

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2021

Thèse n° 3106

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par RAGER, Gwendoline Esméralda Tania

Née le 22 janvier 1991 à La Rochelle (17)

Le 16 septembre 2021

**LA VENTILATION ULTRA-PROTECTRICE SOUS
DECARBOXYLATION EXTRACORPORELLE CHEZ DES
PATIENTS EN SDRA MODERE A SEVERE A COMPLIANCE
PULMONAIRE EFFONDREE**

Sous la direction du Docteur TRAN-VAN, David

Membres du jury :

Monsieur le Professeur FONTAINE, Bruno
Monsieur le Professeur BIAIS, Matthieu
Madame la Professeur NOUETTE-GAULAIN, Karine
Monsieur le Professeur ROZE, Hadrien
Madame la Docteur BERGEZ, Marie

Président
Rapporteur
Examinateur
Examinateur
Examinateur

ÉCOLE DU VAL DE GRACE – Paris

A Monsieur le médecin général Guillaume PELÉE de SAINT MAURICE

Directeur de l'École du Val-de-Grâce

Professeur agrégé de l'École du Val-de-Grâce

Chevalier de la Légion d'Honneur

Chevalier dans l'Ordre National du Mérite

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

A Monsieur le médecin chef des services Jean-François GALLET

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

Chevalier de l'Ordre National de la Légion d'Honneur

Chevalier de l'Ordre National du Mérite

Chevalier de l'Ordre du Mérite maritime

HÔPITAL D'INSTRUCTION DES ARMEES ROBERT PICQUE -

Bordeaux

A Monsieur le médecin général Marc PUIDUPIN

Médecin chef de l'hôpital d'instruction des armées Robert PICQUE

Praticien certifié en anesthésie réanimation

Officier de la Légion d'honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

Médaille d'argent pour Travaux Scientifiques ou Techniques

Médaille d'Honneur du Service de Santé des Armées

A MON PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Médecin Chef des Services Hors Classe Bruno Fontaine

Professeur agrégé du Val de Grâce

Chevalier de l'Ordre de la Légion d'Honneur

Officier de l'Ordre National du mérite

Chevalier des palmes académiques

Monsieur, de ma première induction à l'obtention de mon DES, en passant par mes innombrables gardes apocalyptiques, vous n'avez cessé de m'accompagner tout au long de ma formation. Je vous suis infiniment reconnaissante de votre soutien et de votre aide. Je vous souhaite une retraite heureuse et paisible, vos élèves ne vous oublieront pas.

A MON RAPPORTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur Matthieu BIAIS

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Anesthésie – Réanimation

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer ce travail et de m'offrir votre confiance pour mon clinicat. Soyez assuré de mon profond respect.

A MON DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Médecin en Chef David TRAN-VAN

Spécialiste des Hôpitaux des Armées

Qui aurait cru il y a 5 ans que je me retrouverais aussi captivée que toi devant un respirateur quelques visites houleuses plus tard ? Personne, et d'ailleurs peut-être même pas moi. Un apprentissage parfois difficile mais comme dit le proverbe « entraînement difficile, guerre facile ! ». Je pars avec une petite musette bien ficelée que j'espère pouvoir transmettre avec le même brio que toi.

Merci pour ton implication dans ce projet de thèse malgré toutes nos embuches, nos corrections en visioconférence. Vivement le retour de nos soirées combinées Apollo/La suite. A très vite.

A MES JUGES

Madame le Professeur Karine NOUETTE-GAULAIN

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Anesthésie – Réanimation

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Hadrien ROZE

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Anesthésie – Réanimation

Votre expertise dans le domaine de la ventilation et votre aide précieuse à l'écriture de notre protocole font de vous l'un des piliers de ce travail. Je vous remercie pour votre gentillesse, votre implication, et espère avoir l'occasion de travailler à nouveau avec vous.

Madame le Médecin Principal Marie BERGEZ

Spécialiste des Hôpitaux des Armées

En 2016 tu m'accueillais à « Bob ». Aujourd'hui, tu me fais l'honneur de juger mon travail. Tes conseils, ton soutien, ton professionnalisme et ton humour font de toi une personne exceptionnelle et une amie extraordinaire. Ne change rien.

Remerciements

A MA FAMILLE :

M'man et P'pa : Que serait ma thèse sans mon comité de relecture officiel ? Merci pour votre aide, votre soutien et de m'avoir transmis les valeurs qui sont maintenant les miennes.

Mamie : Merci pour ta présence, ta bienveillance, tes messages quotidiens et parfois aussi ton italien approximatif. Dans les moments difficiles tu n'as cessé de me soutenir.

A mon petit frère : Orégan, puisse notre complicité rester immuable. Et n'oublie pas : « Failure is not an option ».

Tonton : Voilà maintenant 30 ans que tu as accepté de veiller sur moi...merci pour tout ce que tu as fait malgré la distance et le boulot.

A mes filleules Clara et Eloane : A nous enfin la belle vie ! Soyez certaines que je serai toujours là pour vous.

Papy : Je sais que tu serais fier de moi, je ne t'oublie pas

A MES AMIS :

Mitch : Confident de tous les instants, grand frère d'adoption, mon parcours aurait été bien différent sans cette loose topo d'une belle soirée de juillet 2011. Merci pour tout ce que tu es et ce que tu as fait.

Pilou : Qu'il est loin le temps de la coloc à Grans. Malgré les années qui passent et la distance je sais que l'on peut compter l'un sur l'autre. A nos retrouvailles en terre vendéenne.

Fifou : Le 4^{ème} coloc de la bande ! Vivement nos prochaines soirées bordelaises.

Meghann : Ma chère Professeur Mushu, sans toi la préparation à l'ECN aurait été bien plus complexe. Je regrette le temps où un mur nous séparait, beaucoup moins le temps de notre traditionnel riz-ratatouille de chambrée.

Célia : Ma pâtissière préférée, à notre amitié de longue date, à tous tes conseils et ta bienveillance.

Margaux : Ma Coth, la seule et l'unique ! Une P1, un voyage improvisé, un parapluie oublié par une belle soirée et j'en passe, on en aura des histoires à raconter.

Maëlle : Ma coloc du confinement ! Sans toi l'histoire n'aurait probablement pas eu cette belle issue. Aux heures passées au téléphone, à nos séances de tabata et surtout à nos soirées parfois un peu enflammées ! Ne faut-il pas arroser une belle plante ?

Karim : un petit brin de folie, une gentillesse infime et un coupé-décalé digne des plus grands

Aux 3 « M » : Matthieu, Maxime, Morgan. Sans vous les gardes aux urgences n'auraient pas eu la même saveur et les épreuves de titre et travaux de plâtre non plus.

Xavier : Mon cointerne de galère ! Je te souhaite le meilleur pour la suite.

Romain : A nos bons souvenirs, nos trails et tes idées farfelues. Vivement votre retour.

Marion : Tes histoires rocambolesques me font défaut. A la prochaine venue sur le caillou.

Balduche, Estelle, Camille et Greg : A ces belles rencontres au pays des civils. Ne bougez pas j'arrive !

Henri-Louis : Rien ne pourra effacer la belle personne que tu étais. Repose en paix.

A MA FAMILLE TRADI DE LA BOATE :

Bobo : Merci de ton soutien de la première heure. A tous ces paquets de M&M's qui ont succombé à la P1.

JB : Mon bizuth ! Même si t'es potard t'inquiète ta marraine ne te renie pas ! Merci pour tes idioties qui plus d'une fois m'ont redonné le sourire.

Loulou : A ma Coucouille sauvage, bizuth d'adoption (je croyais que l'adoption c'était une démarche volontaire comme quoi on n'est pas à l'abri de ses surprises).

