l'extérieur et la zone respiratoire, c'est une zone de conduction
- Le contenant, constitué de la cage thoracique et des muscles respiratoires tels que le diaphragme et les muscles intercostaux.

Les voies aériennes, constituées du pharynx, du larynx, de la trachée, des bronches et des bronchioles, forment le réseau de transport de l'air, de l'environnement extérieur jusqu'aux alvéoles où les échanges gazeux ont lieu. De la trachée aux bronchioles, les voies aériennes se subdivisent en conduits de plus en plus courts et étroits. Il faut cependant remarquer que le nombre de conduits augmente plus vite que la section des conduits ne se réduit, entraînant une augmentation rapide de la surface de la section totale des conduits à partir de la 10-15^{ème} subdivision bronchique, Figure 1, (26). Lors d'une inspiration ou d'une expiration, alors que le flux d'air est convectif dans la partie proximale de l'arbre respiratoire, dans sa distalité, l'augmentation de la section de conduction entraîne une nette

diminution des vitesses des gaz. En distalité, et en particulier dans la zone respiratoire, les mouvements de gaz se font donc principalement par diffusion et la composante résistive de cette zone est faible en situation normale.

Figure 1 : Représentation schématique de la division de l'arbre respiratoire et des dimensions approximatives, adapté de (26)



	Generation	Diameter, cm	Length, cm	Number	Total cross-sectional area, cm ²		
Conducting zone	trachea	0	1.80	12.0	1	2.54	
	bronchi	1	1.22	4.8	2	2.33	
		2	0.83	1.9	4	2.13	
	bronchioles	3	0.56	0.8	8	2.00	
		4	0.45	1.3	16	2.48	
		5	0.35	1.07	32	3.11	
Transitional and Respiratory zones	terminal bronchioles	16	0.06	0.17	6×10^4	180.0	
	respiratory bronchioles	17	↓	↓	↓	↓	
		18	↓	↓	↓	↓	
		19	0.05	0.10	5×10^5	10^3	
	alveolar ducts	T ₃	20	↓	↓	↓	
		T ₂	21	↓	↓	↓	
		T ₁	22	↓	↓	↓	
	alveolar sacs	T	23	0.04	0.05	8×10^6	10^4

La trachée et les bronches possèdent une structure cartilagineuse qui disparaît par définition pour donner les bronchioles. Les bronchioles et alvéoles, dépourvues de cartilage, ont une tendance spontanée à se collaber. Leur ouverture est assurée par le rattachement de septa alvéolaires, élastiques, à leur paroi. Ces septa sont maintenus en tension grâce à leur raccordement à la cage thoracique par la plèvre.

A partir de ces caractéristiques anatomiques il est possible de distinguer d'une part les voies aériennes, conductrices et peu déformables et d'autre part l'ensemble constitué de la cage thoracique et des unités alvéolaires, ensemble déformable et élastique où le débit d'air est faible. Il s'agit des hypothèses du modèle du poumon monocompartimental.

C. Modèle du poumon monocompartimental et équation du mouvement

Rohrer a probablement été le premier à lier la pression des voies aériennes aux caractéristiques résistives et élastiques du poumon (27). Otis reprend ce concept et explicite l'équation suivante pour une unité respiratoire (28) :

$$\Delta P = K_{el} \cdot V + K_1 \cdot \dot{V} + K_2 \cdot \dot{V}^2 \quad (1)$$

Où K_{el} est le ratio de la variation de pression sur la variation de volume lorsque le débit est nul, c'est-à-dire l'élastance statique, K_1 et K_2 sont les constantes de Rohrer : $K_1 \cdot \dot{V}$ et $K_2 \cdot \dot{V}^2$ représentent les termes résistifs pour un flux laminaire et turbulent. Le terme de turbulence est usuellement négligé afin d'obtenir une équation différentielle linéaire. De même K_{el} et K_1 sont considérés comme constants selon un modèle linéaire chez les sujets sains.

Cette équation peut s'appliquer à chaque unité respiratoire (29). On peut considérer le système respiratoire comme un ensemble d'unités respiratoires en parallèle, on en déduit, (en supposant le rapport E/R constant pour chaque unité respiratoire) :

$$\Delta P = E \cdot V + R \cdot \dot{V} \quad (2)$$

Où E et R sont respectivement l'élastance et la résistance résultant de l'ensemble des unités respiratoires montées en parallèles. Le système respiratoire dans sa globalité peut donc être vu comme composé d'un conduit résistif et d'une cavité élastique unique. On retrouve le modèle monocompartmental anatomique.

Compte-tenu des caractéristiques anatomiques des voies aériennes et du compartiment thoracopulmonaire, i.e. des voies aériennes résistives et peu compliantes et un compartiment thoracopulmonaire compliant et peu résistif :

$$\begin{cases} R = R_{aw} \\ C = \frac{1}{E} = C_{tp} \\ \Delta P_{alv} = \frac{V}{C_{tp}} \end{cases} \quad (3)$$

Considérons le système respiratoire en fin d'expiration. Par convention $V = 0$ et $P_{aw} = PEEP_{tot}$

à débit nul en fin d'expiration. L'équation (2) peut donc s'écrire :

$$P_{aw} - PEEP_{tot} = \frac{1}{C_{tp}} \cdot V + R_{aw} \cdot \dot{V} \quad (4)$$

Considérons à présent un patient présentant une respiration spontanée. La pression totale appliquée au système respiratoire est alors la somme de la pression appliquée aux voies aériennes et de la pression exercée par l'effort inspiratoire, l'équation (4) devient :

$$P_{tot} - PEEP_{tot} = \frac{1}{C_{tp}} \cdot V + R_{aw} \cdot \dot{V} \quad (5)$$

$$P_{aw} + P_{mus} - PEEP_{tot} = \frac{1}{C_{tp}} \cdot V + R_{aw} \cdot \dot{V} \quad (6)$$

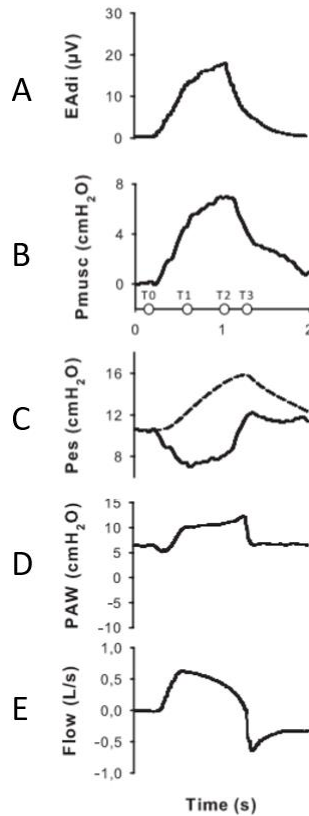
Où par convention on définit $P_{mus} > 0$ lors d'un effort inspiratoire. L'équation (6) est communément appelée l'équation du mouvement.

Nous allons voir par la suite que par l'utilisation de cette équation du mouvement nous pouvons mesurer et interpréter les pressions de plateau en VSAI.

D. Pression de plateau en VSAI

La Figure 2 illustre la genèse du flux inspiratoire en VSAI. Tout d'abord, la commande neurale génère une activation des muscles inspiratoires dont le diaphragme. Nous verrons par la suite que nous pouvons monitorer cette activation diaphragmatique, il s'agit de l'EAdi (A). Il en résulte une contraction musculaire qui génère une pression P_{mus} (B). Cette pression peut être calculée à partir de la pression œsophagienne (C) en tenant compte de la compliance de la paroi thoracique (C, courbe en pointillée) ou calculée à partir de l'EAdi. Cette dépression est détectée par le respirateur, qui va alors exercer la pression telle que $P_{aw} = AI + PEEP_{ext}$ où AI est l'aide inspiratoire réglée dans le mode VSAI et $PEEP_{ext}$ est la PEEP réglée sur le respirateur (D). Selon l'équation du mouvement (6), la différence $P_{tot} - P_{alv}$ entre la pression totale ($P_{tot} = P_{aw} + P_{mus}$) et la pression alvéolaire (P_{alv}) génère un débit inspiratoire proportionnel à la résistance (E). L'inspiration se termine lorsque le débit inspiratoire atteint $T\%$ du débit inspiratoire, où $T\%$ est le trigger expiratoire, réglé par le clinicien.

Figure 2 : Mécanique respiratoire en VSAI : de la commande diaphragmatique au débit inspiratoire, adapté de (30)



A : Enregistrement de la commande neurale à travers l'EAdi - B : Pmus, réponse motrice à la commande - C : Pes mesurée et Force élastique exercée par la paroi thoracique (pointillé) - D : Pression des voies aériennes - E : Débit résultant de la Pmus et Paw

La mesure de la pression de plateau, habituellement réalisée en ventilation contrôlée et en l'absence d'effort inspiratoire consiste à mesurer la pression des voies aériennes en occlusion, en fin d'inspiration.

Lors d'une manœuvre d'occlusion, le débit étant nul, la perte de pression liée à la résistance à l'écoulement à l'air est nulle et la pression alvéolaire est égale à la pression des voies aériennes.

Dans ces conditions,

$$P_{aw\ occl} = P_{alv} \tag{7}$$

La pression de plateau permet donc d'évaluer la pression alvéolaire en fin d'inspiration. Elle est le reflet de la force d'étirement exercée sur l'alvéole. Elle permet également la mesure de la pression motrice :

$$P_{mo} = P_{plat} - PEEP_{tot} \quad (8)$$

Les mesures de P_{plat} et de P_{mo} sont indispensables lors de la ventilation protectrice d'un SDRA, des pressions de plateau et des pressions motrices élevées étant prédictif d'une surmortalité (3,4,31).

Cependant, ces pressions sont peu mesurées en ventilation assistée et notamment en VSAI. En effet, beaucoup considèrent que la réalisation d'une occlusion en présence d'une respiration spontanée interfère avec le rythme respiratoire spontané du patient, favorise les asynchronies patient-respirateur, et conduit à des mesures erronées de la P_{plat} du fait de la superposition d'une respiration spontanée pendant la manœuvre d'occlusion (32).

Pourtant, l'équation du mouvement (6), est toujours valable en ventilation spontanée. En réarrangeant les termes :

$$P_{aw} = \frac{1}{C_{tp}} \cdot V_t + R_{aw} \cdot \dot{V} - P_{mus} + PEEP_{tot} \quad (6')$$

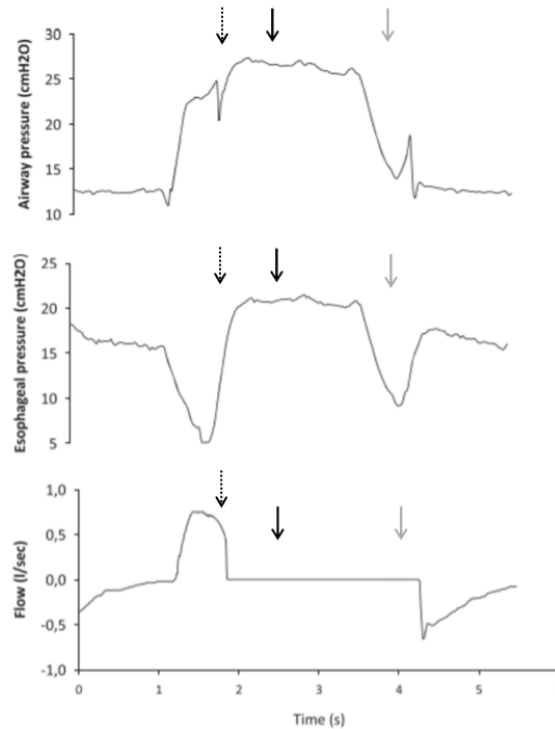
On comprend alors facilement l'effet de l'effort inspiratoire sur P_{aw} , notamment lors d'une occlusion, où le débit est nul et le volume constant :

$$P_{aw\ occl} = \frac{1}{C_{tp}} \cdot V_t - P_{mus} + PEEP_{tot} \quad (9)$$

$$P_{aw\ occl} = P_{alv} - P_{mus} \quad (7')$$

P_{aw} reflète donc au cours d'une pause inspiratoire et en présence d'une ventilation spontanée, la différence entre les pressions alvéolaires et musculaires, Figure 3, (16).

Figure 3 : Mesure d'une pression de plateau en VSAI, adapté de (16)



Lors de l'occlusion télé-inspiratoire (flèche pointillée), la relaxation diaphragmatique – reflétée par la pression œsophagienne – débutée pendant la dernière phase de l'inspiration se poursuit. P_{mus} diminuant, il en résulte une augmentation de P_{aw} telle que prévue par l'équation (7) et l'obtention d'une pression en plateau (flèche noire). Notons ici que le patient réalise une inspiration pendant l'occlusion (flèche grise), entraînant une nouvelle augmentation de P_{mus} et diminution de P_{aw}

L'analyse visuelle de la courbe permet de déterminer les phases per-occlusion où l'activité diaphragmatique est nulle et où $P_{aw} = P_{plat} = P_{alv}$. Cette analyse, quoique facilitée par la mesure de la pression œsophagienne ou de l'EAdi (30), peut également se faire sans monitoring supplémentaire (33,34).

P_{plat} et par conséquent P_{alv} et P_{mo} peuvent donc être mesurées en VSAI. De plus P_{mus} est une constituante majeure de la P_{mo} . Nous allons nous intéresser au principal facteur contrôlant la P_{mus} : la commande ventilatoire.

E. La commande ventilatoire

La commande ventilatoire permet l'activation des muscles respiratoires nécessaires à la ventilation spontanée. Elle doit permettre la génération rythmique continue de cycles respiratoires et l'asservissement de ce rythme selon les besoins (35).

C'est au niveau pontique qu'est généré la commande automatique. Le complexe pré-Bötzinger y joue un rôle fondamental (36–38), en interaction réciproque avec plusieurs groupes neuronaux (39). Il s'y associe une commande volontaire dont la source est supra-pontique.

La commande respiratoire est finement asservie : les chémorécepteurs centraux sont principalement stimulés par la PaCO₂ et le pH tandis que les récepteurs périphériques sont stimulés par la PaO₂. Les mécanorécepteurs, tels que les récepteurs pulmonaires à réponse lente inhibent la respiration lorsque les voies aériennes sont distendues. Les récepteurs de la paroi thoracique et des muscles respiratoires renseignent sur l'élongation et la force s'exerçant sur ces structures, générant une contraction en cas d'élongation et inhibant la contraction en cas de force trop importante (40). La sédation va jouer un rôle majeur sur la commande respiratoire, inhibant la commande ventilatoire par différents mécanismes : inhibition directe de la commande centrale, inhibition du rétrocontrôle stimulant (e.g. diminution de la sensibilité à l'hypercapnie), inhibition de l'activité musculaire directe (41–43).

Les efférences de cette commande cheminent de manière uni ou bilatérale dans la corne antérieure et latérale de la moelle épinière, pour se projeter sur les noyaux phréniques, situés majoritairement en regard de C4, d'où émergent directement les motoneurons des nerfs phréniques (44). Chaque nerf phrénique émerge alors entre les racines C3 et C5 puis cheminent dans le médiastin antérieur entre la plèvre et le péricarde pour se diviser 1 à 2 cm au-dessus du diaphragme en 3 à 4 branches.

L'activation électrique du diaphragme entraîne sa contraction et l'augmentation de volume de la cavité thoracique. Cette augmentation de volume est générée par la dépression P_{mus} à l'origine du flux d'air inspiratoire (par convention on définit $P_{mus} > 0$ pour un effort inspiratoire). Le diaphragme est le principal effecteur de la commande inspiratoire mais il existe d'autres effecteurs, les muscles accessoires : muscles intercostaux, scalènes, sternocléido-mastoïdien ± alae nasi. L'activation des différents muscles peut être enregistrée par ENMG (45) : ces muscles sont recrutés au fur et à mesure qu'augmente l'effort inspiratoire (46).

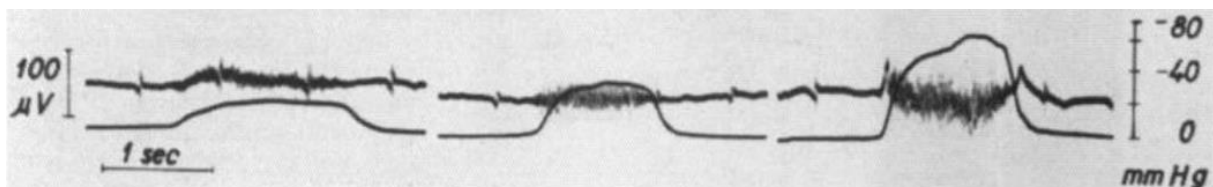
P_{mus} est donc la résultante de la transformation mécanique de l'activation électrique délivrée aux différents muscles respiratoires par la commande ventilatoire. La sédation a un effet majeur sur cette activation. L'activation électrique diaphragmatique peut être enregistrée pour analyser l'intensité de la commande ventilatoire, il s'agit de l'EAdi. Cet enregistrement ne tient cependant pas compte de l'activation et de la P_{mus} générée par les muscles respiratoires accessoires, contrairement à la pression œsophagienne P_{es} .

F. L'EAdi : Electrical Activity of Diaphragm

Les fibres musculaires diaphragmatiques se contractent en réponse à un stimulus nerveux véhiculé par les nerfs phréniques puis transformé en potentiels d'action qui vont générer la contraction. L'EAdi représente la sommation spatiale et fréquentielle des potentiels d'actions recruteurs d'unités motrices diaphragmatiques. Il s'agit d'un enregistrement de la commande.

Les premiers enregistrements « bruts » de l'activité électrique du diaphragme sont anciens, Figure 4 (47). Ces enregistrements nécessitent cependant un traitement du signal complexe du fait de la superposition des signaux de l'activité électrique diaphragmatique, avec ceux d'autres muscles, de l'activité électrique cardiaque, du péristaltisme œsophagien, du bruit de fond et du phénomène d'aliasing (48).

Figure 4 : Enregistrement de l'activité électrique, cardiaque et diaphragmatique ainsi que de la pression trans-pulmonaire lors de trois efforts respiratoires croissants. Adapté de (47) en 1960



L'activité électrique « brute » du diaphragme peut être mesurée à partir d'électrodes de surface cutanée, par voie œsophagienne, ou par des aiguilles introduites dans le muscle. Les électrodes cutanées de surface, positionnées sur la paroi thoracique constituent une méthode non invasive de mesure de l'EMG diaphragmatique. Malheureusement, les interférences importantes avec les signaux du plexus brachial, et des muscles intercostaux et abdominaux, l'amortissement et la réflexion du signal par la graisse sous-cutanée, ou encore la variation individuelle de la position idéale des électrodes rendent son utilisation difficile (48).

L'utilisation de la voie œsophagienne permet de résoudre bon nombre de ces problèmes : les interférences avec les muscles de la paroi et du plexus brachial sont moindres de même que les effets de la graisse sous-cutanée. De plus, le positionnement peut être individualisé (49).

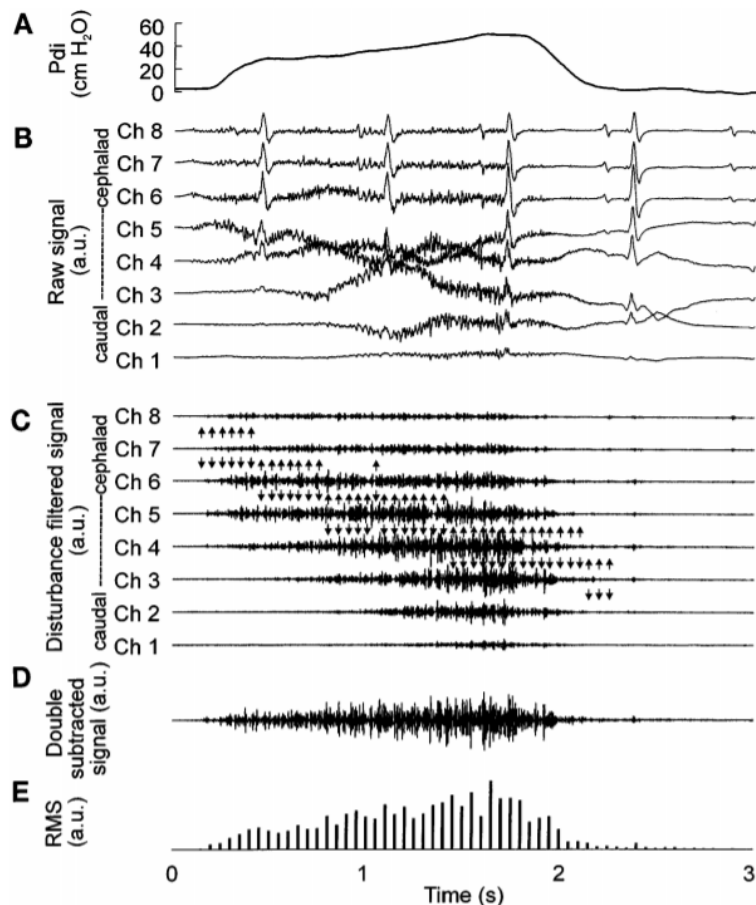
Il reste tout de même l'interférence liée à l'ECG. L'analyse spectrale de l'ECG et de l'EAdi retrouvent des spectres qui se chevauchent et ne permet pas l'utilisation d'un simple *filtre passe-haut* (50). Deux méthodes sont couramment utilisées : la méthode de *gating* supprime les portions de signal où l'ECG

et L'ENMG diaphragmatique se chevauchent. La portion manquante est compensée par la mesure du signal moyennée sur plusieurs cycles respiratoires. La méthode de *soustraction*, plus complexe, consiste à générer un patron des QRS pendant l'expiration, patron qui sert à détecter puis soustraire le signal ECG lors de l'inspiration (51).

Une autre difficulté est liée à la mobilité de la source électrique, le diaphragme. La translation du diaphragme pendant l'inspiration complique la corrélation entre l'enregistrement électrique et l'intensité de la commande inspiratoire : si l'enregistrement était effectué avec une électrode inamovible, les modifications d'amplitude du signal pourrait être corrélées non pas à des modifications de l'intensité de la sommation spatiale mais à une variation de distance de l'électrode avec la source électrique qu'est le diaphragme (52). Afin de pallier ce problème, de multiples paires d'électrodes sont utilisées : Sinderby et al. (53) se servent du caractère perpendiculaire des fibres du diaphragme crural à l'axe de l'œsophage, la polarité du potentiel d'action permettant de déterminer la position du diaphragme.