Diane, Henri et à tous les plus petits de la famille : Prenez soin de vous.

A TOUTE MON EQUIPE D'ANESTHESIE-REANIMATION DE « BOB » :

Plus qu'une équipe une véritable famille. Sans vous mon internat n'aurait jamais été aussi grandiose, sans vous je n'en serai pas là. Face aux épreuves de la vie vous avez su, chacun à votre manière, m'aider à trouver les ressources pour les surmonter. A vos côtés on gravit des montagnes sans même y être préparé. Aucun mot ne saurait traduire l'infini respect que vous méritez. Une chose cependant est sûre : protocole TAF et ça passe !

A MES CO-INTERNES :

Simon : mon bouzeux auto-proclamé, un peu de discipline soldat et tout ira bien !

La folle bande de neuro-réa : Jojo, Thomas, Clochette, Fred, Hugo, Juliette (notre réa en devenir). Bien que très atypique on formait une belle équipe. Vivement la prochaine occasion de bosser ou de chiller ensemble. Aux moments partagés au déchoc, en réa chir, à la mat, au CFXM, au pédiatrique ou encore à ceux qui ont osé passer la frontière militaire : Thomas (un peu moins de clopo et un peu plus de sport), Julie, Alex (bientôt binôme en réa chir), Timothée, Seb, Pierre, Lola, Ben, Eva, Antoine, Anissa, Clément, Hélène, Elsa, Victoria et mon pioupiou Manny.

AUX EQUIPES DU CHU :

L'équipe du Déchoc/BURG : Au plaisir de rebosser avec vous ! Un peu pot de glue, je risque de coller au papier quelques temps. Merci de m'avoir aussi bien formée qu'il s'agisse de la traumatologie ou du café/goûter.

L'équipe de réa chir : Merci de m'accueillir en novembre. J'espère remplir la mission correctement.

L'équipe de neuroréa : Merci de m'avoir acceptée au sein de votre unité, vous formez une super équipe. Le crâne n'a plus de secret pour moi (...enfin presque).

L'équipe de Bagatelle : Merci pour tout ce que vous m'avez appris et la confiance que vous m'avez accordée. Au plaisir de vous recroiser.

L'équipe de la maternité : Aux nuits interminables, au podium des péridurales et à l'accueil que vous m'avez offert.

L'équipe du pédiatrique : Vous avez su me transmettre votre passion. Merci pour votre encadrement.

L'équipe du CFXM : Merci pour les connaissances que vous m'avez transmises.

A ceux que je n'ai pas cités, veuillez me pardonner.

Enfin Julien, à toi, à nous, à tous nos fous rires et toutes nos aventures passées et à venir. Contrairement aux idées reçues, deux chats noirs ça ne s'annule pas.

Table des matières

Liste des abréviations	9
Revue de la littérature	10
I. Définition, physiopathologie du SDRA et des lésions induites par la ventilation mécanique	10
1. Définition	10
2. Épidémiologie.....	11
3. Pronostic	11
4. Effets de la ventilation invasive sur le parenchyme pulmonaire au cours du SDRA : Lésions Induites par la Ventilation Invasive (LIVI)	12
II. Les nouvelles approches en ventilation	16
1. L'élastance du système respiratoire	16
2. Les variations des élastances du système respiratoire	17
3. L'élastance spécifique pulmonaire	19
4. Le pouvoir mécanique de la ventilation ($Power_{RS}$) : un nouvel objectif thérapeutique ?	20
III. La pression œsophagienne substitut de la pression pleurale	23
1. Usage au lit du malade : état des lieux et équivalence pression pleurale/pression œsophagienne .	23
2. Les facteurs de variabilité de la mesure de la pression œsophagienne.....	23
3. La pression transpulmonaire (P_{TP})	28
IV. Le traitement ventilatoire des patients en SDRA modéré à sévère	32
1. La ventilation protectrice (VP).....	34
2. La ventilation ultra-protectrice (VUP).....	37
V. Décarboxylation extracorporelle ou Extra Corporeal CO₂ Removal (ECCO₂R)	44
1. Composants du circuit d'ECCO ₂ R.....	44
2. Mécanismes de l'élimination du CO ₂ par l'ECCO ₂ R.....	46
3. Les capacités de décarboxylation de l'ECCO ₂ R.....	48
4. Les limites d'élimination du CO ₂	49
5. O ₂ et ECCO ₂ R	50
6. Les contre-indications de l'ECCO ₂ R.....	52
7. Les complications de l'ECCO ₂ R	52
8. Comparaison ECCO ₂ R / ECMO : avantages de l'ECCO ₂ R	54
9. Le sevrage de l'ECLS.....	55
10. L'ECCO ₂ R : une technologie pour des patients ciblés ?	55
Synthèse	57
Travail réalisé au sein du service	60
Résultats	63
I. Présentation des cas	64
II. Évolution dans le service	65
Discussion	71
I. La pertinence de la VUP combinée à l'ECCO₂R comme traitement du SDRA sévère à compliance basse	72
1. La mise en défaut des paramètres usuels d'évaluation du risque de LIVI au profit de la pression transpulmonaire (P_{TP})	72
2. La diminution des contraintes ventilatoires.....	72
3. La gestion de l'hypercapnie.....	73

II. La faisabilité de la VUP sous ECCO₂R	74
1. L'ECCO ₂ R : un support extracorporel accessible à tous les services de réanimation	74
2. Une stratégie à faible risque	74
3. Une stratégie perdurable.....	75
III. Les perspectives	76
1. L'optimisation du protocole de ventilation ultra-protectrice.....	76
2. Une stratégie novatrice d'anticoagulation administrable au plus grand nombre de patients.....	76
3. Chez les patients en SDRA, quelle sera l'indication de la VUP avec ECCO ₂ R ?	76
Conclusion	78
Bibliographie	79
Serment d'Hippocrate	90

Liste des abréviations

ΔP : pression motrice
CGR : concentré de globules rouges
DV : décubitus ventral
ECCO₂R: extracorporeal carbon dioxide removal
ECLS: Extracorporeal life support
ECMO : extracorporeal membrane oxygenation
EER : épuration extra rénale
EP : embolie pulmonaire
E_{CW} : élastance de la cage thoracique
E_L : élastance pulmonaire
E_{RS} : élastance du système respiratoire
FiO₂ : fraction inspire en O₂
FR : fréquence respiratoire
Fr : French
HIA : Hôpital d'instruction des armées
I/E : temps inspiratoire/temps expiratoire
IMC : indice de masse corporelle
LBA : lavage bronchoalvéolaire
LIVI : Lésions Induites par la Ventilation Invasive
MSOF : syndrome de défaillance multiviscérale
OHD : oxygénothérapie à haut débit
PaCO₂ : pression artérielle en CO₂
PACO₂ : pression alvéolaire en CO₂
PaO₂/FiO₂ : pression artérielle en O₂/fraction inspirée en O₂
PEP : pression expiratoire positive
PIO : pression intra œsophagienne
PIT : poids idéal théorique
PNN : polynucléaires neutrophiles
P_{AW} : Pression alvéolaire
P_{ES} : pression œsophagienne
P_{ESE} : pression œsophagienne de fin d'expiration
P_{ESI} : pression œsophagienne de fin d'inspiration
Power_{RS} : pouvoir mécanique du système respiratoire
P_{PL} : pression pleurale
P_{TP} : pression transpulmonaire
P_{TPexpi} : pression transpulmonaire expiratoire
P_{TPinspi} : pression transpulmonaire inspiratoire
Raw : résistance des voies aériennes
R_{RS} : résistance du système respiratoire
SaO₂ : saturation artérielle en oxygène
SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigüe
SNC : système nerveux central
UI : unité internationale
VAS : voies aériennes supérieures
VP : ventilation protectrice
VUP : ventilation ultra-protectrice
V_T : Volume courant

Revue de la littérature

I. Définition, physiopathologie du SDRA et des lésions induites par la ventilation mécanique

1. Définition

Dans les années 1960, une nouvelle entité de défaillance respiratoire aigüe de l'adulte a été identifiée à partir de tableaux cliniques respiratoires ne répondant pas aux thérapeutiques traditionnelles. Il s'agissait de détresses respiratoires aigües se rapprochant de la maladie des membranes hyalines des prématurés qui se traduit par une cyanose réfractaire à l'oxygénothérapie et une altération de la compliance pulmonaire ⁽¹⁾. La communauté médicale a alors nommé cette entité « Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe » (SDRA).