La densité spectrale de puissance puis la moyenne quadratique (RMS) sont alors calculées pour obtenir un marqueur proportionnel à l'activité du muscle, reflet de la sommation spatiale et temporelle du recrutement d'unités motrices et de l'intensité de leur décharge, Figure 5 (54).

Figure 5 : Traitement du signal électrique et pression transdiaphragmatique. Adapté de (54)



A : La pression transdiaphragmatique et le reflet de la réponse musculaire diaphragmatique

B : Signal « brut » sur chaque paire d'électrodes. Noter la présence du signal électrique cardiaque

C : Signal traité : élimination du signal électrique cardiaque et réduction du bruit

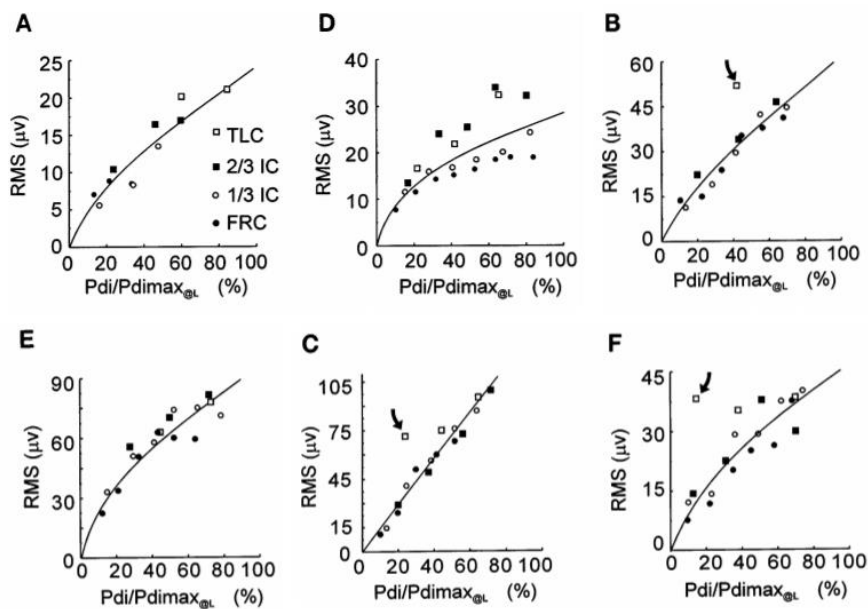
D : Signal « soustrait » : les signaux des deux paires d'électrodes adjacentes au centre électrique diaphragmatique sont déterminés puis soustraits

E : Moyenne quadratique de la transformée de Fourier du signal (D). Noter le caractère synchrone et proportionnel du signal (E) par rapport à (A)

Il existe donc un traitement du signal important pour obtenir l'EAdi à partir de l'enregistrement brut de l'activité électrique par la sonde œsophagienne. Il faut s'assurer que le signal ainsi obtenu a bien la signification clinique recherchée, c'est-à-dire qu'elle est bien le reflet de la commande diaphragmatique. Sinderby et al. montrent sur six volontaires qu'à volume constant il existe une relation linéaire entre la force de contraction normalisée diaphragmatique ($Pdi/Pdimax$) mesurée par la dépression générée en bouche, et l'EAdi (exprimé en RMS, moyenne quadratique), (55) Figure 6.

Figure 6 : relation linéaire entre la force de contraction normalisée ($P_{di}/P_{dimax@L}$) et l'EAdi (RMS), sur six volontaires sains.

Adapté de (55)

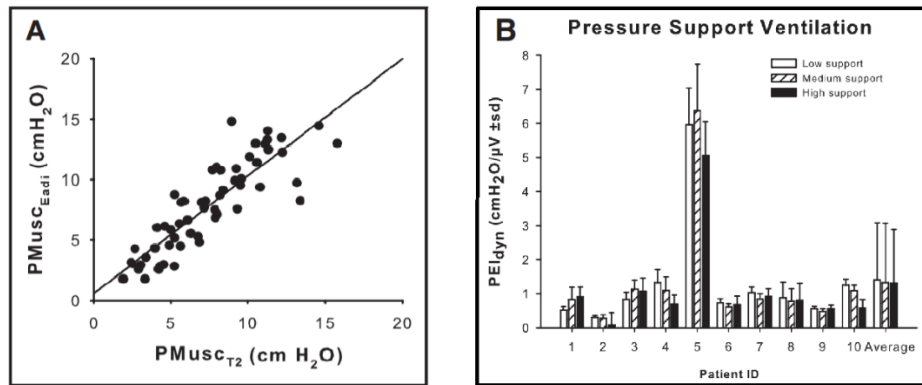


Six volontaires sains (A – E) effectuaient différents niveaux d’effort inspiratoire en occlusion. La dépression générée normalisée à la dépression maximale possible ($P_{di}/P_{dimax@L}$) était comparée à l’activité électrique diaphragmatique (RMS). L’expérience était répétée pour un même patient à différents volumes pulmonaires : capacité pulmonaire totale (TLC), 2/3, 1/3 et capacité résiduelle fonctionnelle (CRF)

Notons que la relation est ici linéaire entre l’EAdi et la force de contraction normalisée et non la valeur absolue de la force. Ceci reflète d’une part l’influence de la géométrie du diaphragme sur la réponse motrice et d’autre part la dépendance de la réponse musculaire à la distension qu’il existe au niveau du sarcomère, la relation tension-longueur (56), bien connue notamment en cardiologie sous la loi de Franck-Starling (57).

A propriété contractile du muscle constant, et en l’absence d’activation de muscles accessoires, la force de contraction et l’activité électrique du diaphragme sont donc proportionnelles. Cette relation a été vérifiée en VSAI avec des niveaux d’aide variables (30,58). Ce rapport de proportionnalité, appelé PEI (Pressure-EAdi Index) est variable d’un individu à l’autre mais est indépendant du niveau d’aide inspiratoire (30), Figure 7.

Figure 7 : Comparaison des P_{mus} mesurées à partir de la pression œsophagienne et déduite à partir de l'EAdi. Adapté de (30)



A – Comparaison de la P_{mus} calculée à partir de la mesure de l'EAdi ($PMuscEAdi$) et de la P_{mus} mesurée à partir de la pression œsophagienne ($PMuscT_2$). B – PEI (Pressure-EAdi Index) mesurée sur 10 patients, selon différents niveaux d'aide inspiratoire.

En VSAI, la pression musculaire, générée par le diaphragme, peut donc s'écrire :

$$P_{mus}(t) = PEI \cdot EAdi(t) \quad (10)$$

Où PEI est une constante indépendante du temps et/ou du niveau d'aide inspiratoire mais variable d'un individu à un autre.

P_{mus} peut donc être analysée soit à travers l'équation du mouvement (6), soit à partir de l'équation de l'EAdi (10) en l'absence d'une mise en jeu importante des muscles accessoires.

G. Le sevrage ventilatoire

Le sevrage ventilatoire est une étape clé de la réanimation du patient ayant nécessité un support ventilatoire invasif, d'autant plus si ce patient a présenté une détresse respiratoire aiguë. Elle constitue la « période de transition entre l'assistance ventilatoire totale et la finalité de la respiration spontanée » (59,60), représente en moyenne 40% du temps de ventilation totale (61) et peut longuement prolonger la durée de séjour en réanimation (62).

De nombreux facteurs contribuent à l'allongement de cette phase : cardiaque, respiratoire, neurologique, neuropsychologique, métabolique, ou encore nutritionnel (7). Ces facteurs doivent être considérés dès la phase initiale de la ventilation mécanique (63). Au niveau respiratoire, l'atrophie des fibres musculaires diaphragmatiques liées à la VAC et à l'agression du système respiratoire – les VIDD :

Ventilator Induced Diaphragmatic Dysfunction (64–66) ainsi que les lésions pulmonaires dont certaines ont été générées par la ventilation – les VILI : *Ventilator Induced Lung Injury* – (67), font partie des principaux facteurs contribuant à l’allongement de cette phase.

Les enjeux de la phase de sevrage sont alors multiples :

- Déterminer le moment adéquat d’initiation de cette phase – cette question, simple d’apparence, ne fait pas consensus (68)
- Permettre la récupération d’une fonction musculaire respiratoire (9)
- Apporter une assistance suffisante pour éviter l’épuisement (69)
- Eviter une assistance inutile qui ferait penser, à tort, que le patient n’est pas en mesure de respirer sans assistance mécanique (70,71) et ralentirait la récupération de la fonction diaphragmatique (10,72)
- Détecter le patient en mesure d’être extubé – cet élément, simple d’apparence est souvent négligé, entraînant une poursuite parfois inutile de la ventilation. Il est par conséquent recommandé de mettre en place de protocoles de sevrage et d’évaluer quotidiennement la sevrabilité (24)
- Réduire l’impact des facteurs non respiratoire contribuant à la nécessité de ventilation mécanique – ceci passe notamment par le monitoring et protocolisation des sédations (23), ou par la réduction des apports en fluides non nécessaires (73),
- Eviter d’induire de nouvelles lésions pulmonaires par des surdistensions par des efforts inspiratoires trop importants (74).

Le concept de lésion pulmonaire lié à la surdistension en ventilation spontanée est débattu (13,75,76). Il s’agit du concept de P-SILI : *Patient Self-Induced Lung Injury*. Des études animales semblent appuyer ce concept (14,15) mais il existe peu de données humaines et les effets bénéfiques d’une ventilation assistée peuvent masquer les effets négatifs engendrés par d’éventuels P-SILI (76).

Par ailleurs, la définition de « sevrage » ventilatoire (ou « *respiratory weaning* » en anglais) ne fait pas consensus dans la littérature médicale. Ce terme peut en effet faire référence à une période plus restreinte entourant la libération des voies aériennes. Ainsi, McIntyre et al. rappellent dans leurs recommandations qu’il faut distinguer les termes de « *discontinuation* », « *withdrawal* » ou « *libération of mechanical ventilation* » à celui de « *weaning* », soulignant ainsi la confusion qui existe autour de ces termes (24). Malgré cela, dans leurs articles respectifs définissant le sevrage ventilatoire difficile, Boles et al. puis Béduneau et al. définissent le sevrage ventilatoire comme débutant lors de la « première tentative de séparation du patient du ventilateur, sans tenir compte de la réduction progressive de l’aide qui aurait pu avoir lieu en amont » (7,25), rajoutant à la confusion (77).

Il existe très peu de données quant aux modalités de ventilation pendant le sevrage définit telle que la « période de transition entre l'assistance ventilatoire totale et la finalité de la respiration spontanée ». L'étude LUNG SAFE(4,18–20), large cohorte regroupant plus de 3000 patients ayant développé un SDRA sur 459 centres dans 50 pays en 2014 ne comporte de données que sur la phase initiale du SDRA en VAC. Les recommandations sur le « sevrage » ventilatoire (7,21–24) concernent principalement la détection des patients en capacité à être extubés et la prévention de la réintubation. S'il est ainsi recommandé d'utiliser des modes ventilatoires avec assistance partielle telle que la VSAI chez les patients en situation d'échec de test de sevrabilité (7/0, tube en T ou autre), les modalités de ventilation en amont ne sont pas précisées.

Le clinicien dispose donc d'une grande liberté quant aux modalités de sevrage ventilatoire à la phase initiale. Il est possible que certaines situations cliniques soient propices aux P-SILI et donc délétères. Les variables physiques P_{plat} , P_{alv} et P_{mo} sont des marqueurs du *stress* (force appliquée) et du *strain* (déformation engendrée) alvéolaire (78) et semblent pouvoir être mesurées en VSAI. Pourtant elles ne le sont pas en pratique courante. C'est de cette réflexion qu'a été conçue l'étude PMVS, dans le but d'évaluer la mesurabilité en pratique clinique quotidienne de ces paramètres et leur pertinence clinique.

II. Deuxième partie : L'étude PMVS

A- INTRODUCTION

Contexte

L'avènement de la ventilation mécanique suite à l'épidémie de Poliomyélite à Copenhague en 1952 a par la suite mis en évidence des lésions pulmonaires caractéristiques associées sur des analyses anatomopathologiques que Nash et al qualifient de "Poumons de respirateurs" en 1967 (1). Il en résulte par la suite la notion de lésions pulmonaires liées à la VM, plus connues sous l'acronyme VILI: *Ventilation Induced Lung Injury*. Depuis, de nombreux travaux ont montré les bénéfices d'une ventilation dite protectrice, consistant notamment à l'application de faibles volumes courants (V_T), au contrôle des pressions de plateau (P_{plat}) (2) et des pressions motrices (P_{mo}) (3,4), outre la mise en place des curares (5) et du décubitus ventral (DV) (6). L'objectif de ces réglages est de limiter l'étirement de la paroi des alvéoles par des pressions transpulmonaires trop importantes. Ces mesures s'appliquent pour le moment principalement aux patients dits passifs car sédatisés en ventilation contrôlée (VAC). Dans cette situation une $P_{mo} < 14$ cmH₂O est associée à une diminution de la mortalité (3,4).

Lors de la phase de sevrage de la VM, les sédations sont arrêtées et le patient redevient actif en reprenant une ventilation spontanée. La VAC est alors stoppée pour utiliser une ventilation assistée, dont le mode le plus utilisé est la Ventilation Spontanée avec Aide Inspiratoire (VSAI) (7,8). Cette ventilation assistée a pour but d'améliorer l'interaction patient-ventilateur en terme de synchronie et de diminuer l'effort respiratoire tout en prévenant l'atrophie et favorisant la récupération de la fonction diaphragmatique (7,9–11). En VSAI, du fait de la superposition d'une pression d'aide inspiratoire mécanique positive délivrée par le ventilateur et d'une dépression musculaire P_{mus} , le V_t administré au patient et la P_{mo} générée, deviennent moins contrôlables donc potentiellement moins protecteurs. Il semble ainsi possible, que dans le cadre d'un effort inspiratoire important, malgré des pressions d'insufflation modérées, la pression réelle répercutée sur l'alvéole soit également importante, voire lésionnelle (12). Ou alors du fait d'une compliance thoraco pulmonaire basse après un SDRA, malgré un petit V_t il existe des P_{mo} trop élevées. Il s'agit du concept de P-SILI (*Patient Self-Induced Lung Injury*) (13–17). Une P_{mo} élevée en VSAI pourrait donc être associée à un sevrage plus long.

Justifications et retombées attendues

En VSAI, le clinicien ne mesure habituellement pas les pressions de plateau, beaucoup craignant qu'une occlusion en présence d'une respiration spontanée interfère avec le rythme respiratoire spontané du patient, favorise les asynchronies patient-respirateur, et conduise à des mesures erronées de la P_{plat} du fait de la superposition d'une respiration spontanée pendant la manœuvre d'occlusion (32).

De ce fait, il n'y avait pas, lors de la conception de cette étude, de données évaluant le pronostic selon la P_{mo} . Depuis, une étude rétrospective a été publiée sur le sujet (34).

Pourtant, le modèle respiratoire, et notamment l'équation du mouvement reste valable en ventilation spontanée. Il est donc en théorie possible d'interpréter les différentes pressions en VSAI et notamment les pressions de plateau (16,33). Il serait donc a priori possible de mesurer de manière simple et avec les équipements standards de surveillance de réanimation les pressions de plateau, pressions motrices et compliance du système respiratoire.

L'objectif de cette étude est double :

- Confirmer la faisabilité et l'interprétabilité de la mesure des pressions de plateau en VSAI, en pratique courante de réanimation d'un patient post-SDRA en cours de sevrage ventilatoire.
- Evaluer la relation entre pression motrice et durée de sevrage ventilatoire chez ces patients.

Les retombées attendues sont alors multiples. Tout d'abord, l'interprétabilité de la pression motrice permettrait de poursuivre la surveillance de paramètre respiratoire telle que la compliance thoraco-pulmonaire et d'évaluer quelle est la participation musculaire à la génération du volume courant en VSAI. Enfin, la mise en évidence d'une association entre P_{mo} et durée de sevrage pourrait amener à terme, et si un lien de causalité était confirmé par la suite, à proposer un protocole de sevrage ventilatoire personnalisé adapté à la pression motrice (niveau d'assistance ventilatoire et contrôle de la commande ventilatoire).

Hypothèse scientifique

La première hypothèse scientifique est que la pression de plateau mesurée en VSAI est représentatrice de la pression alvéolaire.

L'hypothèse scientifique quant à l'objectif principal est que $P_{mo} \geq 14\text{cmH}_2\text{O}$ en VSAI est associée à une augmentation de la durée du sevrage ventilatoire.

B- MATERIELS ET METHODES

Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte, observationnelle prospective monocentrique au sein du CHU de Bordeaux. Les patients de réanimation thoracique, digestive et médicale du CHU de Bordeaux ont été évalués pour participer à cette étude.

Aspects réglementaires et éthiques

Il s'agit d'une étude réalisée dans le cadre de la loi Jardé, non interventionnelle, de catégorie 3, ayant reçu l'aval du comité d'éthique (N° ID-RCB : 2019-A01943-54) et fait l'objet d'une déclaration à la CNIL. Tous les patients ont bénéficié d'une information claire, loyale et appropriée de l'étude, orale et par notice d'information (Annexe 1), quant au but de l'étude, ses modalités, l'anonymisation des données, lors de leur inclusion. La non-opposition du patient était recherchée auprès du patient ou en cas d'incapacité auprès de la personne de confiance désignée afin de pouvoir l'inclure dans l'étude (Annexe 2). Dans le dernier cas, dès lors que le patient était en mesure d'exprimer un avis éclairé, sa non-opposition était de nouveau recherchée (Annexe 3). Les patients ont été informés qu'ils pouvaient à tout moment se retirer de l'étude s'ils le souhaitaient.

Critères d'inclusion

Les critères d'inclusions étaient les suivants :

- Patients âgés de plus de 18 ans,
- Patients ayant présenté un SDRA modéré à sévère selon les critères de Berlin et en cours de sevrage ventilatoire
- Patients en cours de sevrage ventilatoire : patients pour lesquelles la curarisation et les sédations ont été arrêtées et dont le mode de ventilation devient actif avec transition d'une ventilation passive en VAC à une ventilation active en VSAI.
- Patients disposant d'une sonde nasogastrique d'alimentation permettant la mesure de l'EAdi. Ces sondes sont utilisées en routine en réanimation afin d'améliorer la synchronisation

patient-respirateur au cours du sevrage (79). Suite à des difficultés d'inclusion, et compte tenu des premiers résultats quant à l'interprétabilité des courbes de pressions de plateau en VSAI, nous n'avons finalement pas tenu compte de ce critère.

Un SDRA selon les critères de Berlin est une atteinte pulmonaire aiguë et diffuse répondant aux critères suivants (80) :

- 1) Survenue dans les 7 jours après un facteur déclenchant clinique : apparition de nouveaux symptômes respiratoires ou aggravation de symptômes respiratoires préexistants ;
- 2) Présence d'opacités bilatérales radiographiques non complètement expliquées par un épanchement, une atélectasie lobaire/pulmonaire ou des nodules ;
- 3) Tableau d'insuffisance respiratoire non complètement expliqué par une insuffisance cardiaque ou une surcharge liquidienne ;
- 4) Présence d'une hypoxémie, telle que définie par un seuil spécifique du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ mesuré avec un niveau de pression téléexpiratoire positive (PEEP) d'au moins 5 cmH_2O , et permettant de définir trois classes de gravité : SDRA léger ($200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$), SDRA modéré ($100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$), SDRA sévère ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$).

Critères d'exclusion

Les patients suivants ont été exclus :

- BPCO ou auto-PEEP > 3 cmH_2O mesurée ou suspectée avant la reprise de VS,
- Plus de 15 jours de réanimation au début du sevrage respiratoire,
- Présence d'une fuite broncho-pleurale,
- Patient ayant nécessité une ECMO au cours du séjour,
- Patiente enceinte.

Données collectées

En cas de non-opposition du patient, le patient était inclus et les données suivantes étaient collectées :

- Données globales des caractéristiques des patients de réanimation : âge, sexe, score IGS2, SOFA, poids, taille, poids idéal, immunodépression
- Données relatives au SDRA : Gravité du SDRA initial (P/F minimum et niveau de PEEP), durée du SDRA, date et heure début de sevrage ventilatoire (passage en VSAI), durée de curarisation et de sédation, nombre de séances de décubitus ventraux, utilisation de NO, réalisation de trachéotomie
- Relevé de la compliance thoraco-pulmonaire en VAC avant le passage en VSAI
- Relevé quotidien des données ventilatoires : mode ventilatoire, volume courant V_T , niveau d'aide inspiratoire AI, PEEP, pression de plateau P_{plat} , FiO2, trigger expiratoire, fréquence respiratoire, Volume minute VM, fréquence respiratoire, score de sédation RASS, données du gaz du sang s'il en avait été réalisé, résultat de l'épreuve de 7/0.

Les données étaient retranscrites sur un CRF *Case Report Form* anonymisé (Annexe 4).

La compliance thoraco-pulmonaire en VAC avant le passage en VSAI était relevé soit grâce à une mesure manuelle de P_{plat} en VAC, lorsque celle-ci avait été réalisée, soit à l'aide des données recueillies par le logiciel métier des services de réanimation du CHU de Bordeaux, Métavision. Dans ce dernier cas, la P_{plat} était sélectionnée dans une phase où la fréquence respiratoire était proche de la fréquence respiratoire réglée et le V_T expiré égal au V_T inspiré.

Les pressions de plateau étaient mesurées selon la technique explicitée par Bellani et al. (16). Le cathéter d'EAdi servait à l'interprétation des courbes de pressions notamment lors de la pause inspiratoire.