Selon la définition consensuelle, il correspond à une atteinte aigüe diffuse inflammatoire du parenchyme pulmonaire, caractérisée par une augmentation de la perméabilité vasculaire, un œdème interstitiel pulmonaire et une perte du pourcentage de tissu aéré, desquels résultent une hypoxémie et un infiltrat alvéolaire bilatéral radiographique. D'apparition brutale, classiquement inférieure à une semaine, l'hypoxémie n'est pas exclusivement expliquée par une défaillance cardiaque ou une surcharge vasculaire. Les critères de Berlin ont permis de catégoriser 3 stades de gravité du SDRA, en fonction de la sévérité de l'hypoxémie chez un patient intubé et ventilé avec au minimum 5 cmH₂O de Pression Expiratoire Positive (PEP) ⁽²⁾:

- Léger : rapport PaO₂/FiO₂ entre 200 et 300 mmHg
- Modéré : rapport PaO₂/FiO₂ entre 100 et 200 mmHg
- Sévère : rapport PaO₂/FiO₂ < 100 mmHg

L'impact du SDRA sur le parenchyme pulmonaire a été illustré au milieu des années 1980 par la théorie du « baby lung ». Le volume de parenchyme sain équivaut à celui d'un enfant en bonne santé de 5-6 ans, réduisant d'autant l'espace alvéolaire où ont lieu les échanges gazeux ⁽³⁾. Une pression inspiratoire et une PEP plus élevées s'avèrent également nécessaires pour atteindre le même volume d'expansion pulmonaire ⁽⁴⁾. L'analyse scanographique révèle une hétérogénéité du parenchyme pulmonaire, avec la coexistence de 4 zones : aérées, faiblement aérées, non aérées et en hyperinflation. Les régions postérieures sont les moins aérées par chasse du gaz alvéolaire suite à l'ascension de la pression hydrostatique liée à l'œdème interstitiel. Ce phénomène s'accroît chez un patient en décubitus dorsal auquel on rajoute le poids du cœur ⁽³⁾. Il existe également une altération du surfactant pulmonaire, qui ne peut plus jouer son rôle de facilitateur de l'expansion pulmonaire et de maintien des alvéoles ouvertes en fin d'expiration ⁽⁵⁾. Pour maintenir ouvertes et recruter les régions collabées, il est nécessaire d'appliquer une PEP élevée. Cette PEP peut être source d'une surdistension pour les régions normalement aérées et donc être possiblement délétère ⁽⁶⁾.

2. Épidémiologie

La réalité du SDRA n'est plus à démontrer. D'après une analyse récente menée en 2014 dans près de 500 services de réanimation dans 50 pays du monde, 10,4 % des admissions ont pour motif un SDRA et 23,4% des malades ventilés en sont atteints ⁽⁷⁾. Ses étiologies sont multiples et se divisent en 2 grandes catégories ⁽⁷⁾⁽⁸⁾. L'origine pulmonaire est décrite pour 56% des patients, atteints majoritairement de pneumopathies, plus rarement de contusions pulmonaires ou d'inhalations diverses. L'origine extrapulmonaire représente une part non négligeable, d'environ 20%, des patients en SDRA. Parmi les causes extra-pulmonaires, le sepsis reste le plus fréquent dans 17% des cas, tandis que les grands états inflammatoires tels que les polytraumatismes, la transfusion massive, les pancréatites aiguës graves et les pathologies auto-immunes constituent des causes plus anecdotiques de SDRA. En réalité, les étiologies sont souvent intriquées qu'il s'agisse de la phase initiale ou au cours du séjour en réanimation ⁽⁸⁾. Aussi, il a été décrit dès les années 1980 que 75% des patients atteints de SDRA développaient des sepsis nosocomiaux et dans près de 75% des cas une pneumopathie, pour des décès en lien avec une défaillance respiratoire irréversible chez seulement 16% d'entre eux ⁽⁹⁾.

3. Pronostic

Bien que sous-diagnostiqué car détecté dans seulement 60% des cas, il s'agit d'une maladie grave avec une mortalité hospitalière comprise entre 34,9% et 46,1 %, croissante avec le degré de sévérité du SDRA ⁽⁷⁾. Un seuil de rapport PaO₂/FiO₂ inférieur à 150 mmHg semble être associé à une véritable majoration de la mortalité ⁽⁸⁾. Au-delà de cette dernière, il persiste une morbidité importante à plus long terme. L'allongement de la durée de séjour et de la ventilation invasive sont corrélées à la sévérité du SDRA ⁽⁷⁾, de même que l'impact sur les capacités physiques et l'état général. Ceux-ci se trouvent réduits de 25% et de 17,5% respectivement au-delà de la première année de survie ⁽¹⁰⁾.

En revanche, et ce malgré des résultats variables d'une étude à l'autre, la survie des patients sortis de l'hôpital reste tout de même élevée avec près de 85% de survie à 3 ans et ceci indépendamment du fait d'avoir eu recours ou non à des thérapies de sauvetage ⁽¹⁰⁾.

Le retentissement psychologique est lui aussi marqué puisque la moitié des patients ayant présenté un SDRA développent à 1 an un épisode dépressif et près d'un tiers un état de stress post traumatique à 5 ans ⁽¹⁰⁾.

Les séquelles pulmonaires du SDRA sont à la fois histologiques et fonctionnelles. Si le volume pulmonaire revient à son niveau de base dans les 3 à 6 mois, les évaluations spirométriques retrouvent en revanche un syndrome restrictif (15% à 58% des cas) ou obstructif (6% à 43% des cas), tandis que la capacité de diffusion de l'oxygène et la capacité de marche à 6 minutes se stabilisent à la limite basse de la normale. Scanographiquement, des lésions réticulées sont observées chez 85% des patients à 5 mois et une atteinte en verre dépoli dans près de 25% des cas à un an. Cependant, malgré leur fréquence, elles ne représentent qu'une faible proportion de parenchyme estimée à 25% à 6 mois et 10% à un an ⁽¹⁰⁾.

Les séquelles sont surtout observées dans les zones non-dépendantes de la gravité et d'autant plus importante que le temps passé sous ventilation mécanique a été prolongé avec des pressions d'insufflation supérieures à 30 cmH₂O. Cette distribution caractéristique des images séquellaires dans les régions dites non dépendantes corroborent l'hypothèse de l'aggravation de l'atteinte pulmonaire par la ventilation mécanique ⁽¹⁰⁾.