Afin de pouvoir valider précocement la méthode de mesure des P_{plat} en VSAI, nous avons réalisé une étude pilote où la P_{mus} , calculée à partir de la C_{tp} et des débits, pression et volume mesurés par le ventilateur étaient comparés avec l'EAdi :

- La résistance R_{aw} avait été mesurée en VAC. Nous avons considéré qu'il existait peu d'arguments pour une variation rapide de ce paramètre chez nos patients, non-obstructifs
- En réarrangeant l'équation du mouvement telle que dans (6') :

$$P_{mus} = \frac{1}{C_{tp}} \cdot V_t + R_{aw} \cdot \dot{V} + PEEP_{tot} - P_{aw} \quad (6'')$$

C_{tp} et R_{aw} connu, P_{mus} peut donc être déterminé à partir des paramètres mesurés en continu par le ventilateur : V_t , \dot{V} , P_{aw} et $PEEP$

- L'EAdi est proportionnelle à la P_{mus} réelle (30) en l'absence de mise en jeu des muscles accessoires.

En pratique, il était réalisé de manière quotidienne, une série de trois mesures de pression de plateau. Les valeurs de V_T et P_{plat} pouvant être sensiblement différentes lors de différents cycles respiratoires, ces valeurs étaient moyennées sur les trois cycles. La P_{plat} était obtenue grâce à la réalisation d'une pause télé-inspiratoire, dont le plateau était déterminé visuellement, Figure 8. Les critères de qualité évaluant l'interprétabilité d'une courbe de pression durant la pause inspiratoire sont les suivants :

- Durée de plateau supérieure à 2s
- Débit d'air nul
- Courbe de pression atteignant un plateau stable
- Absence de mouvement de contraction abdominal ou thoracique ou d'activité EAdi durant la phase de plateau

S'agissant d'une étude observationnelle, la gestion des sédations, le contrôle du bilan entrée sortie, la décision de passer de la VAC à la VSAI, les critères de sevrabilité et la durée de l'épreuve de 7/0 était laissée à l'attention du clinicien.

Figure 8 : Exemple de mesure pratique de la pression de plateau chez un patient en VSAI.



A : Pression de crête (ou d'insufflation) $P_{peak} = A_I + PEEP$ - B : Pendant la pause inspiratoire, le diaphragme se relâche (courbe rose, EAdi). Ce relâchement entraîne une élévation de la P_{aw} . Noter que le débit est nul (courbe verte) donc $P_{aw} = P_{alv}$ - C : Effort inspiratoire du patient survenant pendant la pause inspiratoire, visible par une nouvelle élévation de l'EAdi, entraînant une diminution des pressions.

Critères de jugement principal et secondaires

Le critère de jugement principal était le nombre de jours sans ventilation invasive à J28 du début du sevrage respiratoire dans les groupes $P_{mo} \geq 14$ cmH₂O et $P_{mo} < 14$ cmH₂O.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La durée jusqu'au premier test de 7/0 réussi
- Le délai jusqu'à extubation à J28 sans réintubation
- L'échec du passage en VSAI mesuré par la nécessité de repasser en VAC dans les 72 premières heures
- Survie à J28

Des analyses secondaires ont été réalisées sur ces mêmes critères en constituant deux groupes selon si $P_{plat} < 21$ cmH₂O ou $P_{plat} \geq 21$ cmH₂O. Le seuil de 21 cmH₂O a été choisi en se basant sur l'étude LUNG SAFE (4) qui retrouve une augmentation de la mortalité au cours du SDRA chez les patients présentant une P_{plat} supérieure à 20 cmH₂O en VAC.

Nous avons également recherché les facteurs associés à une mortalité et/ou à un pronostic respiratoire défavorable. Pour ce faire, les principales variables corrélées avec les critères VFD, J7/0, J EOT, la mortalité ou l'échec de passage en VSAI ainsi que les variables jugées cliniquement pertinentes étaient évaluées dans les groupes survivants / décédés, patients en échec de VSAI / patients non en échec de VSAI à 72h, patient extubé à J7 vs patient non extubé à J7.

Les critères de jugement pour évaluer les mesures de P_{plat} en VSAI étaient les suivants :

- La corrélation des compliances thoraco-pulmonaires mesurées en VAC puis en VSAI à 24h du changement de mode de ventilation
- La proportionnalité des courbes de l'EAdi avec la P_{mus} calculée à partir de la C_{tp} mesurée.

En effet, si les valeurs mesurées de compliance et de résistance sont correctes, alors la P_{mus} calculée doit être égale à la P_{mus} réelle et donc proportionnelle à l'EAdi. Cette technique présente l'avantage de la validation physiologique, prenant compte des éventuelles modifications de C_{tp} qu'il pourrait y avoir du fait du changement de mode ventilatoire.

Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide des logiciels EXCEL® pour Windows 2016 (version 16.0.0) et GraphPad Prism® version 8.0.

Les statistiques descriptives ont été réalisées à l'aide des méthodes classiques habituelles (test de normalité de D'Agostino ou test de Shapiro). Les variables qualitatives ont été décrites sous forme de proportion, les variables quantitatives sous forme de moyenne +/- écart type ou médiane [écart inter-quartile]. Les données manquantes étaient exclues.

Les tests statistiques ont été effectués avec une approche bilatérale (*double-sided*) et un risque d'erreur de première espèce alpha fixé à 5%. Les variables qualitatives/quantitatives ont été comparées par le test t de Student si leur répartition était Gaussienne, ou le test non paramétrique de Mann-Whitney et Wilcoxon si elle ne l'était pas. Les variables qualitatives/qualitatives ont été comparées selon les effectifs par le test exact de Fischer (effectifs théoriques <5). Les variables quantitatives/quantitatives ont été comparées par le coefficient de corrélation de Spearman ou Pearson selon la distribution. Les courbes de survie ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier.

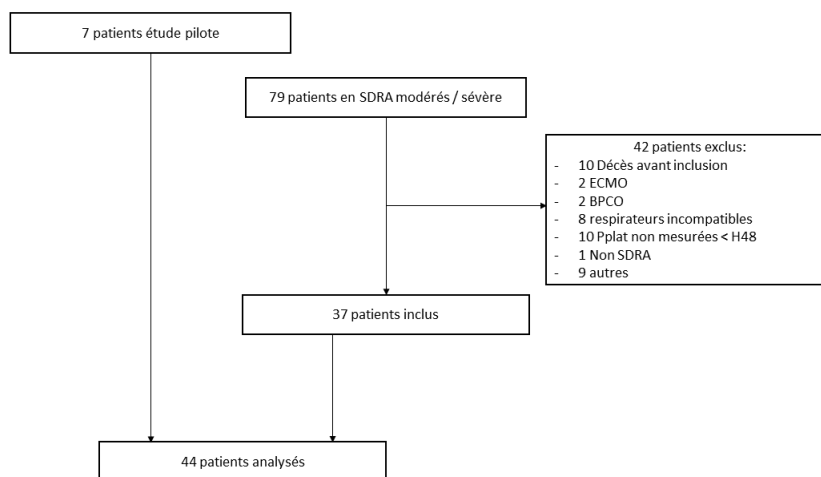
Un test est considéré comme significatif lorsque son degré de signification p est inférieur au seuil de significativité alpha ($p < \alpha$ soit $p < 0,05$).

Lors de la conception de l'étude, il n'existait à notre connaissance aucune donnée concernant le lien éventuel entre les pressions de plateau en VSAI et la mortalité ou la durée de sevrage ventilatoire. La taille de l'étude était ainsi basée sur les capacités de recrutement.

C- RESULTATS

37 patients ont été inclus de septembre 2019 à mai 2020. Devant des difficultés d'inclusion et la publication de l'étude de Bellani et al. (34) utilisant la même méthode de mesure des P_{plat} sans mesure de l'EAdi, les inclusions ont été élargies aux patients ne disposant pas de sonde de mesure de l'EAdi. De plus, les mêmes données ont été recueillies chez 7 patients en amont de l'étude afin d'évaluer la faisabilité des mesures des P_{plat} en VSAI (étude pilote), ces données ont été incluses dans l'analyse statistique, Figure 9.

Figure 9 : Flow chart

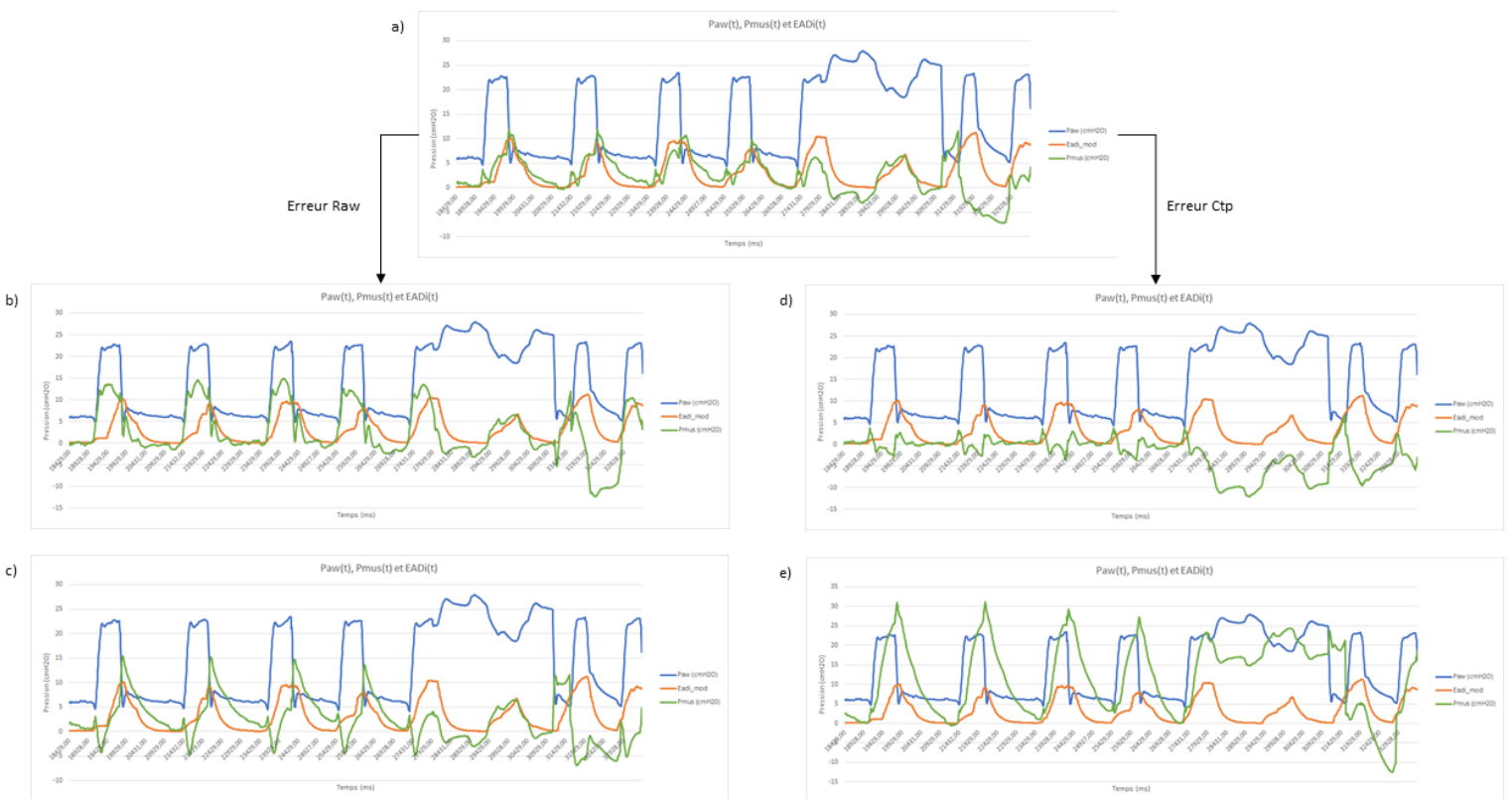


7 patients dont les données avaient été recueillies afin d'évaluer la faisabilité de l'étude (étude pilote) ont été inclus dans l'analyse statistiques.

Validation des mesures de Pression de plateau en VSAI

La P_{mus} calculée par l'équation $P_{mus} = \frac{1}{C_{tp}} \cdot V_t + R_{aw} \cdot \dot{V} + PEEP_{tot} - P_{aw}$ a été comparée à l'EAdi en amont de l'étude chez trois patients. Les courbes étaient visuellement proportionnelles. A partir de ces mesures, nous avons pu également simuler les conséquences d'une erreur de mesure de la C_{tp} ou Raw sur la P_{mus} calculée. Un exemple d'une telle simulation est représenté Figure 10.

Figure 10 : Comparaison des courbes de l'EAdi et de la Pmus-calculée selon différentes valeurs de Ctp et Raw



Paw (courbe bleue), *Pmus* calculée (courbe verte) et *EAdi* (courbe orange) en fonction du temps et pendant une pause inspiratoire selon différentes valeurs de *Ctp* et *Raw* mesurées et simulées :

- a) Calcul selon *Raw* et *Ctp* mesurées ; noter la proportionnalité des courbes *Pmus*(*t*) et *EAdi*(*t*).
- b) Simulation avec $Raw_{sim} = \frac{1}{2} Raw$ mesurée ; noter le déphasage en *Pmus_sim*(*t*) et *EAdi*(*t*). Les courbes sont de nouveau proportionnelles lorsque le débit est nul.
- c) Simulation avec $Raw_{sim} = 2 \times Raw$ mesurée ; noter le déphasage en *Pmus_sim*(*t*) et *EAdi*(*t*). Les courbes sont de nouveau proportionnelles lorsque le débit est nul.
- d) Simulation avec $Ctp_{sim} = 2 \times Ctp$ mesurée ; noter que *Pmus_sim*(*t*) reste non nul pendant la phase de plateau de la pause inspiratoire.
- e) Simulation avec $Ctp_{sim} = \frac{1}{2} \times Ctp$ mesurée ; noter que *Pmus_sim*(*t*) reste non nul pendant la phase de plateau de la pause inspiratoire.

Nous avons par la suite comparé la compliance thoraco-pulmonaire C_{tp} mesurée le dernier jour de ventilation contrôlée avec celle mesurée en VSAI à J1, ou à défaut à J0. La corrélation est modérée, $R^2 = 0,28$, Figure 11.

L'équation de la droite de régression linéaire est : $C_{tpVSAI} \approx 0,64 \cdot C_{tpVC} + 15 \text{ mL/cmH2O}$

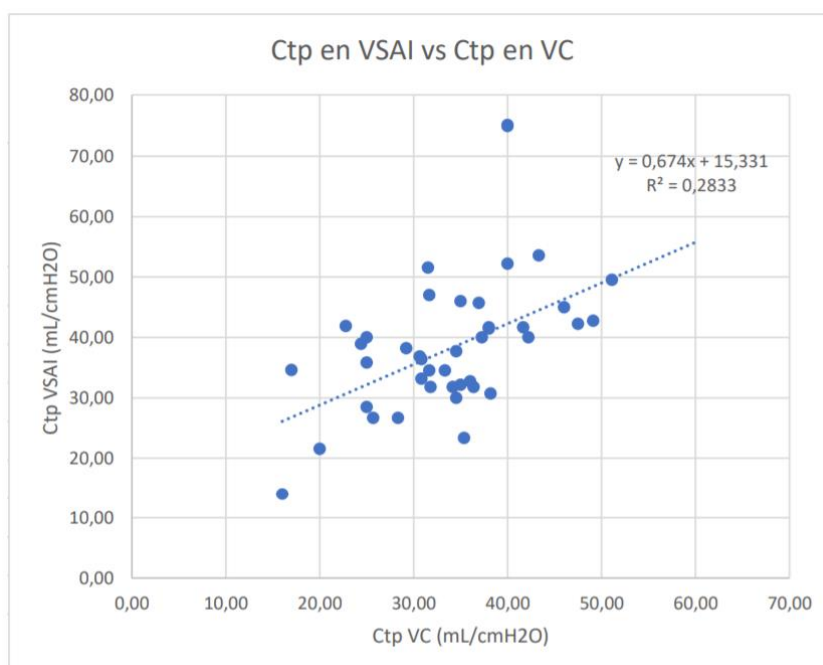


Figure 11 : Ctp mesurée en VSAI à J1 ou à défaut à J0, en fonction de Ctp mesurée le dernier jour de VAC

Toujours dans le but de valider les mesures de P_{plat} en VSAI, nous avons analysé la distribution de la variation relative de la compliance en VSAI et VAC : $\Delta Ctp = \frac{Ctp_{VC} - Ctp_{VSAI}}{Ctp_{VC}}$

La compliance mesurée en VSAI était en moyenne augmentée de 13 % \pm 25%.

Caractéristiques de la population

Les caractéristiques de la population sont décrites dans le Tableau 1. Les patients étaient majoritairement des hommes d'un âge moyen de 66 ans, nécessitant 5 jours de ventilation contrôlée avant la mise en VSAI. La cause du SDRA était principalement des pneumopathies infectieuses (N=28 dont 18 patients CoViD-19), les autres étiologies étant liées à des pancréatites aiguës (N=3), des sepsis d'origine non pulmonaire (N=2), des inhalations massives (N=8), ou autre (N=3).

Les paramètres de ventilation utilisés en VSAI à J1 de l'inclusion ainsi que les caractéristiques respiratoires sont décrits dans le Tableau 2.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population à l'inclusion selon les groupes Pmo < 14 cmH₂O et Pmo ≥ 14 cmH₂O

	Global	Pmo < 14	Pmo ≥ 14	p
N	44	24	20	
Age (ans)	66 +/- 11	65 +/- 11	67 +/- 12	0.53
Sex masculin (%)	30 (68)	16 (65)	14 (71)	0.75
IGS2	55 +/- 18	51 +/- 16	60 +/- 19	0.11
CoViD19 (%)	18 (41%)	7 (29%)	11 (61%)	0.13
PaO₂/FiO₂ min	114 +/- 33	110 +/- 33	120 +/- 32	0.32
IMC (kg/m²)	30 [25 ; 34]	28 [24 ; 33]	32 [26 ; 40]	0.087
PBW (kg)	64 +/- 10	65 +/- 11	63 +/- 9	0.47
Durée de VAC (jours)	3 [2 ; 7]	3 [1 ; 5]	4 [2 ; 10]	0.11
Ctp VAC (mL/cmH₂O)	35 [30 ; 40]	35 [29 ; 38]	35 [30 ; 42]	0.59
V_T/PBW VAC (mL/kg)	6.5 +/- 0.7	6.3 +/- 0.6	6.7 +/- 0.7	0.059
Pplat VAC (cmH₂O)	22 +/- 2	22 +/- 3	21 +/- 2	0.83
PEEP VAC (cmH₂O)	10 [8 ; 12]	10 [8 ; 12]	10 [8 ; 10]	0.67
FR VAC (cycle/min)	26 +/- 4	25 +/- 4	26 +/- 3	0.32
Pmo VAC (cmH₂O)	12 [11 ; 13]	11 [10 ; 13]	12 [12 ; 14]	0.15
pH – VAC	7.42 [7.39. 7.45]	7.42 [7.39. 7.46]	7.43 [7.37; 7.45]	0.90
PCO₂ - VAC (kPa)	5.3 [4.7; 6.2]	5.1 [4.6; 6.3]	5.4 [4.9; 6.1]	0.49
PO₂ - VAC (kPa)	10.7 [8.9; 12.1]	10.8 [9.5; 13.1]	10.4 [9.7; 11.3]	0.098
PaO₂/FiO₂ VAC (mmHg)	200 [160 ; 240]	210 [160 ; 240]	170 [150 ; 230]	0.16

Les données sont présentées selon n (%), Moyenne +/- écart-type, Médiane [écart interquartile]. IGS2 : Indice de gravité simplifié, PaO₂/FiO₂ : Rapport de la Pression artérielle partielle en O₂ et de la Fraction inspirée en O₂, IMC : Indice de masse corporelle, PBW : Poids Idéal Théorique, VAC : Ventilation Contrôlée, Ctp : Compliance thoraco-pulmonaire, V_T : volume courant, PEEP : Pression positive en fin d'expiration, FR : Fréquence Respiratoire, Pplat : Pression de Plateau, Pmo : Pression motrice, PCO₂ : Pression partielle en CO₂. La comparaison entre les deux groupes Pmo < 14 cmH₂O et Pmo ≥ 14 cmH₂O a été effectuée par le test T-Student ou par le test de Mann-Whitney-Wilcoxon selon la distribution de la variable.

Tableau 2: Caractéristiques ventilatoires en VSAI à J1 selon les groupes $P_{mo} < 14 \text{ cmH}_2\text{O}$ ou $\geq 14 \text{ cmH}_2\text{O}$

	Global	$P_{mo} < 14 \text{ cmH}_2\text{O}$	$P_{mo} \geq 14 \text{ cmH}_2\text{O}$	p
AI J1 (cmH₂O)	10 [8 ; 12]	10 [7 ; 11.5]	12 [8 ; 14]	0.041
PEEP J1 (cmH₂O)	8 [6; 10]	7.5 [6; 10]	8 [6; 10]	0.86
V_T/PBW mL/kg)	7.9 [7.0 ; 9.2]	7.6 [6.8 ; 8.8]	8.3 [7.5 ; 9.3]	0.096
Pplat (cmH₂O)	20 [18 ; 22]	19 [18 ; 21]	22 [19 ; 24]	0.089
Ctp (mL/cmH₂O)	38 [32 ; 42]	35 [29 ; 38]	35 [30 ; 42]	0.59
PMI (cmH₂O)	2.0 [-0.5 ; 4.5]	1.5 [-1.0 ; 4.3]	2.0 [0.0 ; 6.0]	0.95
FR (cycle/min)	26 [18 ; 31]	28 [17 ; 32]	25 [19 ; 29]	0.42
VM/PBW (mL/kg/min)	185 [150 ; 220]	185 [145 ; 215]	190 [160 ; 230]	0.37
pH	7.47 [7.41; 7.50]	7.49 [7.42; 7.51]	7.46 [7.40; 7.49]	0.13
PCO₂ (kPa)	4.9 [4.4; 5.8]	4.9 [4.3; 5.5]	4.9 [4.5; 6.0]	0.35
PO₂ (kPa)	9.7 [8.6; 11.6]	9.7 [8.6; 11.9]	9.9 [8.6; 11.4]	> 0.99
PaO₂/FiO₂ VSAI J1	175 [145 ; 245]	180 [150 ; 245]	175 [140 ; 230]	0.72
M. Power VSAI J1	325 [215 ; 375]	315 [205 ; 355]	350 [225 ; 390]	0.35

Les données sont présentées selon n (%), Médiane [écart interquartile]. AI : Aide inspiratoire, PEEP : pression positive en fin d'expiration, V_T : Volume courant, PBW : Poids Idéal Théorique, Pplat : Pression de Plateau, PMI : Indice de pression musculaire $PMI = P_{plat} - AI - PEEP$, FR : Fréquence Respiratoire, VM : Volume de ventilation par minute, PCO₂ : Pression partielle en CO₂, PaO₂/FiO₂ : Rapport de la pression partielle artérielle en O₂ et de la fraction inspirée d'O₂, M. Power : Puissance mécanique élastique définie par $M. Power = V_T \times P_{mo} \times FR$ où P_{mo} est la pression motrice. La comparaison entre les deux groupes $P_{mo} < 14 \text{ cmH}_2\text{O}$ et $P_{mo} \geq 14 \text{ cmH}_2\text{O}$ a été effectuée par le test T-Student ou par le test de Mann-Whitney-Wilcoxon selon la distribution de la variable. La comparaison entre les deux groupes $P_{mo} < 14 \text{ cmH}_2\text{O}$ et $P_{mo} \geq 14 \text{ cmH}_2\text{O}$ a été effectuée par le test T-Student ou par le test de Mann-Whitney-Wilcoxon selon la distribution de la variable.