L'influence des paramètres ventilatoires sur la mortalité a d'ailleurs été démontrée, notamment l'effet protecteur d'une fréquence respiratoire réduite, d'une pression alvéolaire < 25 cmH₂O pour les SDRA sévères ou d'une pression motrice < 14 cmH₂O pour les SDRA modérés et sévères. A l'inverse, il est démontré qu'une ventilation mécanique non maîtrisée entraîne l'aggravation des atteintes pulmonaires, regroupées sous le terme de Lésions Induites par la Ventilation Invasive (LIVI) et modifie péjorativement le devenir des patients ⁽⁸⁾.

4. Effets de la ventilation invasive sur le parenchyme pulmonaire au cours du SDRA : Lésions Induites par la Ventilation Invasive (LIVI)

a) *Descriptions anatomopathologiques*

Différentes analyses histologiques (*Figure 1*) se sont attachées à décrire la relation entre les paramètres ventilatoires et les lésions anatomopathologiques retrouvées. Par exemple, les zones de surdistension et de cisaillements seraient associées à une fibrose et une hyperplasie de la muqueuse bronchique, tandis que les hautes fréquences ventilatoires, les temps inspiratoires courts et les hauts débits d'insufflation seraient pourvoyeurs de lésions microvasculaires. Les hauts volumes d'insufflation faciliteraient quant à eux le passage des fluides dans l'espace périvasculaire ainsi que les lésions des cellules endothéliales et épithéliales. L'insufflation de hauts niveaux de pression diminuerait le flux circulatoire pulmonaire et faciliterait la formation de membranes hyalines. A cela s'associe un taux non négligeable d'hémorragies alvéolaires, d'infiltrations alvéolaires par des polynucléaires neutrophiles, de proliférations alvéolaires de macrophages et de pneumocytes de type 2. Il existe également une infiltration interstitielle par des lymphocytes associée à un exsudat alvéolaire ⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾.

Il en résulte un œdème lésionnel caractéristique expliqué en partie par une augmentation des pressions de filtration et de la perméabilité de la microcirculation aux fluides et aux protéines ⁽¹³⁾.

Ces altérations structurelles peuvent apparaître dès la 6^{ème} de ventilation mécanique non suffisamment protectrice malgré une phase initiale d'amélioration de l'oxygénation ⁽¹⁴⁾, et sont majorées par la durée de la ventilation ⁽¹¹⁾.

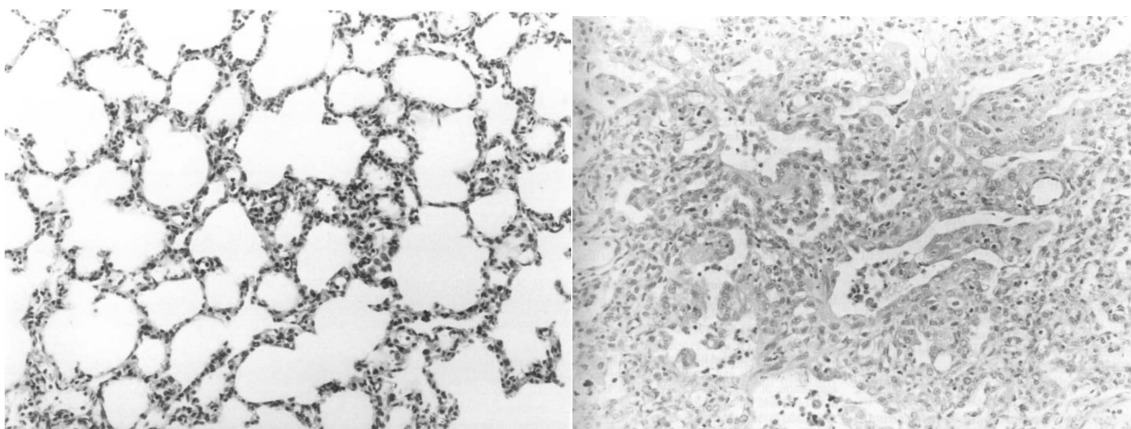


Figure 1 : coupes histologiques d'un poumon sain non ventilé (gauche) et d'un poumon ventilé pendant 24h avec une pression d'insufflation à 40cmH₂O (droit) ⁽¹²⁾

b) Différents types de LIVI

Les LIVI ont également été décrites en fonction de la nature du traumatisme appliqué au parenchyme pulmonaire par la ventilation mécanique.

a. Atélectraumatisme

L'atélectraumatisme est lié à l'ouverture-fermeture des alvéoles quand la PEP est insuffisante pour maintenir les alvéoles ouvertes en fin d'expiration. Il est d'autant plus marqué que le parenchyme pulmonaire n'est pas homogène. Les forces de cisaillement sont multipliées par 4 à 5 entre les zones aérées et les zones atélectasiées ⁽¹⁵⁾. Ces ouvertures-fermetures itératives sont à l'origine de lésions morphologiques du parenchyme pulmonaire ⁽⁴⁾. Les atélectraumatismes altèrent d'autant plus le surfactant et sont à l'origine d'une baisse de la compliance pulmonaire et de la PaO₂, dès les 2 premières heures de ventilation quand le niveau de PEP est insuffisant ⁽¹⁶⁾.

b. Barotraumatisme

Le barotraumatisme correspond aux lésions sur le parenchyme pulmonaire liées à l'application d'une pression sur les voies aériennes. L'insufflation, qui permet l'expansion pulmonaire, soumet le squelette fibroélastique à une contrainte mécanique. Cette dernière est source d'une tension interne opposée à la contrainte appliquée et est définie comme le stress pulmonaire ⁽¹⁷⁾. Il est quantifié par le gradient de pression entre les alvéoles et la plèvre, représenté par la pression transpulmonaire, elle-même à l'origine de l'expansion du système respiratoire, et relance les débats sur son importance ⁽³⁾⁽⁵⁾. L'hétérogénéité du parenchyme pulmonaire dans le SDRA, explique que certaines fibres soient soumises à une tension et une distorsion plus importantes pouvant conduire à leur rupture, dont le résultat macroscopique est le pneumothorax ⁽¹⁸⁾ (Figure 2). Par ailleurs, contrairement aux idées reçues, l'application de pressions trop élevées est à l'origine d'un taux accru d'atélectasies par majoration de la perméabilité des capillaires alvéolaires entraînant progressivement le comblement des alvéoles ⁽¹⁴⁾.

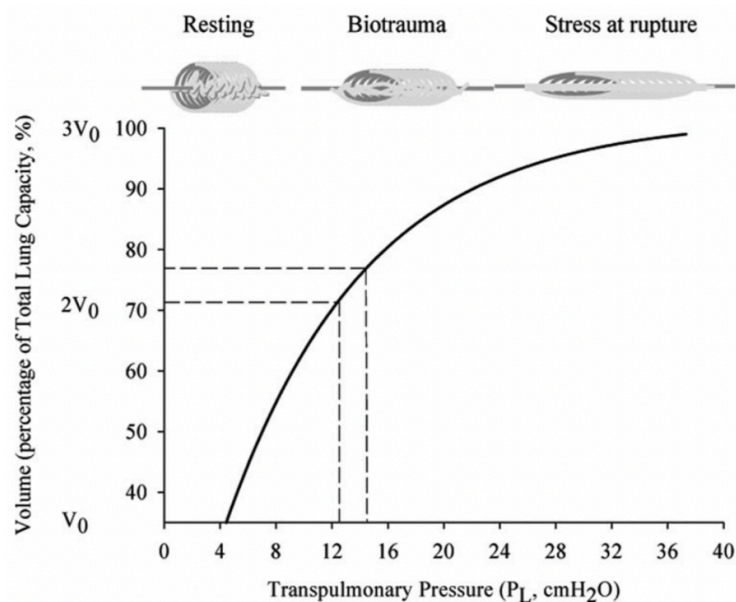


Figure 2: Relation entre le volume pulmonaire et la pression transpulmonaire avec son impact sur le comportement des fibres composant le poumon ⁽⁵⁾

c. Volotraumatisme

Le volotraumatisme correspond aux lésions entraînées par l'insufflation d'un volume dans les voies aériennes. Il entraîne une rupture alvéolaire au même titre que le barotraumatisme par surdistension alvéolaire ⁽¹⁵⁾ et est rattaché au strain pulmonaire défini comme le ratio entre le volume courant insufflé (V_T) et la capacité résiduelle fonctionnelle, à l'origine de la déformation de la structure alvéolaire ⁽¹⁹⁾. Dans une étude expérimentale, il a même été démontré que l'insufflation de hauts volumes ventilatoires était plus délétère que de hautes pressions sur des poumons de rats, responsables d'une altération de la perméabilité microvasculaire et d'une destruction architecturale plus importante. Ces lésions étaient amoindries en cas d'application d'une PEP ⁽²⁰⁾.