Nombre de jours sans ventilation invasive à J28 et critères de jugement secondaires

Le nombre de jours sans ventilation invasive à J28, VFD (*Ventilator Free Days*) était respectivement de 22 jours et 18 jours dans les groupes $P_{mo} < 14 \text{ cmH}_2\text{O}$ et $P_{mo} \geq 14 \text{ cmH}_2\text{O}$. Cette différence n'était pas statistiquement significative (différence absolue +4 jours ; IC95 -3 à +6 ; p = 0.78), Tableau 3.

Critères de jugement secondaires

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes $P_{mo} < 14 \text{ cmH}_2\text{O}$ et $P_{mo} \geq 14 \text{ cmH}_2\text{O}$ sur les critères de jugement secondaire : délai jusqu'à la réalisation d'un 7/0 réussi, délai

jusqu'à extubation terminale, échec de passage en VSAI avec nécessité de VAC dans les 72 premières heures, survie à J28.

Les résultats sont résumés dans le Tableau 3 et en Annexe 6.

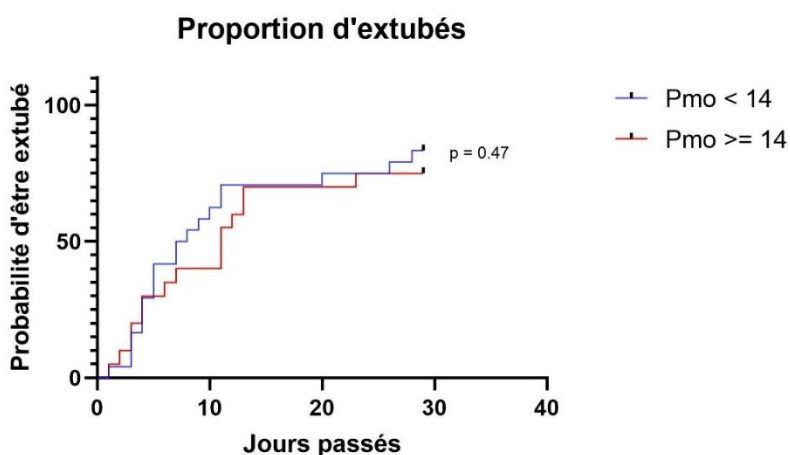
Tableau 3: Résultats du critère de jugement principal et des critères secondaires.

	Global	Pmo < 14 cmH ₂ O	Pmo ≥ 14 cmH ₂ O	Différence / R.R.	IC95	p
Critère de jugement principal						
VFD à J28 (jours)	21 [8 ; 25]	22 [8 ; 25]	18 [5 ; 26]	0	[-3 ; 6]	0.78
Critère de jugement secondaire						
J7/0 réussi (jours)	5 [2 ; 11]	4 [1 ; 8]	8 [3 ; 11]	-2	[-6 ; 1]	0.14
J extubation (jours)	10 [4 ; 25]	8 [4 ; 25]	11 [4 ; 28]	-1	[-7 ; 3]	0.55
VAC avant J3 (%)	18 (41)	8 (33)	10 (50)	RR 0.7	[0.38 ; 1.3]	0.36
Décès (%)	4 (9.1)	2 (8.3)	2 (10)	RR 0.9	[0.27 ; 1.8]	>0.99

Les données sont présentées selon n (%), Moyenne +/- écart-type, Médiane [écart interquartile]. VFD : Nombre de jours sans ventilation, J7/0 : délai entre l'inclusion dans l'étude et la première épreuve de sevrabilité réussie, VAC : Ventilation Assistée Contrôlée, VAC avant J3 : nombre de patients ayant dû bénéficier d'une VAC dans les 72h suivant la mise en VSAI. Un RR < 1 témoigne du caractère « protecteur » pour le groupe Pmo < 14 cmH₂O. La comparaison entre les deux groupes Pmo < 14 cmH₂O et Pmo ≥ 14 cmH₂O a été effectuée par le test T-Student ou par le test de Mann-Whitney-Wilcoxon pour les variables quantitatives et par le test exact de Fisher pour les variables binaires.

Les courbes de survie représentant le délai jusqu'à une extubation sans réintubation étaient également sans différence statistiquement significative, Figure 12.

Figure 12 : Durée jusqu'à une extubation sans réintubation dans la population Pmo < 14 cmH₂O et Pmo ≥ 14 cmH₂O



Probabilité d'être extubé sans être réintubé, en fonction du temps pour les patients du groupe Pmo < 14 cmH₂O (courbe bleue) et du groupe Pmo ≥ 14 cmH₂O (courbe rouge), évalué par la méthode de Kaplan Meier

Analyses secondaires

Le nombre de jours sans ventilation, le délai jusqu'au premier 7/0 réussi, le taux d'échec de passage en VSAI, le délai jusqu'à extubation sans réintubation et la mortalité ont également été comparés dans les groupes $P_{plat} < 21$ cmH₂O et $P_{plat} \geq 21$ cmH₂O à J1 de VSAI. Les caractéristiques des patients à l'inclusion ainsi que leurs caractéristiques ventilatoires à J1 sont décrites respectivement dans le Tableau 4 et le Tableau 5.

Tableau 4 : Caractéristiques de la population à l'inclusion selon les groupes $P_{plat} < 21$ cmH₂O et $P_{plat} \geq 21$ cmH₂O

	Global	$P_{plat} < 21$ cmH ₂ O	$P_{plat} \geq 21$ cmH ₂ O	p
N	44	21	20	
Age (ans)	66 +/- 11	64 +/- 14	67 +/- 8	0.33
Sex masculin (%)	30 (68)	12 (57)	15 (75)	0.32
IGS2	55 +/- 18	50 +/- 15	61 +/- 19	0.063
CoViD19 (%)	18 (41%)	6 (29%)	11 (55%)	0.12
PaO₂/FiO₂ min	114 +/- 33	121 +/- 38	108 +/- 26	0.22
IMC (kg/m²)	30 [25 ; 34]	28 [25 ; 33]	32 [27 ; 38]	0.057
PBW (kg)	64 +/- 10	63 +/- 10	63 +/- 9	0.95
Durée de VAC (jours)	3 [2 ; 7]	3 [1 ; 6]	4 [2 ; 10]	0.17
Ctp VAC (mL/cmH₂O)	35 [30 ; 40]	32 [25 ; 39]	35 [31 ; 38]	0.43
V_T/PBW VAC (mL/kg)	6.5 +/- 0.7	6.5 +/- 0.6	6.4 +/- 0.8	0.61
Pplat VAC (cmH₂O)	22 [20 ; 23]	21 [19.5 ; 23]	22 [21 ; 23]	0.27
PEEP VAC (cmH₂O)	10 [8 ; 12]	8 [6 ; 10]	10 [9 ; 11.5]	0.032
FR VAC (cycle/min)	26 +/- 4	26 +/-4	26 +/- 4	0.62
Pmo VAC (cmH₂O)	12 [11 ; 13]	12 [11 ; 14.5]	12 [11 ; 13]	0.35
pH – VAC	7.42 [7.39 ; 7.45]	7.42 [7.39 ; 7.46]	7.42 [7.39 ; 7.44]	0.88
PCO₂ - VAC (kPa)	5.3 [4.7 ; 6.2]	5.1 [4.7 ; 6.2]	5.5 [5.0 ; 6.2]	0.23
PO₂ - VAC (kPa)	10.7 [8.9 ; 12.1]	10.5 [9.3 ; 11.5]	10.8 [8.7 ; 12.6]	0.89
PaO₂/FiO₂ VAC (mmHg)	200 [160 ; 240]	200 [160 ; 240]	190 [160 ; 230]	0.53

Les données sont présentées selon n (%), Moyenne +/- écart-type, Médiane [écart interquartile]. IGS2 : Indice de gravité simplifié, PaO₂/FiO₂ : Rapport de la Pression artérielle partielle en O₂ et de la Fraction inspirée en O₂, IMC : Indice de masse corporelle, PBW : Poids Idéal Théorique, VAC : Ventilation Contrôlée, Ctp : Compliance thoraco-pulmonaire, V_T : volume courant, PEEP : Pression positive en fin d'expiration, FR : Fréquence Respiratoire, Pplat : Pression de Plateau, Pmo : Pression motrice, PCO₂ : Pression partielle en CO₂. La comparaison entre les deux groupes $P_{plat} < 21$ cmH₂O et $P_{plat} \geq 21$ cmH₂O a été effectuée par le test T-Student ou par le test de Mann-Whitney-Wilcoxon pour les variables quantitatives et par le test exact de Fisher pour les variables binaires.

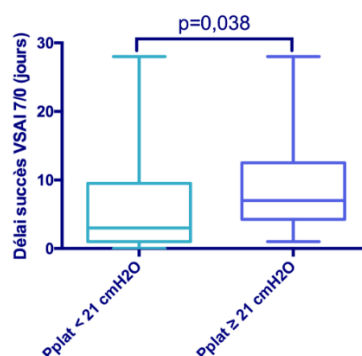
Tableau 5 : Caractéristiques ventilatoires des patients à J1 selon les groupes $P_{plat} < 21 \text{ cmH}_2\text{O}$ et $P_{plat} \geq 21 \text{ cmH}_2\text{O}$

	Global	$P_{plat} < 21 \text{ cmH}_2\text{O}$	$P_{plat} \geq 21 \text{ cmH}_2\text{O}$	p
AI J1 (cmH ₂ O)	10 +/- 3	10 [8 ; 12]	11 [7 ; 14]	0.53
PEEP J1 (cmH ₂ O)	8 [6 ; 10]	6 [6 ; 8]	9.5 [8 ; 10]	0.0013
V _T /PBW mL/kg)	7.9 [7.0 ; 9.2]	7.8 [7.0 ; 8.8]	8.5 [7.4 ; 9.8]	0.25
P _{mo} (cmH ₂ O)	13 [12 ; 15]	11 [8 ; 13]	14 [13 ; 16]	0.055
C _{tp} (mL/cmH ₂ O)	38 [32 ; 42]	39 [32 ; 44]	36 [31 ; 42]	0.51
PMI (cmH ₂ O)	2.0 [-0.5 ; 4.5]	1.0 [-1.0 ; 2.5]	3.0 [0.25 ; 6.8]	0.16
FR (cycle/min)	26 [18 ; 31]	29 [20 ; 31]	23 [18 ; 27]	0.24
VM/PBW (mL/kg/min)	185 [150 ; 220]	195 [160 ; 215]	175 [150 ; 230]	0.74
pH	7.47 [7.41 ; 7.50]	7.47 [7.43 ; 7.50]	7.44 [7.37 ; 7.50]	0.28
PCO ₂ (kPa)	4.9 [4.4 ; 5.8]	4.8 [4.4 ; 5.6]	5.1 [4.8 ; 6.0]	0.19
PO ₂ (kPa)	9.7 [8.6 ; 11.6]	10.4 [8.7 ; 12.4]	9.0 [8.2 ; 10.3]	0.055
PaO ₂ /FiO ₂ VSAI J1	175 [145 ; 245]	180 [150 ; 255]	170 [140 ; 195]	0.34
M. Power VSAI J1	325 [215 ; 375]	310 [175 ; 350]	350 [225 ; 410]	0.12

Les données sont présentées selon n (%), Médiane [écart interquartile]. AI : Aide inspiratoire, PEEP : pression positive en fin d'expiration, V_T : Volume courant, PBW : Poids Idéal Théorique, P_{mo} : Pression motrice, PMI : Indice de pression musculaire $PMI = P_{plat} - AI - PEEP$, FR : Fréquence Respiratoire, VM : Volume de ventilation par minute, PCO₂ : Pression partielle en CO₂, PaO₂/FiO₂ : Rapport de la pression partielle artérielle en O₂ et de la fraction inspirée d'O₂, M. Power : Puissance mécanique élastique définie par $M. Power = V_T \times P_{mo} \times FR$ où P_{mo} est la pression motrice. La comparaison entre les deux groupes $P_{plat} < 21 \text{ cmH}_2\text{O}$ et $P_{plat} \geq 21 \text{ cmH}_2\text{O}$ a été effectuée par le test T-Student ou par le test de Mann-Whitney-Wilcoxon selon la distribution de la variable.

L'épreuve de 7/0 était réussie plus précocement par le groupe $P_{plat} < 21 \text{ cmH}_2\text{O}$ (délai médian de 3 jours vs 5 jours, différence absolue -3 jours ; IC95 -7 à 0 ; p = 0.038), Figure 13.

Figure 13 : Délai jusqu'à la première épreuve de 7/0 réussie selon le groupe $P_{mo} \geq 21 \text{ cmH}_2\text{O}$ ou $P_{mo} < 21 \text{ cmH}_2\text{O}$



Comparaison du délai jusqu'au premier test de 7/0 réussi, pour le groupe $P_{plat} < 21 \text{ cmH}_2\text{O}$ lors de la mise en VSAI (gauche) et $P_{plat} \geq 21 \text{ cmH}_2\text{O}$ (droite). Les résultats sont présentés selon médiane (trait central) et écart interquartile (boîte). Les traits représentent les minima et maxima. Les distributions ont été comparées par un test de Mann-Whitney-Wilcoxon.

Ce groupe était également moins en échec de passage en VSAI (patients nécessitant passage en VAC avant J3 : 20% vs 68% ; RR 0.32 ; IC95 0.13 à 0.7 ; p = 0.0036). Il n'y avait pas cependant de différence quant à la mortalité, le délai jusqu'à extubation sans réintubation (J EOT) ou le nombre de jours sans ventilation à J28 (VFD), Tableau 6 et Annexe 5.

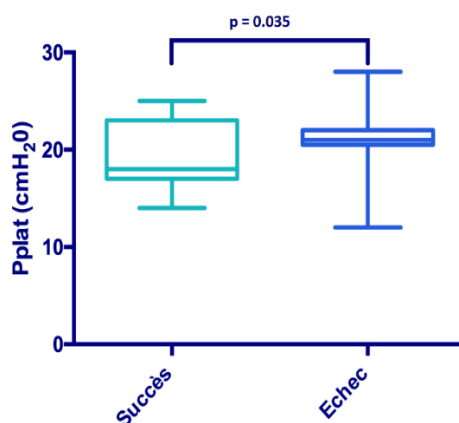
Tableau 6 : Comparaison des critères de jugement pour les groupes Pplat < 21 cmH₂O et Pplat ≥ 21 cmH₂O

	Global	Pplat < 21 cmH ₂ O	Pplat ≥ 21 cmH ₂ O	Différence / R.R.	IC95	p
Critère de jugement principal						
VFD à J28 (jours)	21 [8 ; 25]	19 [6 ; 26]	18 [7 ; 24]	2	[-4 ; 7]	0.28
Critère de jugement secondaire						
J7/0 réussi (jours)	5 [2 ; 11]	3 [1 ; 10]	7 [4 ; 13]	-3	[-7 ; 0]	0.038
VAC avant J3 (%)	18 [41]	4 (20%)	13 (68%)	RR 0.32	[0.13 ; 0.70]	0.0036
J extubation (jours)	10 [4 ; 25]	10 [3 ; 29]	11 [5 ; 25]	-1	[-6 ; 4]	0.55
Décès (%)	4 (9.1)	3 (15%)	1 (5%)	RR 1.5	[0.6 ; 2.5]	0.61

Les données sont présentées selon n (%), Moyenne +/- écart-type, Médiane [écart interquartile]. IC95 : Intervalle de confiance à 95%, R.R. : Risque Relatif, VFD : Nombre de jour sans ventilation, J7/0 : délai entre l'inclusion dans l'étude et la première épreuve de sevrabilité réussie, VAC : Ventilation Assistée Contrôlée, VAC avant J3 : nombre de patients ayant dû bénéficier d'une VAC dans les 72h suivant la mise en VSAI. Un RR < 1 témoigne du caractère « protecteur » pour le groupe Pplat < 21 cmH₂O. La comparaison entre les deux groupes Pplat < 21 cmH₂O et Pplat ≥ 21 cmH₂O a été effectuée par le test T-Student ou par le test de Mann-Whitney-Wilcoxon pour les variables quantitatives et par le test exact de Fisher pour les variables binaires.

L'analyse des facteurs associés à une mortalité et/ou à un pronostic respiratoire défavorable montre que la P_{plat} est statistiquement plus basses chez les patients ne nécessitant pas de remise en VAC dans les 72 premières heures, Figure 14 et Tableau 7.

Figure 14 : Comparaison des Pplat dans le groupe ayant réussi la mise en VSAI et le groupe ayant échoué



Comparaison de la distribution des Pplat dans le groupe ayant réussi le passage en VSAI (à gauche) et le groupe ayant nécessité une remise en VAC dans les 72h suivant le passage en VSAI (à droite). La valeur centrale représente la médiane, le rectangle le premier et troisième quartile, les extrémités les valeurs minimum et maximum. Les distributions ont été comparées par le test de Mann-Whitney-Wilcoxon.

Par ailleurs, les patients décédés au cours du séjour présentaient une fréquence respiratoire en VAC et une ventilation minute rapportée au poids idéal théorique supérieures à celle des patients non décédés (FR en VAC : 25 [22 ; 28] c/min vs 31 [29 ; 33] c/min, différence absolue -5 c/min, IC95 [-9 ; -2], $p = 0.003$; VM/PBW en VAC : 160 [140 ; 190] mL/min/kg vs 210 [180 ; 220] mL/min/kg, différence absolue -40 mL/min/kg, IC95[-70 ; -10], $p = 0.017$), Tableau 8.

Enfin, les patients extubés avant J7 avaient une C_{tp} en VSAI à J1 statistiquement plus faible que les patients non extubés (C_{tp} VSAI : 32 [30 ; 41] mL/cmH₂O vs 40 [36 ; 46] mL/cmH₂O, différence absolue -7 mL/cmH₂O, IC95[-12 ; -2], $p = 0.019$), Tableau 9. La durée de ventilation contrôlée avant l'initiation de la VSAI était significativement augmentée chez les patients non extubés à J7 (différence absolue estimée 2 jours, IC95 [0 ; 3], $p = 0,041$) et le nombre de jour sans ventilation à J28 était également corrélé avec ce délai (Coefficient de corrélation $r = -0,32$, $p = 0,035$).

Tableau 7 : Comparaison des caractéristiques principales, mesurées en VAC avant mise en VSAI ou mesurées en VSAI à J1 entre les patients n'ayant pas nécessité de remise en VAC dans les 72 premières heures et les patients ayant nécessité un passage en VAC

	Pas de VAC avant J3 (N = 26)	VAC avant J3 (N= 18)	Différence (Hodes- Lehmann)		p
				IC95	
Pmo (cmH₂O)	12.9 +/- 2.1	13.9 +/- 2.1	-1.0	[-2.3 ; 0.3]	0.14
AI (cmH₂O)	10 [8 ; 12]	10 [7 ; 14]	0	[-3 ; 2]	0.63
Pplat VAC (cmH₂O)	21 [20 ; 23]	22[21 ; 24]	-1	[-3 ; 0]	0.055
Pplat VSAI (cmH₂O)	18 [17 ; 23]	21 [20.5 ; 22]	-3	[-4 ; 0]	0.031
Ctp VAC (mL/cmH₂O)	37 [30 ; 43]	34 [28 ; 36]	+3	[-2 ; 9]	0.17
Ctp VSAI (mL/cmH₂O)	39 [32 ; 45]	36 [32 ; 42]	+1	[-4 ; 7]	0.67
PEEP VAC (cmH₂O)	9 [7.5 ; 12]	10 [9.5 ; 10.5]	-1	[-2 ; 0]	0.20
PEEP VSAI (cmH₂O)	7 [6 ; 8]	8.5 [6 ; 10]	-2	[-3 ; 0]	0.07
FR VAC (cycle/min)	25 [22 ; 28]	27 [24 ; 29]	-1	[-4 ; 1]	0.40
FR VSAI (cycle/min)	27 [19 ; 30]	24 [18 ; 31]	+1	[-4 ; 6]	0.84
V_T/PBW J1 (mL/kg)	7.8 [7.2 ; 8.5]	8.3 [6.7 ; 10.0]	-0.4	[-1.7 ; 0.7]	0.47
VM/PBW VAC (mL/min/kg)	160 [140 ; 190]	170 [150 ; 180]	0	[-20 ; 20]	0.95
M. Power VAC (cmH₂O.mL/min)	305 [240 ; 355]	345 [280 ; 395]	-35	[-85 ; 20]	0.17
M. Power VSAI (cmH₂O.mL/min)	325 [245 ; 360]	310 [180 ; 400]	+5	[-60 ; 90]	0.81

Les données sont présentées selon n (%), Moyenne +/- écart-type, Médiane [écart interquartile]. Pmo : pression motrice, Pplat : pression de plateau, VAC : Ventilation contrôlée, VSAI : Ventilation Spontanée avec Aide Inspiratoire, Ctp : Compliance thoraco-pulmonaire, PEEP : Pression positive en fin d'expiration, FR : Fréquence respiratoire, V_T : Volume courant, PBW : Poids Idéal Théorique, M. Power : Puissance mécanique élastique définie par $M. Power = V_T \times Pmo \times FR$. La comparaison entre les deux groupes a été effectuée par le test T-Student ou par le test de Mann-Whitney-Wilcoxon selon la distribution de la variable.