d. Biotraumatisme

Le biotraumatisme est en rapport avec l'augmentation de la perméabilité capillaire, laquelle est à l'origine d'une translocation des médiateurs de l'inflammation, de lipopolysaccharides et de bactéries, de l'alvéole vers la circulation capillaire puis vers la circulation systémique ⁽¹⁵⁾.

Une inflammation aigüe locale du parenchyme pulmonaire apparaît dès qu'il se trouve distendu à plus de 25% de son volume d'équilibre ⁽⁵⁾ conduisant à une aggravation du SDRA par création de LIVI et potentiellement source d'un syndrome de réponse systémique inflammatoire aggravant lui-même le SDRA ⁽²¹⁾⁽²²⁾ (Figure 3).

Cette propagation suit deux phases successives ⁽²²⁾⁽²³⁾. La première phase est contenue localement, la majeure concentration des cytokines se trouvant alors dans les capillaires pulmonaires dont le taux est proportionnel à la sévérité de l'atteinte parenchymateuse ⁽²⁴⁾.

La seconde phase correspond à un échappement aux mécanismes de régulation et à une systématisation de la réponse inflammatoire pouvant alors conduire à un syndrome de défaillance multiviscérale et/ou au décès.

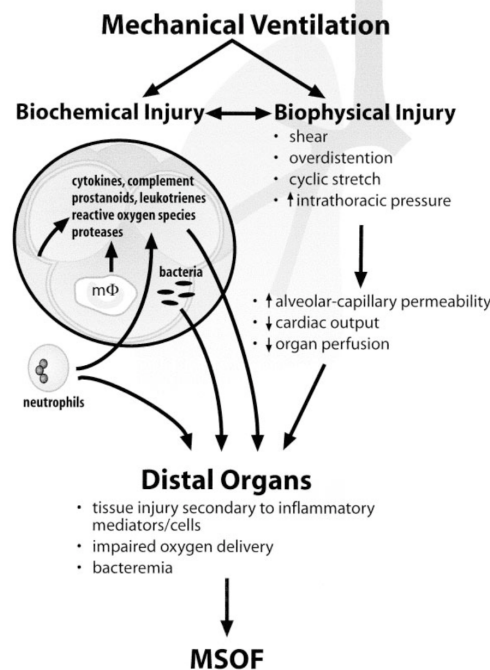


Figure 3 : A elle seule, la ventilation mécanique induit des lésions pulmonaires similaires à celles du SDRA. Les échanges alvéolo-capillaires favorisent le passage des médiateurs de l'inflammation de l'alvéole à la circulation générale, expliquant l'évolution du SDRA vers le Syndrome de Défaillance Multiviscérale (MSOF). Plus le taux de cytokines et de lactates dans le sang est élevé, plus il y a d'organes atteints ⁽²³⁾. $m\Phi$ = macrophages

Certains auteurs ont dosé les cytokines pro-inflammatoires dans le liquide de Lavage Broncho Alvéolaire (LBA) et démontré que la baisse des $V_T < 6$ mL/kg de poids idéal théorique (PIT), voire < 3 mL/kg de PIT pour un objectif de pression alvéolaire à 25-28 cmH₂O permettait une baisse significative de ces marqueurs ⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾. A contrario, l'hyperinflation se traduisait par un taux plus élevé de cytokines pro-inflammatoires dans le LBA ⁽²⁷⁾.

A ce jour, les mécanismes cellulaires de transduction des signaux perçus par les mécanorécepteurs alvéolaires conduisant à la réponse inflammatoire locale et systémique ne sont pas parfaitement connus. En revanche, il est établi que les voies de signalisation empruntées sont très similaires à celles du sepsis ⁽²²⁾.

Les cellules épithéliales alvéolaires endommagées sont une source importante de production de cytokines pro-inflammatoires, au même titre que les polynucléaires neutrophiles (PNN) ⁽²²⁾ dont la suppression sur modèle animal conduit à une nette amélioration de l'oxygénation et un taux de lésions du parenchyme pulmonaire amoindri. ⁽²⁸⁾ L'œdème pulmonaire, lésion principale du SDRA, est quant à lui induit par les cycles itératifs de cisaillement qui augmentent l'activité NaK-ATPase ainsi que celle de la voie de signalisation de la NO-synthétase et de la cyclooxygénase de type 2 ⁽²²⁾.

L'hyperoxie joue également un rôle pathogène. Elle est à l'origine d'une hyper-perméabilité capillaire, de la formation de radicaux libres ainsi que de la destruction du surfactant pulmonaire ⁽¹³⁾ majorant alors la mortalité chez l'adulte en incapacité de produire des enzymes anti-oxydantes ⁽²⁹⁾.

Beaucoup d'autres inconnues persistent concernant le biotraumatisme. En effet, ce dernier pourrait varier selon que le stress soit appliqué de façon intermittente via le volume insufflé ou de façon permanente via l'application de la PEP, constat pour lequel il n'existe encore aucune explication scientifique ⁽⁵⁾.

Une revue récente de la littérature a regroupé les notions de volotraumatisme, de barotraumatisme et d'atélectraumatisme sous le terme d'ergotraumatisme ⁽³⁰⁾. Cette notion suggère que les effets délétères de la ventilation mécanique sont déterminés par l'association des différents types de traumatismes sans distinction et qu'une attention particulière doit être portée aux paramètres ventilatoires pour restreindre le stress et le strain pulmonaire. En effet, lorsqu'une ventilation protectrice (VP) est comparée à une ventilation dite conventionnelle, les médiateurs de l'inflammation locale et générale sont moindres dans le premier groupe, dans lequel a été également souligné un sevrage ventilatoire plus rapide et une réduction de la mortalité de 58% à 38%. Cette différence est d'autant plus marquée que le temps passé sous ventilation protectrice s'accroît ⁽³¹⁾.

La physiopathologie du SDRA est illustrée par le concept du baby lung caractérisé par des zones pulmonaires atélectasiées prédominantes dans les régions déclives réduisant significativement le volume du parenchyme pulmonaire. Les lésions parenchymateuses sont aggravées par les ergotraumatismes, qui résultent d'une ventilation mécanique non protectrice. Le SDRA, véritable pathologie systémique, ne se restreint pas à une atteinte pulmonaire aiguë, mais évolue dans un certain nombre de cas vers une atteinte multi-organes. Un des grands enjeux de la prise en charge du SDRA est de tendre vers une optimisation continue de la ventilation dans le but de restreindre les LIVI qui favorisent l'évolution péjorative.

II. Les nouvelles approches en ventilation

Une adaptation fine de la ventilation mécanique nécessite une parfaite compréhension de l'ensemble des composants du système respiratoire avec pour objectif premier l'atténuation de l'impact de la mise sous ventilation artificielle.

1. L'élastance du système respiratoire

Le système respiratoire se décompose en 2 entités : le poumon et la cage thoracique solidarisés par la plèvre. Doué d'une capacité de mouvement inhérente à sa fonction, ses propriétés mécaniques sont le garant d'échanges respiratoires compétents.

Lors d'une insufflation, la pression alvéolaire (P_{AW}) équivaut, selon l'équation des mouvements respiratoires, à l'ensemble des contraintes appliquées au système respiratoire :

$$P_{AW} = P_0 + (E_{RS} \times V) + (R_{RS} \times \dot{V})$$

avec P_0 la pression alvéolaire télé expiratoire, E_{RS} l'élastance du système respiratoire, V la différence de volume entre le volume de relaxation du système respiratoire et le volume instantané pulmonaire, R_{RS} les résistances du système respiratoire et \dot{V} le débit d'insufflation ⁽³²⁾.

L'élastance du système respiratoire (E_{RS}) en constitue l'une des caractéristiques fondamentales qui correspond à la somme de l'élastance pulmonaire (E_L) et de la cage thoracique (E_{CW}) ⁽³³⁾⁽³⁴⁾. Lors de chaque mouvement respiratoire, elle conditionne les différentiels de pressions nécessaires à la lutte contre la tendance du système respiratoire à s'opposer à sa déformation. Au lit du malade, l'élastance est bien souvent évaluée par la compliance qui en est l'inverse. Pour mémoire, la valeur normale de la compliance pulmonaire, chez un homme sain debout est d'environ 200 mL/cmH₂O ⁽³⁵⁾.

La « force » de distension du parenchyme pulmonaire, qui est possiblement à l'origine de LIVI, correspond à la différence entre la P_{AW} et la pression pleurale (P_{PL}) c'est-à-dire la pression transpulmonaire (P_{TP}). La « force » de distension de la cage thoracique correspond à la différence de pression entre la P_{PL} et chacune des structures intra-thoraciques y compris les vaisseaux étiqueté comme étant la pression transthoracique ⁽³⁶⁾.

Ainsi il est possible de réécrire l'équation selon les termes suivants :

$$P_{AW} = P_0 + (E_{CW} \times V) + (E_L \times V) + (R_{RS} \times \dot{V})$$

Au cours du SDRA, l'évaluation du volume du parenchyme pulmonaire qui conditionne les réglages du support ventilatoire est insuffisamment corrélée au poids réel ou idéal théorique du patient. Après évaluation scanographique de ces volumes, l'élastance semble les refléter plus correctement et encourage son utilisation au quotidien ⁽³⁷⁾.

2. Les variations des élastances du système respiratoire

En conditions physiologiques, sous assistance ventilatoire, la pression insufflée se répartit équitablement entre les voies aériennes et la cage thoracique reflétée par un rapport E_L/E_{RS} à 0,5⁽³³⁾⁽³⁴⁾. Au cours d'une pause inspiratoire, la P_{AW} correspond à la pression impliquée à la fois dans l'ampliation thoracique et dans l'expansion alvéolaire. Par exemple, pour une P_{AW} à 30 cmH₂O, la P_{TP} est à 15 cmH₂O et la P_{PL} à 15 cmH₂O.

En cas d'atteinte du parenchyme pulmonaire ou de la cage thoracique ce ratio varie de 0,33 à 0,92⁽¹⁹⁾⁽³⁶⁾. Ainsi pour une même P_{AW} à 30 cmH₂O, si ce ratio est à 0,2 la P_{TP} est à 24 cmH₂O et la P_{PL} à 6 cmH₂O alors qu'à 0,8, les pressions sont totalement inversées avec une P_{TP} à 6 cmH₂O et une P_{PL} à 24 cmH₂O⁽³⁶⁾.

La seule mesure de la P_{AW} ne permet donc pas d'estimer correctement la P_{TP} et le risque de LIVI qui lui est lié. En effet, une même P_{AW} peut générer des P_{TP} et P_{PL} très différentes en fonction du rapport des élastances E_L/E_{RS} ⁽¹⁵⁾⁽²⁷⁾⁽³⁶⁾⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾ (Figure 4). C'est ce qu'illustrent des travaux de recherche sur 70 patients en défaillance respiratoire aiguë qui ont démontré qu'une P_{AW} à 42 cmH₂O pouvait transmettre une P_{TP} allant de 10 à 31 cmH₂O⁽⁴⁰⁾. Cette surpression n'était donc pas systématiquement source d'une surdistension du parenchyme pulmonaire, dans la mesure où une grande partie de la pression insufflée pouvait être transmise à la cage thoracique plutôt qu'au poumon⁽¹⁵⁾.

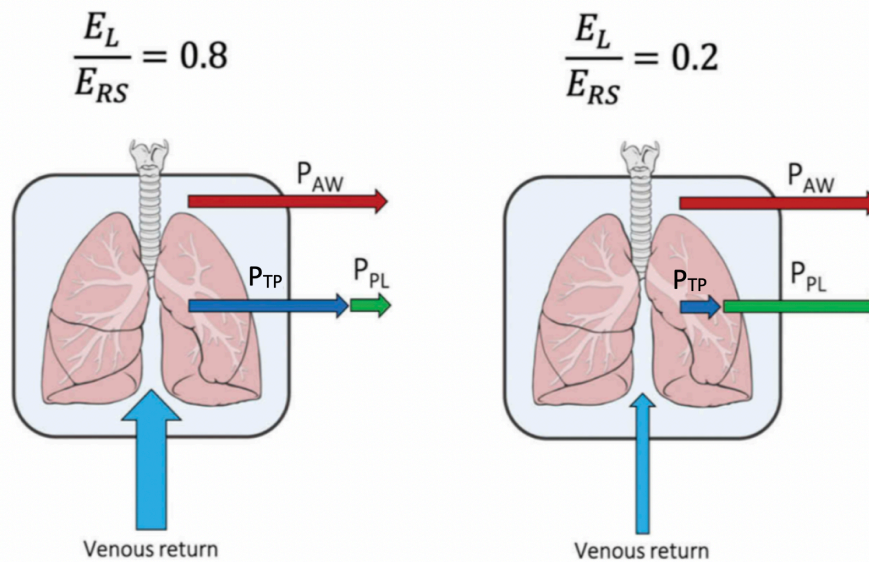


Figure 4 : Variations des élastances du système respiratoire et impact sur les différentes pressions appliquées au système respiratoire⁽⁴¹⁾

Diverses pathologies jouent un rôle dans l'altération de l' E_{CW} ⁽³⁶⁾⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾.

En premier lieu, les atteintes de la sphère abdominale impactent péjorativement l' E_{CW} , par ascension de la pression intra-abdominale⁽⁴⁶⁾ à laquelle elle est linéairement corrélée⁽³⁴⁾. L'obésité, la grossesse, un pneumopéritoine ou encore la chirurgie anévrysmale de l'aorte et les traumatismes abdominaux en constituent de nombreux exemples⁽⁴⁴⁾. Près de 30% des malades admis en réanimation présentent une altération de l' E_{CW} par augmentation de la pression intra-abdominale ce qui représente une source fréquente de variation des caractéristiques du système respiratoire⁽³⁶⁾⁽⁴²⁾.

La position du patient influe également sur l'équilibre des pressions dont le décubitus ventral (DV) en est l'exemple par excellence, positionnement fréquemment nécessaire dans le traitement du SDRA⁽⁴⁵⁾.

Les pathologies qui obstruent les voies aériennes, augmentent la densité du parenchyme pulmonaire ou qui sont source de fibrose, comme le SDRA, sont également à l'origine d'une ascension des différences interrégionales de P_{PL} ⁽³²⁾.