Tableau 8 : Comparaison des caractéristiques principales, mesurées en VAC avant mise en VSAI ou mesurées en VSAI à J1 entre les patients survivants et les patients décédés ;

	Survivants (N = 40)	Décédés (N = 4)	Différence (Hodes- Lehmann)		p
				IC95	
Pmo (cmH₂O)	13 [12 ; 15]	13 [10 ; 15]	+0.9	[-2 ; 4]	0.62
AI (cmH₂O)	10 [8 ; 12]	9 [8 ; 11.5]	0	[-2 ; 4]	0.69
Pplat VAC (cmH₂O)	22 [20 ; 23]	22.5 [21 ; 24]	-1	[-3 ; 1]	0.41
Pplat VSAI (cmH₂O)	21 [18 ; 23]	20 [18 ; 21]	+1	[-2 ; 4]	0.56
Ctp VAC (mL/cmH₂O)	29 [16 ; 35]	36 [32 ; 40]	+1	[-9 ; 7]	0.64
Ctp VSAI (mL/cmH₂O)	37 [32 ; 42]	43 [37 ; 51]	-6	[-15 ; 2]	0.14
PEEP VAC (cmH₂O)	10 [8 ; 10]	11 [8.5 ; 12]	-2	[-4 ; 2]	0.37
PEEP VSAI (cmH₂O)	8 [6 ; 10]	7 [6 ; 8]	0	[-2 ; 3]	0.56
FR VAC (cycle/min)	25 [22 ; 28]	31 [29 ; 33]	-5	[-9 ; -2]	0.003
FR VSAI (cycle/min)	26 [17 ; 31]	30 [21 ; 33]	-3	[-12 ; 5]	0.39
V_T/PBW J1 (mL/kg)	7.9 [7.0 ; 9.2]	8.0 [6.8 ; 9.8]	-0.1	[-1.8 ; 1.6]	0.98
VM/PBW VAC (mL/min/kg)	160 [140 ; 190]	210 [180 ; 220]	-40	[-70 ; -10]	0.017
M. Power VAC (cmH₂O.mL/min)	305 [245 ; 350]	375 [355 ; 385]	-90	[-131 ; 3]	0.069
M. Power VSAI (cmH₂O.mL/min)	320 [205 ; 375]	335 [280 ; 395]	-31	[-150 ; 70]	0.59

Les données sont présentées selon n (%), Moyenne +/- écart-type, Médiane [écart interquartile]. Pmo : pression motrice, Pplat : pression de plateau, VAC : Ventilation contrôlée, VSAI : Ventilation Spontanée avec Aide Inspiratoire, Ctp : Compliance thoraco-pulmonaire, PEEP : Pression positive en fin d'expiration, FR : Fréquence respiratoire, V_T : Volume courant, PBW : Poids Idéal Théorique, M. Power : Puissance mécanique élastique définie par $M. Power = V_T \times Pmo \times FR$. La comparaison entre les deux groupes a été effectuée par le test T-Student ou par le test de Mann-Whitney-Wilcoxon selon la distribution de la variable.

Tableau 9 : Comparaison des caractéristiques principales, mesurées en VAC avant mise en VSAI ou mesurées en VSAI à J1 entre les patients extubés à J7 et les patients non extubés à J7

	Extubés à J7 (N= 20)	Non extubé à J7 (N = 24)	Différence (Hodes- Lehmann)	IC95	p
Pmo (cmH₂O)	13 [11 ; 15]	14 [12 ; 14]	-0.3	[-2 ; 1]	0.67
AI (cmH₂O)	9.5 [8 ; 12]	10 [8 ; 12]	0	[-2 ; 2]	0.89
Pplat VAC (cmH₂O)	22[20 ; 23]	22 [21 ; 24]	-1	[-2 ; 1]	0.50
Pplat VSAI (cmH₂O)	20 [18 ; 22]	20 [18 ; 23]	-1	[-3 ; 1]	0.41
Ctp VAC (mL/ cmH₂O)	34 [25 ; 38]	35 [31 ; 41]	0	[-10 ; 5]	0.46
Ctp VSAI (mL/ cmH₂O)	32 [30 ; 41]	40 [36 ; 46]	-7	[-12 ; -2]	0.019
PEEP VAC (cmH₂O)	10 [8 ; 12]	10 [8 ; 10]	0	[-2 ; 2]	0.99
PEEP VSAI (cmH₂O)	6.5 [6 ; 8]	8 [6 ; 10]	-1	[-2 ; 0]	0.051
FR VAC (cycle/min)	25 [22 ; 28]	27 [24 ; 30]	-2	[-5 ; 1]	0.16
FR VSAI (cycle/min)	26 [21 ; 30]	27 [17 ; 31]	+0.5	[-4 ; 6]	0.80
V_T/PBW J1 (mL/kg)	8.2 [7.3 ; 8.8]	7.9 [6.8 ; 10.0]	0	[-1 ; 1]	0.95
VM/PBW VAC (mL/min/kg)	160 [130 ; 180]	170 [150 ; 190]	-10	[-30 ; 10]	0.20
M. Power VAC (cmH₂O.mL/min)	290 [230 ; 350]	340 [280 ; 390]	-40	[-80 ; 10]	0.08
M. Power VSAI (cmH₂O.mL/min)	320 [240 ; 360]	310 [200 ; 380]	+10	[-50 ; 80]	0.80

Les données sont présentées selon n (%), Moyenne +/- écart-type, Médiane [écart interquartile]. Pmo : pression motrice, Pplat : pression de plateau, VAC : Ventilation contrôlée, VSAI : Ventilation Spontanée avec Aide Inspiratoire, Ctp : Compliance thoraco-pulmonaire, PEEP : Pression positive en fin d'expiration, FR : Fréquence respiratoire, V_T : Volume courant, PBW : Poids Idéal Théorique, M. Power : Puissance mécanique élastique définie par $M. Power = V_T \times Pmo \times FR$. La comparaison entre les deux groupes a été effectuée par le test T-Student ou par le test de Mann-Whitney-Wilcoxon selon la distribution de la variable.

D- DISCUSSION

Validation des mesures de pression de plateau

Il existe peu de données sur la mesure des C_{tp} en VSAI. Pourtant l'utilisation d'une occlusion télé-inspiratoire afin de déterminer l'effort inspiratoire P_{mus} ou la compliance thoraco-pulmonaire en présence de ventilation spontanée n'est pas nouvelle. Foti et al. comparent ainsi en 1997 un index de pression musculaire dérivé de la P_{aw} lors d'une occlusion télé-inspiratoire avec la P_{mus} mesurée par pression œsophagienne en VSAI. Ils obtiennent une bonne corrélation par régression linéaire, $R^2 = 0.86$ (81). En 2001, Younes et al comparent l'élastance en ventilation assistée proportionnelle (PAV : *Proportional Assist Ventilation*), avec une corrélation également satisfaisante $R^2 = 0.85$. Il est à noter que dans ces deux études les patients n'étaient majoritairement pas à la phase initiale du passage en VSAI. Plus récemment, Bertoni et al. montrent que la dépression mesurée lors d'une occlusion télé-expiratoire est corrélée à la P_{mus} (82). Enfin, Bellani et al. rappellent en 2018 la possibilité de mesurer les pressions de plateau en VSAI par la réalisation d'une pause télé-inspiratoire (33). Ils publient par la suite en novembre 2019 les résultats d'une étude cas-témoin analysant les pressions motrices selon la survie ou le décès au cours du séjour (34). Dans cette étude, les C_{tp} mesurées en VAC et VSAI pour un même patient sont comparées, la corrélation est forte, $R^2 = 0.79$.

Dans notre étude, la corrélation des C_{tp} en VSAI et VAC était moins bonne que dans les études précédemment citées. Remarquons cependant que plusieurs facteurs contribuent à une variation intrinsèque des C_{tp} en VAC et VSAI. En effet, nous avons constaté que le passage de la VAC à la VSAI s'accompagne fréquemment de modifications des paramètres ventilatoires, paramètres que l'on sait corrélés à la C_{tp} :

- Une diminution de la PEEP : cela peut faire varier la C_{tp} de deux manières. Celle-ci peut diminuer si la réduction de PEEP entraîne un dérecrutement important. Ou alors celle-ci peut augmenter s'il existait une hyperinflation (83). Dans notre étude, la PEEP était significativement plus basse en VSAI avec 8 ± 2 cmH₂O vs 10 ± 2 cmH₂O en VAC juste avant le passage en VSAI.
- Une augmentation du V_T : le V_T , strictement réglé en VAC, est variable en VSAI, souvent supérieur à l'objectif de 6mL.kg^{-1} PP voire à 8mL.kg^{-1} PP (84). Cela était également le cas dans notre étude, avec un V_T à $7,9$ ($7,0$; $9,2$) mL.kg^{-1} en VSAI comparé à un V_T à $6,4$ ($5,9$; $7,0$) mL.kg^{-1} en VAC. Le V_T peut influencer la C_{tp} , (85).

- La ventilation spontanée peut améliorer le recrutement, notamment des zones dépendantes pulmonaires postérieures (86,87), bien que ce dernier point soit débattu (88,89).

La dépendance de C_{tp} à ces paramètres est liée à la sortie de la zone de linéarité du modèle du poumon monocompartimental. En considérant ces éléments, on prédit une augmentation globale des C_{tp} lors du passage de la VAC à la VSAI, bénéfique qui serait moindre dans les situations où le poumon est déjà ouvert, i.e. lorsque les compliances sont déjà élevées en VAC. Ces considérations sont cohérentes avec les coefficients déterminés par la régression linéaire sur notre cohorte :

$$C_{tpVSAI} \approx 0,64. C_{tpVVC} + 15 \text{ mL/cmH2O}$$

L'étude de Bellani et al. (34) est très semblable par sa méthodologie à la nôtre. Nos coefficients de régression linéaire sont comparables à ceux retrouvés par Bellani et al. : $C_{tpVSAI} \approx 0,75. C_{tpVSAI} + 15 \text{ mL/cmH2O}$.

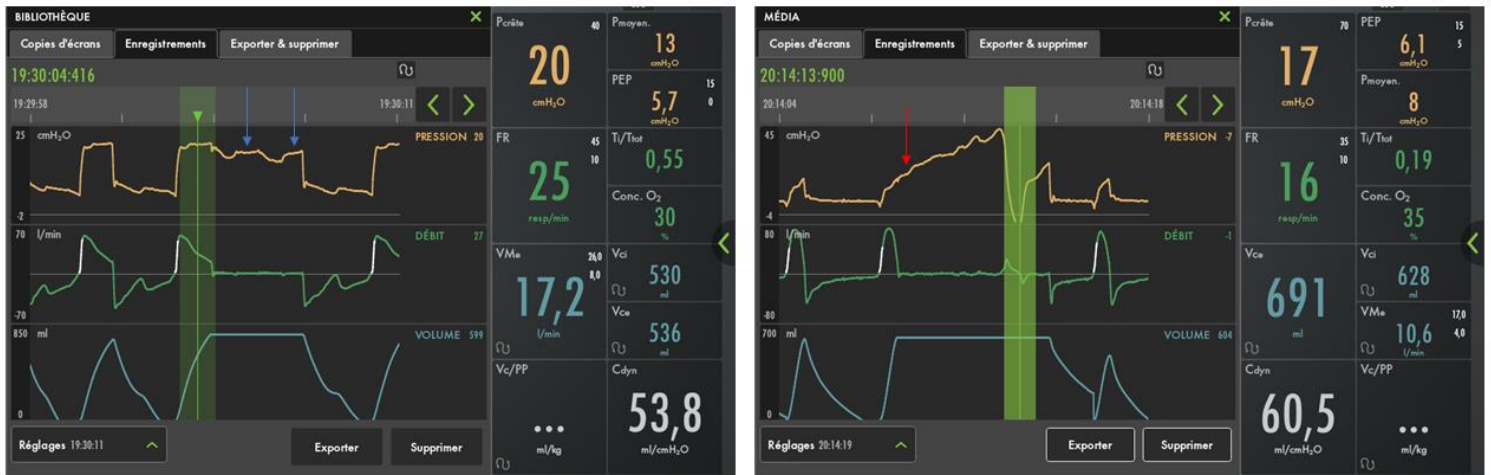
La méthode de validation de la C_{tp} par tracé de la courbe de P_{mus} calculée selon l'équation (6'') et montrée dans la Figure 10, est théoriquement une méthode plus robuste de ce point de vue car les variations de pression et de volume à paramètres ventilatoires fixés restent dans la zone de linéarité de l'équation du mouvement lors d'un cycle respiratoire. Ainsi, dès lors que l'on a identifié une période où l'activité musculaire respiratoire est nulle (activité musculaire diaphragmatique mais également des muscles accessoires, inspiratoires et expiratoires), une mesure correcte de la compliance implique une P_{mus} calculée également nulle. Pour des raisons logistiques, pour la grande majorité des patients, nous n'avons pas pu utiliser cette méthode de validation de la C_{tp} (nécessité d'un enregistrement numérisé des courbes de pressions, volumes, et débits).

Il existe très probablement des erreurs de mesure qui ont également contribué à la moins bonne corrélation de la C_{tp} dans notre étude par rapport aux corrélations retrouvées dans les études antérieures qui utilisent la même technique d'occlusion (34,81,82,90). Plusieurs facteurs expliquent ces erreurs :

- Contrairement aux études de Foti ou de Younes, nos patients étaient à la phase précoce du passage en VSAI. Beaucoup étaient tachypnéiques (FR : 26 cycle/min, IQR [18 ; 31]), avec un temps de plateau exploitable court et certains présentaient une expiration active, de grandes variations inter-cycles des volumes courants et/ou des asynchronies patient-ventilateur, Figure 15.

- Notre équipe était notablement moins expérimentée que celle de Bellani et al. pour la mesure des P_{plat} en VSAI, nous ne réalisons pas de mesures systématisées de ces pressions avant l'initiation de l'étude.

Figure 15 : Deux exemples de situation avec mesures difficiles de pression de plateau



A gauche : patient polypnéique avec probable efforts inspiratoires non récompensés, présentant des inspirations répétées et précoces pendant la phase inspiratoire. On pense repérer les plateaux entre les efforts inspiratoires (flèches bleues)
 A droite : patient présentant une expiration active, que l'on repère par le temps bien trop long jusqu'à l'obtention d'un pseudo-plateau, avant un effort inspiratoire pendant l'occlusion. La pression de plateau se situe probablement à la première inflexion de la courbe de pression (flèche rouge)

Tous ces facteurs ont pu contribuer à des erreurs de mesures plus importantes dans notre étude, malgré l'application des critères de qualités lors de la mesure des Plat. Elles reflètent, en contrepartie, l'application clinique au quotidien et au lit du malade de cette technique au sein d'une équipe non-experte dans le domaine.

Etude de la mécanique ventilatoire et du pronostic

Dans cette étude de cohorte prospective comprenant les patients en début de sevrage ventilatoire à la suite d'un SDRA sévère à modéré, contrairement aux résultats retrouvés par Bellani et al. (34), il n'a pas été mis en évidence un nombre de jours sans ventilation à J28 significativement plus élevé chez les patients avec une $P_{mto} \geq 14$ cmH₂O en VSAI comparativement aux patients avec $P_{mto} < 14$ cmH₂O. Il n'y a pas non plus de différence significative quant au délai jusqu'au premier test de 7/0 réussi, à la proportion de patient ayant dû être repassé en VAC avant J3, ou encore sur la mortalité.

En revanche nous avons trouvé que la $P_{plat} < 21$ cmH₂O était associée à une durée de ventilation en VSAI jusqu'au premier test de sevrabilité en VSAI 7/0 plus courte.

Les patients ne nécessitant pas de remise en VAC dans les 72h suivant le passage en VSAI avaient également une P_{plat} plus basse.

PRESSION MOTRICE ET PRONOSTIC

Puissance de l'étude

La limitation la plus évidente à notre étude est le faible nombre de patient, limitant la puissance. Lors de la conception de cette étude, il n'y avait pas à notre connaissance de littérature reliant la mortalité à une exposition éventuelle à une P_{mo} plus élevée lors du sevrage ventilatoire. Notre étude avait donc été dimensionnée selon les possibilités de recrutement du centre. Dans leur étude cas-témoins publiée après l'initiation de notre étude, portant sur 154 patients, Bellani et al. retrouvaient une différence significative de la P_{mo} chez les patients décédés, comparativement aux survivants (34). Cependant, cette différence, quoique statistiquement significative, était cliniquement faible : P_{mo} 11 cmH₂O, IQR [9 ; 14] vs P_{mo} 10 cmH₂O, IQR [8 ; 11], laissant supposer que le risque relatif lié à une P_{mo} élevée, s'il existe, est faible et nécessite un nombre de patients important pour être mise en évidence.

Dans notre étude, les P_{mo} n'étaient pas statistiquement plus élevées chez les patients décédés par rapport aux survivants (Tableau 8). La validité de cette comparaison est limitée par le faible nombre de décès dans notre cohorte.

Les critères d'inclusion étaient sensiblement différents dans notre étude par rapport à celle de Bellani et al. : nous avons inclus tous les patients en sortie de SDRA et en phase de sevrage, sans exclure les patients ayant reçu moins de trois jours de ventilation en VSAI. Du fait de cette différence, nos patients sont potentiellement moins graves. Ceci ne semble pas être le cas sur les données de l'IGS2 (55 +/-18 dans notre étude vs 44 +/- 14). La mortalité est certes moindre dans notre étude (9% vs 22%), mais 8 patients étaient toujours hospitalisés en réanimation à J28 et 5 étaient toujours intubés impliquant une mortalité réelle finale entre 9 et 27%.

Cette mortalité est moindre par rapport à ce qui est communément décrit : dans l'étude LUNG SAFE (19), large cohorte regroupant plus de 3000 patients ayant développé un SDRA sur 459 centres dans 50 pays en 2014, la mortalité étaient de 38% chez les patients ayant développés un SDRA modéré à sévère. Dans notre cohorte, 10 patients remplissant les critères de SDRA étaient décédés avant l'inclusion. Par cette étude, nous estimons donc la mortalité des patients en SDRA modéré à sévère

dans notre centre entre 26 et 41% selon l'évolution des patients toujours hospitalisés en réanimation à J28.

Quelle cause à la différence de P_{mo} ?

La durée de VAC avant inclusion était comparable dans les deux groupes, de même que les compliances. La différence de P_{mo} entre les deux groupes est donc liée à une différence des volumes courants. Cette différence de V_T est liée soit à une commande respiratoire plus importante dans le groupe $P_{mo} \geq 14$ cmH₂O, soit à une AI plus importante dans ce groupe, soit à une combinaison de ces deux facteurs. L'index de pression musculaire, PMI, défini par $PMI = P_{plat} - (AI + PEEP)$ est une appréciation simple et efficace (quoique théoriquement imparfaite car ne prenant pas en compte la perte de charge liée à la résistance des voies aériennes), de la P_{mus} (81). La PMI ne différait pas entre les deux groupes. A l'inverse, l'AI était plus élevée dans le groupe $P_{mo} \geq 14$. La différence de P_{mo} est donc probablement liée à une différence de réglage de l'AI plus qu'à une différence de P_{mus} . Il est donc légitime de penser qu'il n'y a pas plus d'effet de réhabilitation dans le groupe $P_{mo} \geq 14$ cmH₂O ou de « protection » par dysfonction diaphragmatique dans le groupe $P_{mo} < 14$ cmH₂O. En revanche, le réglage plus élevé de l'AI peut être le reflet de la nécessité d'une ventilation minute plus importante afin d'éviter une acidose et/ou hypercapnie.

PRESSION DE PLATEAU ET PRONOSTIC

Dans notre étude, bien que nous nous sommes intéressés à la P_{mo} en première intention, ce sont les P_{plat} que nous mesurons, la P_{mo} était une mesure calculée. Le groupe $P_{plat} < 21$ cmH₂O avait un délai plus court jusqu'à la première épreuve de 7/0 réussie, nécessitait moins souvent une ventilation en VAC dans les trois premiers jours (Tableau 6). En revanche, malgré une épreuve de sevrabilité réussie, le délai jusqu'à une extubation sans réintubation n'était pas plus court, et le nombre de jours sans ventilation invasive n'était pas augmenté.

La P_{mo} est calculée à partir de la P_{plat} suivant la formule $P_{mo} = P_{plat} - PEEP_{tot}$. Si la population avec une P_{mo} élevée est différente de celle avec une P_{plat} élevée, cela s'explique donc par la $PEEP_{tot}$. La première possibilité est qu'il existe une différence de PEEP extrinsèque entre les groupes $P_{plat} < 21$ cmH₂O et $P_{plat} \geq 21$ cmH₂O. Ceci est le cas, puisqu'il existe une différence statistiquement significative du niveau de PEEP extrinsèque entre ces deux groupes. La deuxième possibilité est qu'il existe une proportion importante des patients présentant une auto-PEEP, faisant surestimer la P_{mo} et les incluant,

à tort dans groupe P_{mo} élevée. En effet l'auto-PEEP est prise en compte dans la P_{plat} mais pas dans la P_{mo} car il n'y a pas été possible de mesurer l'auto-PEEP en VSAI. Cela nécessiterait une mesure de la pression œsophagienne. C'est pour cette raison que nous avons exclu les patients à risque de présenter une auto-PEEP. Malheureusement, nous n'avons pas non plus recueilli les résistances des voies aériennes de manière systématique.

Les patients du groupe $P_{plat} \geq 21$ cmH₂O ont donc bénéficié d'une PEEP_{ext} plus importante. L'IMC est plus élevé à la limite de la significativité statistique dans cette population. Ce profil de patient nécessite des niveaux de PEEP plus importants afin de maintenir une CRF acceptable et cela a pu refréner le clinicien à pratiquer une épreuve de sevrabilité sans PEEP par crainte d'un dérecrutement alvéolaire. La PEEP était d'ailleurs également plus importante dans ce groupe en VAC. Le surpoids peut également être à l'origine d'une élévation des P_{plat} sans élévation des pressions transpulmonaire, et donc avec une moindre conséquence sur le pronostic respiratoire (91,92).

Notons que l'inhomogénéité des deux groupes quant à l'IMC et la PEEP n'était pas associé au taux de la CoViD-19 au sein des deux groupes.

CAUSALITE OU ASSOCIATION ?

Bien que statistiquement non significatif, le pronostic des patients a tendance à être meilleur dans le groupe $P_{mo} < 14$ cmH₂O : le VFD est plus long, le délai de 7/0 plus court, il y a moins d'échecs de passage en VSAI (Tableau 3). Cette constance est également retrouvée lors de la comparaison des groupes $P_{plat} > 21$ cmH₂O et $P_{plat} \leq 21$ cmH₂O (Tableau 6). On peut alors se demander si nous n'assistons pas à des résultats en faveur d'un caractère protecteur des pressions basses (P_{mo} ou P_{plat}), dont les résultats sont statistiquement non significatifs du fait d'un manque de puissance.

Pourtant, même en supposant vraie la tendance à un pronostic plus favorable chez les patients avec des P_{mo} (ou des P_{plat}) plus basses, il n'est pas possible de faire un lien de causalité entre ces pressions et le pronostic. En effet, les caractéristiques des patients entre les deux groupes (Tableau 1) montrent également des différences statistiquement non significatives mais quasi-constamment en faveur d'une gravité plus importantes des patients du groupe $P_{mo} > 14$ cmH₂O en VSAI : IGS2 plus élevé, durée de VAC plus long avant inclusion, V_T plus élevée en VAC, P_{mo} plus élevée en VAC, P/F à l'inclusion plus faible. L'étude de Bellani et al (34) retrouve en analyse multivariée une association de la mortalité avec la P_{mo} . Malheureusement, nous ne disposons pas des caractéristiques ventilatoires de ces patients en VAC le dernier jour avant le passage en VSAI mais seulement des caractéristiques ventilatoires à J1 de

la ventilation mécanique. Il est possible que les patients les plus graves au moment du passage en VSAI soient les patients avec une $P_{mo} \geq 14$ cmH₂O et qu'ils aient par conséquent un pronostic moins favorable.

En faveur de cette hypothèse, on trouve dans l'analyse des caractéristiques de patients décédés (Tableau 8), une fréquence respiratoire, ventilation minute et puissance mécanique supérieure par rapport aux patients survivants. La nécessité d'une ventilation plus importante en VAC pour maintenir un pH et une PCO₂ correctes témoignent de troubles importants des rapports ventilation perfusion, d'un métabolisme plus important ou d'une cause métabolique d'acidose. Tous sont de mauvais pronostic en réanimation (93,94).

IMPACT DE LA COVID-19

La pandémie liée à SARS-Cov-2 a débuté pendant la phase d'inclusion de l'étude. 18 des 19 derniers patients inclus avaient présenté un SDRA lié à la CoViD-19. La corrélation de nombreuses variables telles que la durée de VAC avant inclusion, le poids, la durée de curares, etc. avec le numéro d'inclusion peuvent être le témoin de l'impact de ces malades dans les statistiques. L'expérience clinique et les publications récentes ont en effet mis en évidence de nombreuses spécificités liées au SDRA causé par le SARS-Cov-2 (95) telles que l'agitation au réveil, l'hyperventilation sur assistance faisant nécessiter le maintien des sédations. Notons cependant que le taux de patients ayant présenté un SDRA associé à la CoViD-19 n'était pas statistiquement différent dans les groupes $P_{mo} < 14$ cmH₂O et $P_{mo} \geq 14$ cmH₂O tout comme dans les groupes $P_{plat} < 21$ cmH₂O et $P_{plat} \geq 21$ cmH₂O (Tableau 1, Tableau 5).

PERSPECTIVES

Lors de la mise en VSAI après un épisode de SDRA modéré à sévère, il était fréquemment retrouvé des $P_{mo} > 14$ cmH₂O ou des $P_{plat} > 21$ cmH₂O. Bien qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative quant au pronostic de ces patients, le clinicien doit rester vigilant dans cette situation compte tenu du concept physiologique et des données cliniques naissantes sur les P-SILI (12,15,34).

La mesure de la P_{plat} en VSAI est un élément important de l'évaluation clinique du patient en ventilation spontanée. Elle permet d'une part la mesure de la C_{tp} et de la P_{mo} . Elle permet également l'estimation de la P_{mus} et l'analyse de l'interaction patient-respirateur.

Cependant une P_{mo} élevée ne devra probablement pas être traitée systématiquement par une sédation intense et un retour en VAC. Il y a un bénéfice apporté par la VSAI qui pourrait annuler l'effet négatif liée à la P_{mo} trop élevée. En effet, l'utilisation précoce de ce mode ventilatoire permet de réduire la dysfonction diaphragmatique liée à la VAC et d'initier la réhabilitation diaphragmatique (9–11,66,96). Elle permet également d'arrêter précocement les sédations et de débiter la réhabilitation active (97–101). La durée de ventilation contrôlée avant l'initiation de la VSAI était d'ailleurs significativement augmentée chez les patients non extubés à J7 et le nombre de jours sans ventilation à J28 était également corrélé avec ce délai, pouvant témoigner d'un sevrage plus long chez les patients les plus graves ayant nécessité d'une VAC plus longue et/ou d'une dysfonction diaphragmatique plus importante chez ces patients qui ont été ventilés plus longtemps.

Même avec une $P_{mo} \geq 14$ cmH₂O en VSAI, le bénéfice apporté par la prévention de la dysfonction diaphragmatique pourrait donc compenser les lésions engendrées par les P-SILI. A l'inverse, un patient avec une dysfonction diaphragmatique profonde pourrait se voir « protéger » des P-SILI par une incapacité de son diaphragme à se contracter et donc à générer de la P_{mus} en plus de l'AI réglée.

L'analyse de la P_{mo} en VSAI pourrait permettre un sevrage respiratoire plus personnalisé :

- Adaptation du niveau d'assistance selon la P_{mus} d'une manière similaire à ce qui peut être fait en NAVA (102)
- Adaptation du trigger expiratoire en fonction du délai entre la P_{mus} maximum et le début de l'expiration.
- Réintroduction de sédations en cas de commande respiratoire excessive définie par une alcalose respiratoire associée à une élévation des P_{mo} . Benzodiazépines et morphiniques sont utilisés dans ce but au cours de la ventilation des patients sous ECMO (103). La faisabilité d'une stratégie similaire induite aux curares a également été évaluée, avec des résultats prometteurs (104).
- Utilisation de l'APRV afin de limiter la surdistension alvéolaire tout en prévenant l'atrophie diaphragmatique en cas d'acidose respiratoire avec élévation des P_{mo} reflet d'un volume pulmonaire ventilé insuffisant.
- Poursuite du sevrage en cas d'acidose respiratoire avec P_{mo} élevées témoin d'une diminution séquentielle post SDRA de la C_{tp} .

E- CONCLUSION

L'occlusion télé-inspiratoire est une méthode simple et raisonnablement précise pour estimer les pressions et les compliances en VSAI. Chez les patients en sortie de SDRA initiant le sevrage ventilatoire, $P_{mo} \geq 14$ cmH₂O n'était pas associée à un nombre de jours sans ventilation plus faible à J28. Cependant, les différences absolues et les risques relatifs étaient constamment en faveur d'un pronostic plus favorable dans le groupe $P_{mo} < 14$ cmH₂O.

BIBLIOGRAPHIE

1. Nash G, Blennerhassett JB, Pontoppidan H. Pulmonary Lesions Associated with Oxygen Therapy and Artificial Ventilation. *New England Journal of Medicine*. 1967;276:368-74.
2. Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2000;342:1301-1308
3. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2015;372:747-55.
4. Laffey JG, Bellani G, Pham T, Fan E, Madotto F, Bajwa EK, et al. Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: the LUNG SAFE study. *Intensive Care Med*. 2016;42:1865-76.
5. Papazian L, Perrin G, Seghboyan J-M, Guérin C. Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2010;363:1107-1116
6. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(21):2159-68.
7. Boles J-M, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. *European Respiratory Journal*. 2007;29:1033-56.
8. Frutos-Vivar F, Esteban A. Our paper 20 years later: how has withdrawal from mechanical ventilation changed? *Intensive Care Med*. 2014;40:1449-59.
9. Grassi A, Ferlicca D, Lupieri E, Calcinati S, Francesconi S, Sala V, et al. Assisted mechanical ventilation promotes recovery of diaphragmatic thickness in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care*. 2020;24:85.
10. Goligher EC, Fan E, Herridge MS, Murray A, Vorona S, Brace D, et al. Evolution of Diaphragm Thickness during Mechanical Ventilation. Impact of Inspiratory Effort. *Am J Respir Crit Care Med*. 13 juill 2015;192(9):1080-8.
11. Vassilakopoulos T, Petrof BJ. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:336-41.
12. Carteaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, Razazi K, Abid S, Thille AW, et al. Failure of Noninvasive Ventilation for De Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure: Role of Tidal Volume. *Crit Care Med*. 2016;44:282-90.
13. Brochard L. Ventilation-induced lung injury exists in spontaneously breathing patients with acute respiratory failure: Yes. *Intensive Care Medicine*. 2017;43:250-2.
14. Xia J, Sun B, He H, Zhang H, Wang C, Zhan Q. Effect of spontaneous breathing on ventilator-induced lung injury in mechanically ventilated healthy rabbits: a randomized, controlled, experimental study. *Crit Care*. 2011;15:R244.

15. Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, Mashimo T, Fujino Y. Spontaneous breathing during lung-protective ventilation in an experimental acute lung injury model: high transpulmonary pressure associated with strong spontaneous breathing effort may worsen lung injury. *Crit Care Med.* 2012;40:1578-85.
16. Bellani G, Grasselli G, Teggie-Droghi M, Mauri T, Coppadoro A, Brochard L, et al. Do spontaneous and mechanical breathing have similar effects on average transpulmonary and alveolar pressure? A clinical crossover study. *Crit Care.* 2016;20:142
17. Li H-L, Chen L, Brochard L. Protecting lungs during spontaneous breathing: what can we do? *J Thorac Dis.* 2017;9:2777-81.
18. de Prost N, Pham T, Carteaux G, Mekontso Dessap A, Brun-Buisson C, Fan E, et al. Etiologies, diagnostic work-up and outcomes of acute respiratory distress syndrome with no common risk factor: a prospective multicenter study. *Ann Intensive Care.* 2017;7:69.
19. 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; 315:788-800.
20. Laffey JG, Madotto F, Bellani G, Pham T, Fan E, Brochard L, et al. Geo-economic variations in epidemiology, patterns of care, and outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome: insights from the LUNG SAFE prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2017; 5:627-38.
21. Fan E, Zakhary B, Amaral A, McCannon J, Girard TD, Morris PE, et al. Liberation from Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults. An Official ATS/ACCP Clinical Practice Guideline. *Annals ATS.* 2016;14:441-3.
22. Schmidt GA, Girard TD, Kress JP, Morris PE, Ouellette DR, Alhazzani W, et al. Official Executive Summary of an American Thoracic Society/American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline: Liberation from Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;195:115-9.
23. Ouellette DR, Patel S, Girard TD, Morris PE, Schmidt GA, Truwit JD, et al. Liberation From Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults: An Official American College of Chest Physicians/American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Inspiratory Pressure Augmentation During Spontaneous Breathing Trials, Protocols Minimizing Sedation, and Noninvasive Ventilation Immediately After Extubation. *CHEST.* 2017;151:166-80.
24. MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW, Epstein SK, Fink JB, Heffner JE, et al. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. *Chest.* 2001;120:375S-95S.
25. Béduneau G, Pham T, Schortgen F, Piquilloud L, Zogheib E, Jonas M, et al. Epidemiology of Weaning Outcome according to a New Definition. The WIND Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:772-83.
26. Levitzky M. *Pulmonary Physiology, Ninth Edition.* 9 edition. McGraw-Hill Education / Medical; 2018. 320 p. 8

27. Rohrer F. Der Strömungswiderstand in den menschlichen Atemwegen und der Einfluss der unregelmässigen Verzweigung des Bronchialsystems auf den Atmungsverlauf in verschiedenen Lungenbezirken. *Pflüger's Arch.* 1915;162:225-99.
28. Otis AB, Fenn WO, Rahn H. *Mechanics of Breathing in Man.* *Journal of Applied Physiology.* 1950;2:592-607.
29. Otis AB, McKerrow CB, Bartlett RA, Mead J, McIlroy MB, Selverstone NJ, et al. Mechanical Factors in Distribution of Pulmonary Ventilation. *Journal of Applied Physiology.* 1956;8:427-43.
30. Bellani G, Mauri T, Coppadoro A, Grasselli G, Patroniti N, Spadaro S, et al. Estimation of patient's inspiratory effort from the electrical activity of the diaphragm. *Crit Care Med.* 2013;41:1483-91.
31. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:1253-63.
32. Al-Rawas N, Banner MJ, Euliano NR, Tams CG, Brown J, Martin AD, et al. Expiratory time constant for determinations of plateau pressure, respiratory system compliance, and total resistance. *Crit Care.* 2013;17:R23.
33. Bellani G, Grassi A, Sosio S, Foti G. Plateau and driving pressure in the presence of spontaneous breathing. *Intensive Care Medicine.* 2019;45:97-98
34. Bellani G, Grassi A, Sosio S, Gatti S, Kavanagh BP, Pesenti A, et al. Driving Pressure Is Associated with Outcome during Assisted Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Anesthesiology.* 2019;131:594-604.
35. Feldman JL, Mitchell GS, Nattie EE. Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity. *Annu Rev Neurosci.* 2003;26:239-66.
36. Richerson GB. Serotonergic neurons as carbon dioxide sensors that maintain pH homeostasis. *Nature Reviews Neuroscience.* 2004;5:449-61.
37. Smith JC, Ellenberger HH, Ballanyi K, Richter DW, Feldman JL. Pre-Bötzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science.* 1991;254:726-9.
38. Sheikhabaei S, Turovsky EA, Hosford PS, Hadjihambi A, Theparambil SM, Liu B, et al. Astrocytes modulate brainstem respiratory rhythm-generating circuits and determine exercise capacity. *Nature Communications.* 2018;9:370.
39. Del Negro CA, Funk GD, Feldman JL. Breathing matters. *Nat Rev Neurosci.* 2018;19:351-67.
40. Caruana-Montaldo B, Gleeson K, Zwillich CW. The control of breathing in clinical practice. *Chest.* 2000;117:205-25.
41. Morin-Surun MP, Boudinot E, Gacel G, Champagnat J, Roques BP, Denavit-Saubie M. Different effects of mu and delta opiate agonists on respiration. *Eur J Pharmacol.* 1984;98:235-40.
42. Morel DR, Forster A, Bachmann M, Suter PM. Effect of intravenous midazolam on breathing pattern and chest wall mechanics in human. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1984;57:1104-10.

43. Molliex S, Dureuil B, Montravers P, Desmots JM. Effects of midazolam on respiratory muscles in humans. *Anesth Analg*. 1993;77:592-7.
44. Zimmer MB, Nantwi K, Goshgarian HG. Effect of Spinal Cord Injury on the Respiratory System: Basic Research and Current Clinical Treatment Options. *J Spinal Cord Med*. 2007;30:319-30.
45. Schmidt M, Kindler F, Gottfried SB, Raux M, Hug F, Similowski T, et al. Dyspnea and surface inspiratory electromyograms in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. 2013;39:1368-76.
46. Yan S, Kayser B. Differential inspiratory muscle pressure contributions to breathing during dynamic hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:497-503.
47. Agostoni E, Sant'ambrogio G, Del Portillo Carrasco H. Electromyography of the diaphragm in man and transdiaphragmatic pressure. *J Appl Physiol*. 1960;15:1093-7.
48. Luo YM, Moxham J, Polkey MI. Diaphragm electromyography using an oesophageal catheter: current concepts. *Clin Sci (Lond)*. 2008;115:233-44.
49. Barwing J, Ambold M, Linden N, Quintel M, Moerer O. Evaluation of the catheter positioning for neurally adjusted ventilatory assist. *Intensive Care Med*. 2009;35:1809-14.
50. Schweitzer TW, Fitzgerald JW, Bowden JA, Lynne-Davies P. Spectral analysis of human inspiratory diaphragmatic electromyograms. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. janv 1979;46:152-65.
51. Bartolo A, Dzwonczyk RR, Roberts O, Goldman E. Description and validation of a technique for the removal of ECG contamination from diaphragmatic EMG signal. *Med Biol Eng Comput*. 1996;34:76-81.
52. Beck J, Sinderby C, Weinberg J, Grassino A. Effects of muscle-to-electrode distance on the human diaphragm electromyogram. *Journal of Applied Physiology*. 1995;79:975-85.
53. Sinderby CA, Beck JC, Lindström LH, Grassino AE. Enhancement of signal quality in esophageal recordings of diaphragm EMG. *Journal of Applied Physiology*. 1997;82:1370-7.
54. Sinderby C, Beck J, Spahija J, Weinberg J, Grassino A. Voluntary activation of the human diaphragm in health and disease. *J Appl Physiol*. 1998;85:2146-58.
55. Beck J, Sinderby C, Lindström L, Grassino A. Effects of lung volume on diaphragm EMG signal strength during voluntary contractions. *J Appl Physiol*. 1998;85:1123-34.
56. Gordon AM, Huxley AF, Julian FJ. The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres. *J Physiol*. 1966;184:170-92.
57. Sequeira V, van der Velden J. Historical perspective on heart function: the Frank–Starling Law. *Biophys Rev*. 2015;7:421-47.
58. Beck J, Gottfried SB, Navalesi P, Skrobik Y, Comtois N, Rossini M, et al. Electrical activity of the diaphragm during pressure support ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:419-24.
59. Mancebo J. Weaning from mechanical ventilation. *European Respiratory Journal*. 1996;9:1923-31.

60. Blackwood B, Burns KEA, Cardwell CR, O'Halloran P. Protocolized versus non-protocolized weaning for reducing the duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(11):CD006904.
61. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA.* 2002;287:345-55.
62. Nelson JE, Cox CE, Hope AA, Carson SS. Chronic critical illness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:446-54.
63. Perren A, Brochard L. Managing the apparent and hidden difficulties of weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2013;39:1885-95.
64. Dres M, Demoule A. Diaphragm dysfunction during weaning from mechanical ventilation: an underestimated phenomenon with clinical implications. *Crit Care* 2018;22:73
65. Jaber S, Jung B, Matecki S, Petrof BJ. Clinical review: Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction - human studies confirm animal model findings! *Crit Care.* 2011;15:206.
66. Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P, et al. Rapid Disuse Atrophy of Diaphragm Fibers in Mechanically Ventilated Humans. *New England Journal of Medicine.* 2008;358:1327-35.
67. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-Induced Lung Injury. *New England Journal of Medicine.* 28 2013;369:2126-36.
68. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche J-D, Combes A, Dreyfuss D, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 2019;9:69
69. Rozé H, Marie Richard JC, Mercat A, Brochard L. Recording of Possible Diaphragm Fatigue under Neurally Adjusted Ventilatory Assist. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:1213-4.
70. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, Burke HL, Smith AC, Kelly PT, et al. Effect on the Duration of Mechanical Ventilation of Identifying Patients Capable of Breathing Spontaneously. *New England Journal of Medicine.* 1996;335:1864-9.
71. Lellouche F, Mancebo J, Jolliet P, Roeseler J, Schortgen F, Dojat M, et al. A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:894-900.
72. Vaghegghini G, Mazzoleni S, Vlad Panait E, Navalesi P, Ambrosino N. Physiologic response to various levels of pressure support and NAVA in prolonged weaning. *Respiratory Medicine.* 2013;107:1748-54.
73. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354:2564-75.
74. Goligher EC, Brochard LJ, Reid WD, Fan E, Saarela O, Slutsky AS, et al. Diaphragmatic myotrauma: a mediator of prolonged ventilation and poor patient outcomes in acute respiratory failure. *Lancet Respir Med.* 2019;7:90-8.