Enfin, le volume insufflé, la fréquence respiratoire ou encore le temps passé sous ventilation artificielle altèrent directement l' E_L ⁽¹³⁾.

Les variations de répartition des pressions d'insufflation s'expliquent par les atteintes propres du parenchyme pulmonaire et de la cage thoracique (*Figure 5*).

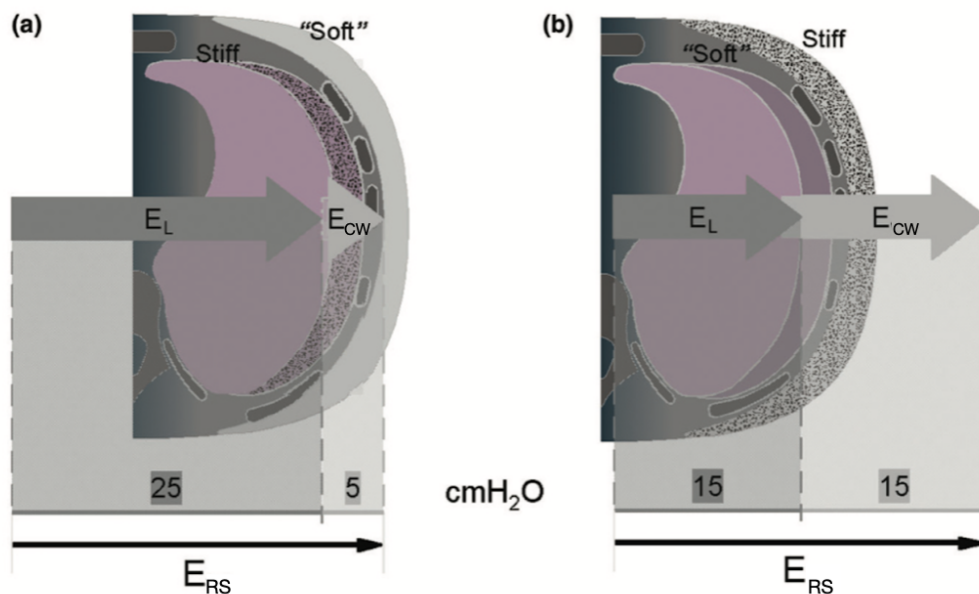


Figure 5 : Comparaison de la répartition des élastances selon la rigidité du parenchyme pulmonaire (a) ou de la cage thoracique (b) ⁽³⁶⁾

De façon caricaturale, il est possible de distinguer 2 types de SDRA : ceux recrutables plutôt associés à l'origine extrapulmonaire et ceux non recrutables plus souvent d'origine pulmonaire ⁽⁴⁷⁾. La pression transpulmonaire est alors très variable ce qui conditionne les réglages de la ventilation mécanique et notamment l'ajustement de la PEP.

- Le SDRA non recrutable présente surtout une composante de consolidation du parenchyme source d'une E_L élevée à E_{CW} normale dont l'effet de la PEP se cantonne au maintien des alvéoles ouvertes ⁽⁴⁷⁾. Augmenter la PEP conduit alors à une augmentation de l' E_{RS} principalement due à l'augmentation de l' E_L de plus de 20% ⁽⁴⁸⁾, source d'une majoration du stress pulmonaire.
- Le SDRA recrutable présente surtout une problématique d'œdème, d'infiltrats interstitiels et de collapsus des alvéoles. Cela se traduit par une E_{CW} élevée à E_L normale avec un réel effet de recrutement de la PEP entraînant une baisse globale de l' E_{RS} par action à la fois sur l' E_L et l' E_{CW} ⁽⁴⁷⁾ (*Figure 6*). Plus la cage thoracique se rigidifie, phénomène majoré par la mise sous neurosédation ⁽⁴⁹⁾ plus la P_{PL} est élevée et donc plus la PEP nécessaire à l'expansion du parenchyme pulmonaire est élevée.

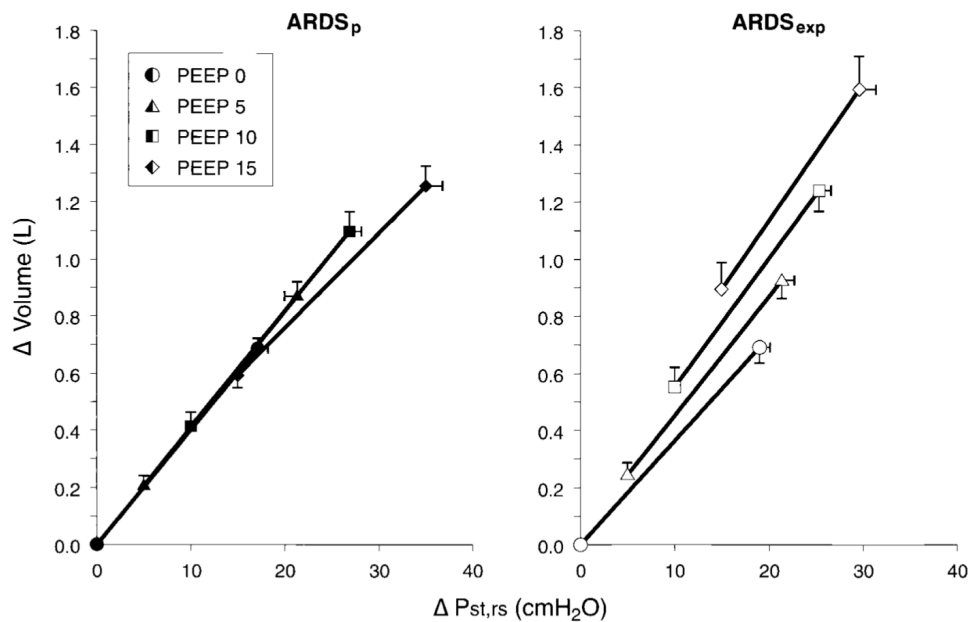


Figure 6 : Illustration de l'impact de la PEP selon l'origine du SDRA ⁽⁴⁷⁾

Cependant, au lit du malade, le type de SDRA et le terrain sous-jacent sont souvent étroitement liés et cette distinction radicale est peu applicable. Il n'est pas rare qu'un patient atteint de SDRA étiqueté pulmonaire puisse également présenter une augmentation de sa pression abdominale de manière concomitante ⁽³⁶⁾.

Comme évoqué précédemment, la réduction au maximum des LIVI est un enjeu crucial dans la mise sous assistance respiratoire. Ce support doit donc être le plus physiologique possible et son impact doit être facilement évaluable au lit du malade. C'est pourquoi le scanner thoracique qui constitue le gold standard d'évaluation du retentissement de la ventilation sur le parenchyme pulmonaire nécessite d'être substitué par une autre méthode ⁽⁵⁰⁾.

3. L'élastance spécifique pulmonaire

L'élastance spécifique pulmonaire, qui traduit les propriétés d'extension des fibres de collagène, permet de faire le lien entre les propriétés mécaniques du parenchyme pulmonaire et la prévalence des LIVI. En effet, cette dernière, aussi bien chez un sujet sain ou un patient atteint de SDRA est d'environ 13 cmH₂O et correspond au ratio entre le stress et le strain selon l'équation suivante ⁽¹⁹⁾ :

$$K = \text{élastance spécifique pulmonaire} = \text{stress/strain} = 13$$

Le strain croît avec l'augmentation de la PEP et du V_T ⁽¹⁹⁾. Il dépend de la capacité résiduelle fonctionnelle propre à chaque patient ⁽⁵⁾ à laquelle ne correspond pas systématiquement le V_T estimé à partir du PIT ⁽¹⁹⁾. A titre d'exemple, un $V_T > 6$ mL/kg de PIT peut être associé à un strain < 1 , seuil considéré comme non pourvoyeur de LIVI ⁽⁵¹⁾. En revanche, un strain $> 2,1$ est responsable de lésions parenchymateuses dramatiques ⁽⁵¹⁾. Il est établi que cette mesure est difficilement réalisable en routine au lit du malade.