75. Gattinoni L. Ventilation-induced lung injury exists in spontaneously breathing patients with acute respiratory failure: We are not sure. *Intensive Care Medicine*. 2017;43:256-8.
76. Vaporidi K, Xirouchaki N, Georgopoulos D. Should We Care about Driving Pressure during Assisted Mechanical Ventilation? *Journal of Intensive and Critical Care* 3:2
77. Hess DR, MacIntyre NR. Ventilator Discontinuation: Why Are We Still Weaning? *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:392-4.
78. Hubmayr RD, Kallet RH. Understanding Pulmonary Stress-Strain Relationships in Severe ARDS and Its Implications for Designing a Safer Approach to Setting the Ventilator. *Respir Care*. 2018;63:219-26.
79. Beloncle F, Piquilloud L, Rittayamai N, Sinderby C, Rozé H, Brochard L. A diaphragmatic electrical activity-based optimization strategy during pressure support ventilation improves synchronization but does not impact work of breathing. *Crit Care* 2017;21:21
80. ARDS Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307:2526-33.
81. Foti G, Cereda M, Banfi G, Pelosi P, Fumagalli R, Pesenti A. End-inspiratory airway occlusion: a method to assess the pressure developed by inspiratory muscles in patients with acute lung injury undergoing pressure support. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1210-6.
82. Bertoni M, Talias I, Urner M, Long M, Del Sorbo L, Fan E, et al. A novel non-invasive method to detect excessively high respiratory effort and dynamic transpulmonary driving pressure during mechanical ventilation. *Critical Care*. 2019;23:346.
83. Su P-L, Lin W-C, Ko Y-F, Su P-F, Chen C-W. Positive end-expiratory pressure selection based on best respiratory system compliance or collapse/hyperdistension curves in patients with acute respiratory distress syndrome: lack of correlation with alveolar recruitment. *Intensive Care Med*. 2018;44:389-91.
84. Perinel-Ragey S, Baboi L, Guérin C. Variability of Tidal Volume in Patient-Triggered Mechanical Ventilation in ARDS. *Respiratory Care*. 2017;62:1437-46.
85. McKown AC, Semler MW, Rice TW. Best PEEP trials are dependent on tidal volume. *Crit Care*. 2018;22:115.
86. Putensen C, Hering R, Wrigge H. Controlled versus assisted mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care*. 2002;8:51-7.
87. Neumann P, Wrigge H, Zinserling J, Hinz J, Maripuu E, Andersson LG, et al. Spontaneous breathing affects the spatial ventilation and perfusion distribution during mechanical ventilatory support. *Crit Care Med*. 2005;33:1090-5.
88. Pinto Da Costa N, Di Marco F, Lyazidi A, Carreaux G, Sarni M, Brochard L. Effect of pressure support on end-expiratory lung volume and lung diffusion for carbon monoxide. *Crit Care Med*. 2011;39:2283-9.
89. Güldner A, Braune A, Carvalho N, Beda A, Zeidler S, Wiedemann B, et al. Higher levels of spontaneous breathing induce lung recruitment and reduce global stress/strain in experimental lung injury. *Anesthesiology*. 2014;120:673-82.

90. Younes M, Webster K, Kun J, Roberts D, Masiowski B. A method for measuring passive elastance during proportional assist ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:50-60.
91. Bein T. Driving pressure in obese ventilated patients: another brick in the (chest) wall. *Intensive Care Med.* 2018;44:1349-51.
92. De Jong A, Cossic J, Verzilli D, Monet C, Carr J, Conseil M, et al. Impact of the driving pressure on mortality in obese and non-obese ARDS patients: a retrospective study of 362 cases. *Intensive Care Med.* 2018;44:1106-14.
93. Wu C, Wang X, Yu W, Tian F, Liu S, Li P, et al. Hypermetabolism in the Initial Phase of Intensive Care Is Related to a Poor Outcome in Severe Sepsis Patients. *Ann Nutr Metab.* 2015;66:188-95.
94. Kallet RH, Alonso JA, Pittet J-F, Matthay MA. Prognostic Value of the Pulmonary Dead-Space Fraction During the First 6 Days of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Respiratory Care.* 1 2004;49:1008-14.
95. Hanidziar D, Bittner EA. Sedation of Mechanically Ventilated COVID-19 Patients: Challenges and Special Considerations. *Anesth Analg* 2020;10.1213/ANE.0000000000004887.
96. Goligher EC, Dres M, Fan E, Rubenfeld GD, Scales DC, Herridge MS, et al. Mechanical Ventilation-induced Diaphragm Atrophy Strongly Impacts Clinical Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197:204-13.
97. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2018;46:e825-73.
98. Adler J, Malone D. Early mobilization in the intensive care unit: a systematic review. *Cardiopulm Phys Ther J.* 2012;23:5-13.
99. Parker A, Sricharoenchai T, Needham DM. Early Rehabilitation in the Intensive Care Unit: Preventing Physical and Mental Health Impairments. *Curr Phys Med Rehabil Reports.* 2013;1:307-14.
100. Needham DM. Mobilizing patients in the intensive care unit: improving neuromuscular weakness and physical function. *JAMA.* 2008;300:1685-90.
101. Tipping CJ, Harrold M, Holland A, Romero L, Nisbet T, Hodgson CL. The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2017;43:171-83.
102. Rozé H, Lafrikh A, Perrier V, Germain A, Dewitte A, Gomez F, et al. Daily titration of neurally adjusted ventilatory assist using the diaphragm electrical activity. *Intensive Care Med.* 2011;37:1087-94.
103. Rozé H, Richard J-CM, Thumerel M, Ouattara A. Spontaneous breathing (SB) using airway pressure-release ventilation (APRV) in patients under extracorporeal-membrane oxygenation (ECMO) for acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Intensive Care Med.* 2017;43:1919-20.
104. Doorduyn J, Nollet JL, Roesthuis LH, van Hees HWH, Brochard LJ, Sinderby CA, et al. Partial Neuromuscular Blockade during Partial Ventilatory Support in Sedated Patients with High Tidal Volumes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:1033-42.

ANNEXE

ANNEXE	69
ANNEXE 1 : Note d'information patient	70
ANNEXE 2 : Note d'information représentant du patient	75
ANNEXE 3 : Note d'information poursuite de la recherche en situation d'urgence	80
ANNEXE 4 : <i>Case Report Form</i>	84
ANNEXE 5 : Avis du comité de protection des personnes	85
ANNEXE 6 : Figures complémentaires	87

ANNEXE 1 : NOTE D'INFORMATION PATIENT

EVALUATION DE LA RELATION ENTRE PRESSION MOTRICE EN VENTILATION SPONTANEE AVEC AIDE INSPIRATOIRE ET DUREE DE SEVRAGE VENTILATOIRE CHEZ LES PATIENTS DE REANIMATION POST-SDRA

PMVS – CHUBX 2019/xx

Promoteur de la recherche : **CHU de Bordeaux**

Investigateur principal : **Dr Hadrien ROZE**

Madame, Monsieur,

Un investigateur vous propose de participer à une recherche dont le CHU de Bordeaux est le Promoteur. Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à votre investigateur.

Votre participation est entièrement volontaire. Si vous ne désirez pas prendre part à cette recherche, vous continuerez à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

Pourquoi cette recherche ?

Vous avez souffert d'une pathologie respiratoire grave, connue sous le nom de Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe ou SDRA, pour laquelle il a été nécessaire de vous endormir profondément et de vous faire respirer à l'aide d'un respirateur. Les paramètres du respirateur ont été surveillés de très près pour permettre la récupération la plus précoce possible de votre fonction respiratoire.

Votre état respiratoire s'est amélioré, nous permettant d'arrêter les médicaments qui vous maintenaient endormi. Vous allez à présent redevenir acteur de votre respiration, vous inspirerez et le respirateur vous aidera dans cette inspiration. C'est un mode respiratoire appelé Ventilation Spontanée avec Aide Inspiratoire ou VSAI. Il existe de nombreuses possibilités de réglages du respirateur lors de cette phase jusqu'à ce que vous ayez retrouvé une autonomie. La recherche clinique au CHU dans notre unité spécialisée sur le poumon essaye de trouver le meilleur paramétrage pour chaque malade. Nous voulons à travers cette étude observationnelle recueillir les valeurs de certaines pressions enregistrées en continue par le respirateur afin de trouver des données qui pourraient aider à prédire une récupération rapide de votre capacité à respirer sans l'aide du respirateur.

L'hypothèse de la recherche est que des pressions dites motrices faibles en VSAI lorsque que vous commencez à respirer à nouveau, prédit une récupération plus rapide de votre autonomie respiratoire.

Quel est l'objectif de cette recherche ?

L'objectif de cette étude est de recueillir les données de pressions du respirateur au cours de la VSAI, afin de voir si des pressions basses prédisent un arrêt plus précoce du respirateur.

Comment va se dérouler cette recherche ?

Il s'agit d'une étude non interventionnelle. Cela signifie qu'elle ne changera pas la manière dont vous serez pris en charge si vous ne participez pas à l'étude. Dans le cadre de cette recherche, vous serez suivi jusqu'à la sortie du service de réanimation ou pendant 28 jours. 30 patients sont attendus pour participer à la recherche. Il s'agit d'une étude monocentrique, c'est à dire réalisée exclusivement au sein du service d'Anesthésie Réanimation Sud du CHU de Bordeaux.

Qui peut participer ?

Afin de pouvoir participer à cette étude, vous devez :

- Avoir développé un Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu - SDRA - défini comme modéré à sévère selon des critères précis (critères dits de Berlin)
- Etre en cours de sevrage respiratoire avec passage en ventilation active dite VSAI

Vous ne pourrez pas participer à cette étude si :

- Vous avez bénéficié de plus de 15 jours réanimation au début de la phase de sevrage,
- Vous avez bénéficié d'une Oxygénation extra-corporelle (ECMO),
- Vous souffrez d'une Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) confirmée ou suspectée au cours de nos soins,
- Vous êtes mineur,
- Vous êtes enceinte.

Que vous demandera-t-on ?

Après avoir lu ce document d'information, si vous acceptez de participer à cette étude, votre non-opposition à votre participation sera indiquée dans votre dossier médical.

Nous recueillerons de manière quotidienne différentes données de pression du respirateur durant cette phase d'autonomisation de votre respiration. Ce recueil ne nécessite aucun capteur supplémentaire, les données sont enregistrées toutes les secondes par le ventilateur. La rapidité avec laquelle le respirateur peut être débranché du patient sera comparée entre les patients qui ont des pressions faibles et ceux qui ont des pressions élevées.

Il n'y aura pas d'autres contraintes imposées spécifiquement pour cette recherche mais des données seront recueillies dans votre dossier médical à partir des examens cliniques pratiqués de manière courante durant votre hospitalisation : données relatives à la surveillance de votre respirateur, à votre durée d'hospitalisation, aux différents traitements administrés, à votre taille, poids et sexe, aux différents scores de réanimation utilisés par le service.

Quels sont les bénéfices attendus ?

Nous attendons de cette étude qu'elle montre une corrélation entre les pressions du respirateur en VSAI et la rapidité avec laquelle le respirateur peut être arrêté afin d'établir les recommandations de réglages qui minimisent la durée d'utilisation du respirateur.

Quels sont les inconvénients possibles ?

L'étude n'étant pas interventionnelle, il n'y a pas de risque spécifique prévisible lié à la participation à cette étude.

Quels sont vos droits ?

L'investigateur qui vous propose de prendre part à cette recherche, doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Si vous souhaitez vous en retirer à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif, vous continuerez à bénéficier du suivi médical habituel et cela n'affectera en rien votre surveillance future.

Si au cours de la recherche, vous souhaitez ne plus y participer, les données recueillies avant le retrait de votre consentement pourront être conservés et utilisés dans le cadre de la recherche, sauf si vous vous y opposez. Dans ce cas, elles seront détruites.

Dans le cadre de la recherche, un traitement informatique de vos données à caractère personnel va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard des objectifs qui vous ont été présentés.

Le responsable du traitement des données est le CHU de Bordeaux.

L'investigateur de l'étude et les autres personnels autorisés de l'étude recueilleront des informations à votre sujet et après l'obtention de votre consentement. Seules les informations strictement nécessaires à la finalité de la recherche seront recueillies. Ces informations seront relatives à votre santé et à votre participation dans l'étude. Ces informations sont rapportées sur des fichiers propres à l'étude, appelés cahiers d'observation, fournis par le Promoteur.

Le recueil de ces données sera fait à des fins de recherche scientifique et leurs traitements aura pour finalité de répondre aux objectifs de ces recherches.

Ces données seront conservées pendant la durée de l'étude jusqu'au rapport final ou jusqu'à la dernière publication puis archivées pendant une durée conforme à la réglementation.

Afin d'assurer la confidentialité de vos informations à caractère personnel, ni votre nom ni aucune autre information qui permettrait de vous identifier directement ne seront saisis dans le cahier d'observation ou tout autre dossier ou échantillon que l'investigateur de l'étude fournira au Promoteur ou aux représentants autorisés du Promoteur. Vous serez uniquement identifié(e) par un code et vos initiales. Le code est utilisé pour que l'investigateur de l'étude puisse vous identifier si nécessaire. Ces données seront enregistrées sur des serveurs informatiques sécurisés.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles) et au règlement général sur la protection des données (règlement UE 2016/679), vous avez un droit d'accès et de rectification sur vos informations personnelles. Dans certains cas, vous pouvez aussi demander la restriction du traitement de vos informations personnelles, vous opposer à certains types de traitement, demander que vos informations à caractère personnel soient effacées et demander que vos informations personnelles vous soient fournies, ou fournies à un tiers, sous un format numérique (droit de portabilité). Conformément à la loi, certaines données récoltées peuvent ne pas être effacées si cette suppression rend impossible ou compromet gravement la réalisation des objectifs de la recherche. Vous pouvez exercer ces droits en le demandant par écrit auprès de l'investigateur de l'étude qui transmettra la demande au promoteur. Le promoteur répondra à vos demandes conformément à ses obligations légales et réglementaires.

Le Promoteur pourra communiquer des informations personnelles aux agences réglementaires ou à ses partenaires de recherche. Ces personnes, sociétés et agences peuvent être situées en France, dans d'autres pays de l'Espace économique européen (EEE), aux États-Unis et dans d'autres pays à l'extérieur de l'EEE. Il est possible que certains pays hors de l'EEE n'offrent pas le même niveau de protection de la vie privée qu'en France. Dans ce cas, le Promoteur maintiendra toutefois la confidentialité de toutes les informations personnelles qu'il échangera dans les limites de la loi. Le Promoteur adoptera les mesures contractuelles appropriées relatives à la protection et au transfert des données, pour s'assurer que les destinataires pertinents en dehors de l'EEE fournissent un niveau adéquat de protection concernant vos informations personnelles et conformément à la loi.

Vous disposez d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Les autorités compétentes et le Promoteur ou ses représentants autorisés, pourront également avoir besoin d'accéder à vos archives médicales et à votre dossier de l'étude, afin de vérifier la qualité des données recueillies dans le cadre de l'étude.

Vos informations personnelles codées pourront être utilisées pour d'autres recherches scientifiques sur votre maladie ou sur d'autres maladies toujours conformément aux lois et aux règlements applicables.

Pour toute question au sujet du traitement de vos données à caractère personnel ou de vos droits associés à ces données, vous avez la possibilité de contacter le délégué à la protection des données du CHU de Bordeaux (dpo@chu-bordeaux.fr).

Si malgré les mesures mises en place par le Promoteur vous estimez que vos droits ne sont pas respectés, vous pouvez déposer une réclamation auprès de l'autorité de surveillance de la protection des données, la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Conformément à la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes nom du CPP et a fait l'objet d'une information auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

Lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenu(e) informé(e) personnellement des résultats globaux par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles et si vous le souhaitez.

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser toutes les questions que vous désirez. Après un délai de réflexion, si vous acceptez de participer à cette recherche, l'investigateur mentionnera votre non opposition de participation à cette recherche dans votre dossier médical.

Nous vous remercions pour votre attention.

ANNEXE 2 : NOTE D'INFORMATION REPRESENTANT DU PATIENT

EVALUATION DE LA RELATION ENTRE PRESSION MOTRICE ET VENTILATION SPONTANEE AVEC AIDE INSPIRATOIRE ET DUREE DE SEVRAGE VENTILATOIRE CHEZ LES PATIENTS DE REANIMATION POST-SDRA

PMVS – CHUBX 2019/xx

Promoteur de la recherche : **CHU de Bordeaux**

Investigateur principal : **Dr Hadrien ROZE**

Madame, Monsieur,

Un investigateur vous propose la participation de la personne que vous représentez à une recherche clinique dont le CHU de Bordeaux est le promoteur. Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à l'investigateur.

La participation de la personne que vous représentez est entièrement volontaire. Si vous ne désirez pas qu'elle prenne part à cette recherche, elle continuera à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

Pourquoi cette recherche ?

La personne que vous représentez a souffert d'une pathologie respiratoire grave, connue sous le nom de Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe ou SDRA, pour laquelle il a été nécessaire de l'endormir profondément et de la faire respirer à l'aide d'un respirateur. Les paramètres du respirateur ont été surveillés de très près pour permettre la récupération la plus précoce possible de votre fonction respiratoire.

L'état respiratoire de la personne que vous représentez s'est amélioré, nous permettant d'arrêter les médicaments qui la maintenaient endormie. Elle va à présent redevenir acteur de sa respiration, elle inspirera et le respirateur l'aidera dans cette inspiration. C'est un mode respiratoire appelé Ventilation Spontanée avec Aide Inspiratoire ou VSAI. Il existe de nombreuses possibilités de réglages du respirateur lors de cette phase jusqu'à ce qu'elle ait retrouvé une autonomie. La recherche clinique au CHU dans notre unité spécialisée sur le poumon essaye de trouver le meilleur paramétrage pour chaque malade. Nous voulons à travers cette étude observationnelle recueillir les valeurs de certaines pressions enregistrées en continue par le respirateur afin de trouver des données qui pourraient aider à prédire une récupération rapide de la capacité à respirer de la personne que vous représentez sans l'aide du respirateur.

L'hypothèse de la recherche est que des pressions dites motrices faibles en VSAI lorsque qu'elle commence à respirer à nouveau prédit une récupération plus rapide de son autonomie respiratoire.

Quel est l'objectif de cette recherche ?

L'objectif de cette étude est de recueillir les données de pressions du respirateur au cours de la VSAI, afin de voir si des pressions basses prédisent un arrêt plus précoce du respirateur.

Comment va se dérouler cette recherche ?

Il s'agit d'une étude non interventionnelle. Cela signifie qu'elle ne changera pas la manière dont la personne que vous représentez sera prise en charge si elle ne participe pas à l'étude. Dans le cadre de cette recherche, elle sera suivie jusqu'à la sortie du service de réanimation ou pendant 28 jours. 30 patients sont attendus pour participer à la recherche. Il s'agit d'une étude monocentrique, c'est à dire réalisée exclusivement au sein du service d'Anesthésie Réanimation Sud du CHU de Bordeaux.

Qui peut participer ?

Afin de pouvoir participer à cette étude, la personne que vous représentez doit :

- Avoir développé un Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu - SDRA - défini comme modéré à sévère selon des critères précis (critères dits de Berlin)
- Etre en cours de sevrage respiratoire avec passage en ventilation active dite VSAI.

Elle ne pourra pas participer à cette étude si :

- Elle a bénéficié de plus de 15 jours de réanimation au début de la phase de sevrage,
- Elle a bénéficié d'une Oxygénation extra-corporelle (ECMO),
- Elle souffre d'une Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) confirmée ou suspectée au cours de nos soins,
- Elle est mineure,
- Une grossesse est en cours.

Que lui demandera-t-on ?

Après avoir lu ce document d'information, si vous pensez que la personne que vous représentez aurait accepté de participer à cette étude, sa non-opposition à la participation sera indiquée dans son dossier médical.

Nous recueillons de manière quotidienne différentes données de pression du respirateur durant cette phase d'autonomisation de la respiration de la personne que vous représentez. Ce recueil ne nécessite aucun capteur supplémentaire, les données sont enregistrées toutes les secondes par le ventilateur. La rapidité avec laquelle le respirateur peut être débranché du patient sera comparée entre les patients qui ont des pressions faibles et ceux qui ont des pressions élevées.

Il n'y aura pas d'autres contraintes imposées spécifiquement pour cette recherche mais des données seront recueillies dans son dossier médical à partir des examens cliniques pratiqués de manière courante durant son hospitalisation: données relatives à la surveillance de son respirateur, à sa durée d'hospitalisation, aux différents traitements administrés, à sa taille, poids et sexe, aux différents scores de réanimation utilisés par le service.

Quels sont les bénéfices attendus?

Nous attendons de cette étude qu'elle montre une corrélation entre les pressions du respirateur en VSAI et la rapidité avec laquelle le respirateur peut être arrêté afin d'établir les recommandations de réglages qui minimisent la durée d'utilisation du respirateur.

Quels sont les inconvénients possibles?

L'étude n'étant pas interventionnelle, il n'y a pas de risque spécifique prévisible lié à la participation à cette étude.

Quels sont ses droits ?

L'investigateur qui propose la participation à cette recherche, doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Si vous souhaitez en retirer la personne que vous représentez à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif, la personne que vous représentez continuera à bénéficier du suivi médical habituel et cela n'affectera en rien sa surveillance future.

Si au cours de la recherche, vous souhaitez que la personne que vous représentez n'y participe plus, les données recueillies avant le retrait de votre consentement pourront être conservés et utilisés dans le cadre de la recherche, sauf si vous vous y opposez. Dans ce cas, elles seront détruites.

Dans le cadre de la recherche, un traitement informatique des données à caractère personnel de la personne que vous représentez va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard des objectifs qui vous ont été présentés.

Le responsable du traitement des données est le CHU de Bordeaux.

L'investigateur de l'étude et les autres personnels autorisés de l'étude recueilleront des informations au sujet de la personne que vous représentez et après l'obtention de votre non opposition. Seules les informations strictement nécessaires à la finalité de la recherche seront recueillies. Ces informations seront relatives à la santé et à la participation à l'étude de la personne que vous représentez. Ces informations sont rapportées sur des fichiers propres à l'étude, appelés cahiers d'observation, fournis par le Promoteur.

Le recueil de ces données sera fait à des fins de recherche scientifique et leur traitement aura pour finalité de répondre aux objectifs de ces recherches.

Ces données seront conservées pendant la durée de l'étude jusqu'au rapport final ou jusqu'à la dernière publication puis archivées pendant une durée conforme à la réglementation.

Afin d'assurer la confidentialité des informations à caractère personnel de la personne que vous représentez, ni son nom ni aucune autre information qui permettraient de l'identifier directement ne seront saisis dans le cahier d'observation ou tout autre dossier ou échantillon que l'investigateur de l'étude fournira au Promoteur ou aux représentants autorisés du Promoteur. Elle sera uniquement identifié(e) par un code et ses initiales. Le code est utilisé pour que l'investigateur de l'étude puisse l'identifier si nécessaire. Ces données seront enregistrées sur des serveurs informatiques sécurisés.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles) et au règlement général sur la protection des données (règlement UE 2016/679), la personne que vous représentez dispose d'un droit d'accès et de rectification sur ses informations personnelles. Dans certains cas, vous pouvez aussi demander la restriction du traitement de ses informations personnelles, vous opposer à certains types de traitement, demander que ses informations

à caractère personnel soient effacées et demander que ses informations personnelles vous soient fournies, ou fournies à un tiers, sous un format numérique (droit de portabilité). Conformément à la loi, certaines données récoltées peuvent ne pas être effacées si cette suppression rend impossible ou compromet gravement la réalisation des objectifs de la recherche. La personne que vous représentez et vous-même pouvez exercer ces droits en le demandant par écrit auprès de l'investigateur de l'étude qui transmettra la demande au promoteur. Le promoteur répondra à vos demandes conformément à ses obligations légales et réglementaires.

Le Promoteur pourra communiquer des informations personnelles aux agences réglementaires ou à ses partenaires de recherche. Ces personnes, sociétés et agences peuvent être situées en France, dans d'autres pays de l'Espace Economique Européen (EEE), aux États-Unis et dans d'autres pays à l'extérieur de l'EEE. Il est possible que certains pays hors de l'EEE n'offrent pas le même niveau de protection de la vie privée qu'en France. Dans ce cas, le Promoteur maintiendra toutefois la confidentialité de toutes les informations personnelles qu'il échangera dans les limites de la loi. Le Promoteur adoptera les mesures contractuelles appropriées relatives à la protection et au transfert des données, pour s'assurer que les destinataires pertinents en dehors de l'EEE fournissent un niveau adéquat de protection concernant vos informations personnelles et conformément à la loi.

La personne que vous représentez dispose d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Elle et vous-même pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de ses données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui la suit dans le cadre de la recherche et qui connaît son identité.

Les autorités compétentes et le Promoteur ou ses représentants autorisés, pourront également avoir besoin d'accéder à ses archives médicales et à son dossier de l'étude, afin de vérifier la qualité des données recueillies dans le cadre de l'étude.

Ses informations personnelles codées pourront être utilisées pour d'autres recherches scientifiques sur sa maladie ou sur d'autres maladies toujours conformément aux lois et aux règlements applicables.

Pour toute question au sujet du traitement de ses données à caractère personnel ou de ses droits associés à ces données, vous avez la possibilité de contacter le délégué à la protection des données du CHU de Bordeaux (dpo@chu-bordeaux.fr).

Si malgré les mesures mises en place par le Promoteur vous estimez que ses droits ne sont pas respectés, vous pouvez déposer une réclamation auprès de l'autorité de surveillance de la protection des données, la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Conformément à la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes **nom du CPP** a fait l'objet d'une information auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

Lorsque cette recherche sera terminée, la personne que vous représentez ou vous-même serez tenu(e) informé(e) personnellement des résultats globaux par le médecin de l'étude dès que ceux-ci seront disponibles et si vous-même ou la personne que vous représentez le souhaitez.

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser toutes les questions que vous désirez. Après un délai de réflexion, si vous acceptez que la personne que vous représentez participe à cette recherche, l'investigateur mentionnera votre non-opposition de participation à cette recherche dans le dossier médical de la personne que vous représentez.

Nous vous remercions pour votre attention.

ANNEXE 3 : NOTE D'INFORMATION

POURSUITE DANS LA RECHERCHE APRES SITUATION D'URGENCE.

EVALUATION DE LA RELATION ENTRE PRESSION MOTRICE EN VENTILATION SPONTANEE AVEC AIDE INSPIRATOIRE ET DUREE DE SEVRAGE VENTILATOIRE CHEZ LES PATIENTS DE REANIMATION POST-SDRA.
--

PMVS – CHUBX 2019/xx

Promoteur de la recherche : **CHU de Bordeaux**

Investigateur principal : **Dr Hadrien ROZE**

Madame, Monsieur,

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

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

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

Pourquoi cette recherche ?

Vous avez souffert d'une pathologie respiratoire grave, connue sous le nom de Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe ou SDRA, pour laquelle il a été nécessaire de vous endormir profondément et de vous faire respirer à l'aide d'un respirateur. Les paramètres du respirateur ont été surveillés de très près pour permettre la récupération la plus précoce possible de votre fonction respiratoire.

Votre état respiratoire s'est amélioré, nous permettant d'arrêter les médicaments qui vous maintenaient endormi. Vous allez à présent redevenir acteur de votre respiration, vous inspirerez et le respirateur vous aidera dans cette inspiration. C'est un mode respiratoire appelé Ventilation Spontanée avec Aide Inspiratoire ou VSAI. Il existe de nombreuses possibilités de réglages du respirateur lors de cette phase jusqu'à ce que vous ayez retrouvé une autonomie. La recherche clinique au CHU dans notre unité spécialisée sur le poumon essaye de trouver le meilleur paramétrage pour chaque malade. Nous voulons à travers cette étude observationnelle recueillir les valeurs de certaines pressions enregistrées en continue par le respirateur afin de trouver des données qui pourraient aider à prédire une récupération rapide de votre capacité à respirer sans l'aide du respirateur.

L'hypothèse de la recherche est que des pressions dites motrices faibles en VSAI lorsque que vous commencez à respirer à nouveau prédit une récupération plus rapide de votre autonomie respiratoire.

Quel est l'objectif de cette recherche ?

L'objectif de cette étude est de recueillir les données de pressions du respirateur au cours de la VSAI, afin de voir si des pressions basses prédisent un arrêt plus précoce du respirateur.

Comment va se dérouler cette recherche ?

Il s'agit d'une étude non interventionnelle. Cela signifie qu'elle ne changera pas la manière dont vous serez pris en charge si vous ne participez pas à l'étude. Dans le cadre de cette recherche, vous serez suivi jusqu'à la sortie du service de réanimation ou pendant 28 jours. 30 patients sont attendus pour participer à la recherche. Il s'agit d'une étude monocentrique, c'est à dire réalisée exclusivement au sein du service d'Anesthésie Réanimation Sud du CHU de Bordeaux.

Qui peut participer ?

Afin de pouvoir participer à cette étude, vous devez :

- Avoir développé un Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu – SDR - défini comme modéré à sévère selon des critères précis (critères dits de Berlin)
- Etre en cours de sevrage respiratoire avec passage en ventilation active dite VSAI

Vous ne pourrez pas participer à cette étude si :

- Vous avez bénéficié de plus de 15 jours réanimation au début de la phase de sevrage
- Vous avez bénéficié d'une Oxygénation extra-corporelle (ECMO)
- Vous souffrez d'une Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) confirmée ou suspectée au cours de nos soins
- Vous êtes mineur,
- Vous êtes enceinte.

Que vous demandera-t-on ?

Après avoir lu ce document d'information, si vous acceptez de participer à cette étude, votre non-opposition à votre participation sera indiquée dans votre dossier médical.

Nous recueillons de manière quotidienne différentes données de pression du respirateur durant cette phase d'autonomisation de votre respiration. Ce recueil ne nécessite aucun capteur supplémentaire, les données sont enregistrées toutes les secondes par le ventilateur. La rapidité avec laquelle le respirateur peut être débranché du patient sera comparée entre les patients qui ont des pressions faibles et ceux qui ont des pressions élevées.

Il n'y aura pas d'autres contraintes imposées spécifiquement pour cette recherche mais des données seront recueillies dans votre dossier médical à partir des examens cliniques pratiqués de manière courante durant votre hospitalisation : données relatives à la surveillance de votre respirateur, à votre durée d'hospitalisation, aux différents traitements administrés, à votre taille, poids et sexe, aux différents scores de réanimation utilisés par le service.

Quels sont les bénéfices attendus ?

Nous attendons de cette étude qu'elle montre une corrélation entre les pressions du respirateur en VSAI et la rapidité avec laquelle le respirateur peut être arrêté afin d'établir les recommandations de réglages qui minimisent la durée d'utilisation du respirateur.

Quels sont les inconvénients possibles ?

L'étude n'étant pas interventionnelle, il n'y a pas de risque spécifique prévisible lié à la participation à cette étude.

Quels sont vos droits ?

L'investigateur qui vous propose de prendre part à cette recherche, doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Si vous souhaitez vous en retirer à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif, vous continuerez à bénéficier du suivi médical habituel et cela n'affectera en rien votre surveillance future.

Si au cours de la recherche, vous souhaitez ne plus y participer, les données recueillies avant le retrait de votre consentement pourront être conservés et utilisés dans le cadre de la recherche, sauf si vous vous y opposez. Dans ce cas, elles seront détruites.

Si au cours de la recherche, vous souhaitez ne plus y participer, les données / prélèvements recueillis avant le retrait de votre consentement pourront être conservés et utilisés dans le cadre de la recherche, sauf si vous vous y opposez. Dans ce cas, ils seront détruits.

Dans le cadre de la recherche, un traitement informatique de vos données à caractère personnel va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard des objectifs qui vous ont été présentés.

Le responsable du traitement des données est le CHU de Bordeaux.

L'investigateur de l'étude et les autres personnels autorisés de l'étude recueilleront des informations à votre sujet et après l'obtention de votre consentement. Seules les informations strictement nécessaires à la finalité de la recherche seront recueillies. Ces informations seront relatives à votre santé et à votre participation dans l'étude. Ces informations sont rapportées sur des fichiers propres à l'étude, appelés cahiers d'observation, fournis par le Promoteur.

Le recueil de ces données sera fait à des fins de recherche scientifique et leur traitement aura pour finalité de répondre aux objectifs de ces recherches.

Ces données seront conservées pendant la durée de l'étude jusqu'au rapport final ou jusqu'à la dernière publication puis archivées pendant une durée conforme à la réglementation.

Afin d'assurer la confidentialité de vos informations à caractère personnel, ni votre nom ni aucune autre information qui permettraient de vous identifier directement ne seront saisis dans le cahier d'observation ou tout autre dossier ou échantillon que l'investigateur de l'étude fournira au Promoteur ou aux représentants autorisés du Promoteur. Vous serez uniquement identifié(e) par un code et vos initiales. Le code est utilisé pour que l'investigateur de l'étude puisse vous identifier si nécessaire. Ces données seront enregistrées sur des serveurs informatiques sécurisés.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles) et au règlement général sur la protection des données (règlement UE 2016/679), vous avez un droit d'accès et de rectification sur vos informations personnelles. Dans certains cas, vous pouvez aussi demander la restriction du traitement de vos informations personnelles, vous opposer à certains types de traitement, demander que vos informations à caractère personnel soient effacées et demander que vos informations personnelles vous soient fournies, ou fournies à un tiers, sous un format numérique (droit de portabilité). Conformément à la loi, certaines données récoltées peuvent ne pas être effacées si cette suppression rend impossible ou compromet gravement la réalisation des objectifs de la recherche. Vous pouvez exercer ces droits en le demandant par écrit auprès de l'investigateur de l'étude qui transmettra la demande au promoteur. Le promoteur répondra à vos demandes conformément à ses obligations légales et réglementaires.

Le Promoteur pourra communiquer des informations personnelles aux agences réglementaires ou à ses partenaires de recherche. Ces personnes, sociétés et agences peuvent être situées en France, dans d'autres pays de l'Espace Economique Européen (EEE), aux États-Unis et dans d'autres pays à l'extérieur de l'EEE. Il est possible que certains pays hors de l'EEE n'offrent pas le même niveau de protection de la vie privée qu'en France. Dans ce cas, le Promoteur maintiendra toutefois la confidentialité de toutes les informations personnelles qu'il échangera dans les limites de la loi. Le Promoteur adoptera les mesures contractuelles appropriées relatives à la protection et au transfert des données, pour s'assurer que les destinataires pertinents en dehors de l'EEE fournissent un niveau adéquat de protection concernant vos informations personnelles et conformément à la loi.

Vous disposez d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Les autorités compétentes et le Promoteur ou ses représentants autorisés, pourront également avoir besoin d'accéder à vos archives médicales et à votre dossier de l'étude, afin de vérifier la qualité des données recueillies dans le cadre de l'étude.

Vos informations personnelles codées pourront être utilisées pour d'autres recherches scientifiques sur votre maladie ou sur d'autres maladies toujours conformément aux lois et aux règlements applicables.

Pour toute question au sujet du traitement de vos données à caractère personnel ou de vos droits associés à ces données, vous avez la possibilité de contacter le délégué à la protection des données du CHU de Bordeaux (dpo@chu-bordeaux.fr).

Si malgré les mesures mises en place par le Promoteur vous estimez que vos droits ne sont pas respectés, vous pouvez déposer une réclamation auprès de l'autorité de surveillance de la protection des données, la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Conformément à la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine :

- cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes **nom du CPP** et a fait l'objet d'une information auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

Lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenu(e) informé(e) personnellement des résultats globaux par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles et si vous le souhaitez.

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser toutes les questions que vous désirez. Après un délai de réflexion, si vous acceptez de participer à cette recherche, l'investigateur mentionnera votre non opposition de participation à cette recherche dans votre dossier médical.

Nous vous remercions pour votre attention.

Date	Mode	Vt (ml)	Vv/PBW	AI (VSA)	Pplat (cmH2O PEEP)	FiO2 (%)	Trng. exp (%)	FR	VV (l/min)	FC	RASS	Pmo	Pmau	Cvp (ml/cmH2O)	pH	P-aO2 (kPa)	PCO2 (kPa)	HCO3-	FiO2 Gaz (%)	P/F
20	Demarrage VAC		0.00																	
22	VSAH-R2	#####	0.00									0.8	0.8	#DIV/0!						
23	J1	#####	0.00									0.8	0.8	#DIV/0!						
24	J2	#####	0.00									0.8	0.8	#DIV/0!						
25	J3	#####	0.00									0.8	0.8	#DIV/0!						
26	J4	#####	0.00									0.8	0.8	#DIV/0!						
27	J5	#####	0.00									0.8	0.8	#DIV/0!						
28	J6	#####	0.00									0.8	0.8	#DIV/0!						
29	J7	#####	0.00									0.8	0.8	#DIV/0!						
30	J8	#####	0.00									0.8	0.8	#DIV/0!						
31	J9	#####	0.00									0.8	0.8	#DIV/0!						
32	J10	#####	0.00									0.8	0.8	#DIV/0!						
33	J11	#####	0.00									0.8	0.8	#DIV/0!						
34	J12	#####	0.00									0.8	0.8	#DIV/0!						
35	J13	#####	0.00									0.8	0.8	#DIV/0!						
36	J14	#####	0.00									0.8	0.8	#DIV/0!						
37	J15	#####	0.00									0.8	0.8	#DIV/0!						
38	J16	#####	0.00									0.8	0.8	#DIV/0!						
39	J17	#####	0.00									0.8	0.8	#DIV/0!						
40	J18	#####	0.00									0.8	0.8	#DIV/0!						
41	J19	#####	0.00									0.8	0.8	#DIV/0!						
42	J20	#####	0.00									0.8	0.8	#DIV/0!						
43	J21	#####	0.00									0.8	0.8	#DIV/0!						
44	J22	#####	0.00									0.8	0.8	#DIV/0!						
45	J23	#####	0.00									0.8	0.8	#DIV/0!						
46	J24	#####	0.00									0.8	0.8	#DIV/0!						
47	J25	#####	0.00									0.8	0.8	#DIV/0!						
48	J26	#####	0.00									0.8	0.8	#DIV/0!						
49	J27	#####	0.00									0.8	0.8	#DIV/0!						
50	J28	#####	0.00									0.8	0.8	#DIV/0!						
51																				
52																				
53																				
54	No Jour VAC																			
55	No Jour VSA																			
56	No Jour PE																			
57	Ventilator Free Days																			
58		28																		
59																				
60																				

Sheet1

ANNEXE 4 : Case Report Form

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES SUD MEDITERRANEE IV

Président : Pr. Jean-Marc DAVY

Montpellier, le 6 août 2019

Référence CPP : 19 08 09

N° ID-RCB : 2019-A01943-54

Le Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée IV a été saisi le 19 juillet 2019 d'une demande d'avis sur le protocole intitulé : **Evaluation de la relation entre Pression Motrice en Ventilation Spontanée avec Aide Inspiratoire et durée de sevrage ventilatoire chez les patients de réanimation post-SDRA**, protocole qui correspond à ce jour à un protocole de recherche impliquant la personne humaine de catégorie 3

N° SI : 19.07.18.69354

Réf. promoteur : PMVS - CHUBX 2019/22

Promoteur : Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux DRCI - 12 rue Dubernat - 33 400 Talence	Investigateur-coordonnateur : Hadrien ROZE Réanimation thoracique - Magellan 2 - CHU de Bordeaux, Hôpital Haut-Lévêque - Avenue de Magellan - 33604 Pessac
Dossier suivi par : Mme Céline Bairras-Martin – tél : 05 57 82 03 29 – courriel : celine.bairrasmartin@chu-bordeaux.fr	

Le comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de sa séance du 6 août 2019 et a été amené à formuler une demande de modifications complémentaires.

Prendent part au vote les membres titulaires et les membres suppléants en cas d'absence du titulaire. Ont participé à la séance du mardi 6 août 2019, Mesdames et Messieurs :

	Titulaires	Suppléants
Catégorie I	T. CHEVALLIER (<i>par conférence téléphonique</i>), JM. DAVY S. DELAINE-CLISANT	
Catégorie II		F. BERNARD
Catégorie III		
Catégorie IV	A. PRADES	S. LE TURCQ-GROSS
Catégorie V		
Catégorie VI	J. GHIA	
Catégorie VII	JP. RAYNAUD	
Catégorie VIII		
Catégorie IX	A. PILON, B. SAINT-AUBERT	

Dossier recevable le 26 juillet 2019	
Courrier de demande d'avis : 09/07/2019	Formulaire de demande d'avis : 01/07/2019
Protocole : Version n°1.0 du 01/07/2019	Résumé : Version n°1.0 du 01/07/2019
Note d'information « représentant du patient », « patient » et « poursuite de la recherche après situation d'urgence » : Version n° 1.0 du 01/07/2019	Cahier d'observation : sans version ni date
Liste investigateur : V1 du 01/07/2019	déclaration de conformité à une méthodologie homologuée de référence par la CNIL : 19 janvier 2017

Référence CPP : 19 08 09

N° ID-RCB : 2019-A01943-54

L'avis du comité sur le dossier est :

Favorable en l'état actuel

Après analyse du dossier en séance plénière, le Comité donne un avis favorable à la réalisation de la recherche, avis rendu sur l'appréciation du respect des dispositions de l'article L 1121-2 et sur la validité de la recherche selon les dispositions de l'article L 1123-7

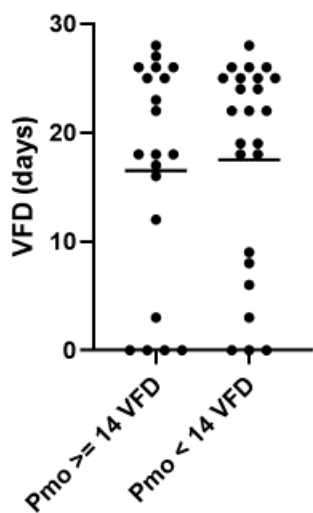
Le Président de Séance
Professeur Jean-Marc DAVY



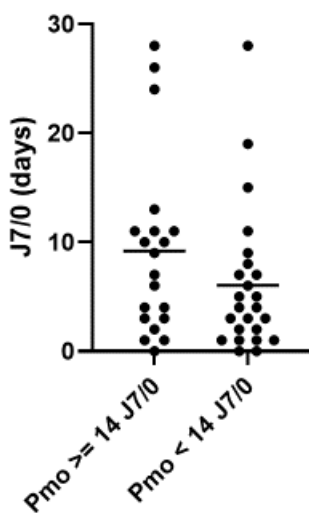
Adresser la correspondance à : CPP SUD MEDITERRANEE IV- Hôpital St. Eloi, 34295 MONTPELLIER CEDEX 5
Téléphone : 04.67.33.78.07 —courriel:cppsudmed4@orange.fr - site : <http://www.cpp-sudmed4.fr/>

ANNEXE 6 : Figures complémentaires

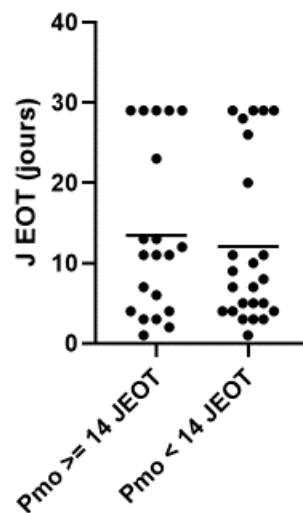
VFD à J28 selon Pmo



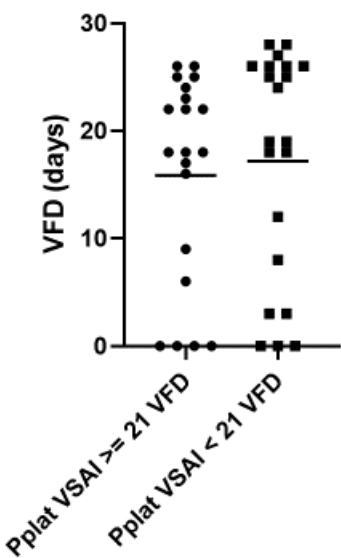
J7/0 selon Pmo



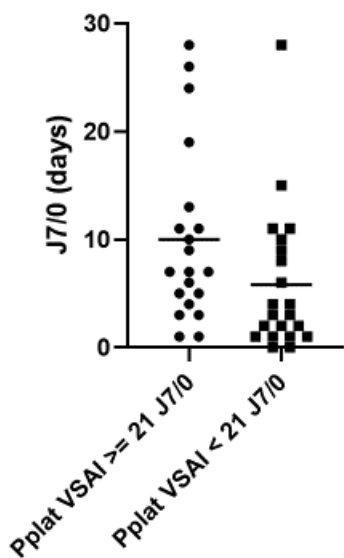
J EOT selon Pmo



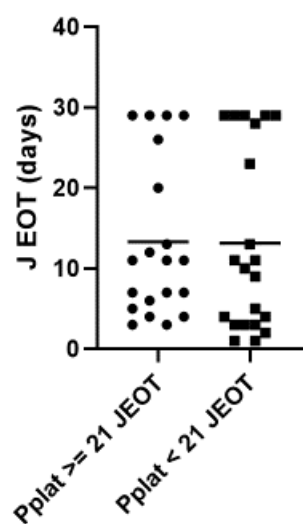
VFD selon Pplat



J7/0 selon Pplat



J EOT selon Pplat



Serment d'Hippocrate

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

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

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

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

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

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

Admis 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.