Le stress évolue dans le même sens que le strain. Aussi, malgré un intérêt scientifique important, aucun consensus n'a été trouvé devant l'hétérogénéité des différentes valeurs attribuées au stress rendant peu convaincant son intérêt clinique ⁽¹⁹⁾⁽⁵¹⁾. Les derniers travaux définissent de façon arbitraire un seuil de stress à 15 cmH₂O, correspondant à 70-75% de la capacité pulmonaire totale, volume défini comme non délétère, et pourrait constituer un seuil de stress à ne pas dépasser ⁽³⁴⁾.

En cas d'inadéquation entre le stress et le strain se traduisant par un ratio différent de 13 cmH₂O, les tensions élevées appliquées au parenchyme pulmonaire conduisent à des lésions de ruptures des fibres de collagène ou favorisent la réponse inflammatoire ⁽⁵⁾⁽³⁴⁾.

Au lit du malade, la méthode d'évaluation la plus reproductible du stress semble être l'évaluation de la pression transpulmonaire inspiratoire ⁽¹⁸⁾.

4. Le pouvoir mécanique de la ventilation (Power_{RS}) : un nouvel objectif thérapeutique ?

Le pouvoir mécanique de la ventilation reflète l'énergie appliquée au système respiratoire à chaque mouvement respiratoire et est exprimé en joules/min. Ce paramètre est proposé comme une nouvelle évaluation de l'effet de la ventilation mécanique sur le système respiratoire à l'origine de LIVI ⁽⁵²⁾⁽⁵³⁾.

a) Modalités de calcul du pouvoir mécanique de la ventilation

Le pouvoir mécanique de la ventilation est classiquement calculé à partir d'une méthode référence géométrique, mesurant sur la courbe pression-volume d'un cycle respiratoire, la surface entre la pente inspiratoire ascendante de la P_{AW} et l'axe des volumes (*Figure 7*). La valeur obtenue est exprimée en joules et doit être multipliée par la fréquence respiratoire pour obtenir des J/min.

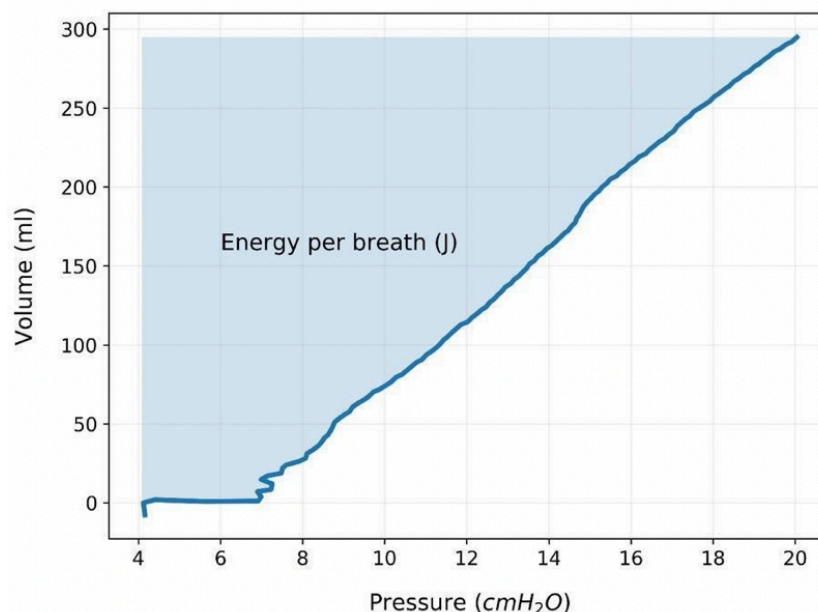


Figure 7 : Mesure géométrique du pouvoir mécanique de la ventilation : la valeur obtenue de la surface à partir de la courbe pression-volume doit être multipliée par la fréquence respiratoire ⁽⁵⁴⁾.

Afin de faciliter l'usage du pouvoir mécanique de la ventilation au lit du malade, des équations algébriques ont été modélisées pour estimer la surface géométrique de la courbe pression-volume à partir de variables utilisées en pratiques cliniques courantes. Gattinoni et al. ont proposé une formule qui estime le pouvoir mécanique à partir de la multiplication de la fréquence respiratoire et du volume courant par l'ensemble des paramètres qui compose l'équation du mouvement respiratoire ⁽⁵²⁾ :

$$\text{Power}_{rs} = 0,098 \times RR \{ \Delta V^2 \times [\frac{1}{2} \times E_{RS} + RR \times [(1 + I : E) / (60 \times I : E)] \times R_{AW}] + \Delta V \times \text{PEP} \}$$

Avec RR la fréquence respiration, V le V_T insufflé, E_{RS} l'élastance du système respiratoire, I : E le rapport entre le temps inspiratoire et expiratoire, R_{AW} les résistances dans les voies aériennes et PEP la pression de fin d'expiration. 0,098 est le facteur de conversion de $\text{cmH}_2\text{O.L.min}^{-1}$ en J/min.

L'estimation du pouvoir mécanique de la ventilation à partir de cette formule a été comparée à la méthode de référence par mesure géométrique chez 30 patients à poumons sains et 50 patients en SDRA à différents niveaux de PEP. Les auteurs retrouvaient une corrélation significative ainsi qu'une concordance clinique satisfaisante entre les 2 méthodes, quelques soient le type de patients et le niveau de PEP ⁽⁵²⁾.

b) Pouvoir mécanique de la ventilation, LIVI et pronostic des patients

Des études animales ont montré que l'augmentation du pouvoir mécanique de la ventilation était associée à une augmentation de l'œdème pulmonaire et du dommage alvéolaire ⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁶⁾⁽⁵⁷⁾. De plus, 2 études chez des patients avec et sans SDRA ont trouvé que le pouvoir mécanique de la ventilation calculé au cours des premiers jours de ventilation mécanique était indépendamment associé à la mortalité. Plus le pouvoir mécanique de la ventilation augmente, plus la mortalité s'accroît ⁽⁵⁸⁾⁽⁵⁹⁾.

Une étude animale réalisée chez des cochons sains semblait retrouver un seuil à 12 J/min au-delà duquel l'élastance était plus élevée et l'oxygénation moins satisfaisante. L'analyse scanographique a de plus montré que l'augmentation du pouvoir mécanique de la ventilation au-delà de ce seuil était associée à l'augmentation du strain ainsi que du taux d'inhomogénéité du parenchyme et de fermeture-ouverture des alvéoles ⁽⁵⁵⁾. La valeur du pouvoir mécanique de la ventilation au-dessus de laquelle le risque de LIVI serait significatif reste à déterminer chez l'homme.

c) Effets de la variation des paramètres ventilatoires sur le pouvoir mécanique de la ventilation

Le réglage du respirateur et les caractéristiques de la mécanique ventilatoire déterminent la valeur du pouvoir de la mécanique ventilatoire. Pour illustrer cela, chaque variable présente dans l'équation a été testée à différentes valeurs de manière indépendante (les autres valeurs étaient maintenues constantes) chez 80 patients ventilés en SDRA ou non (*Figures 8 A et B*).

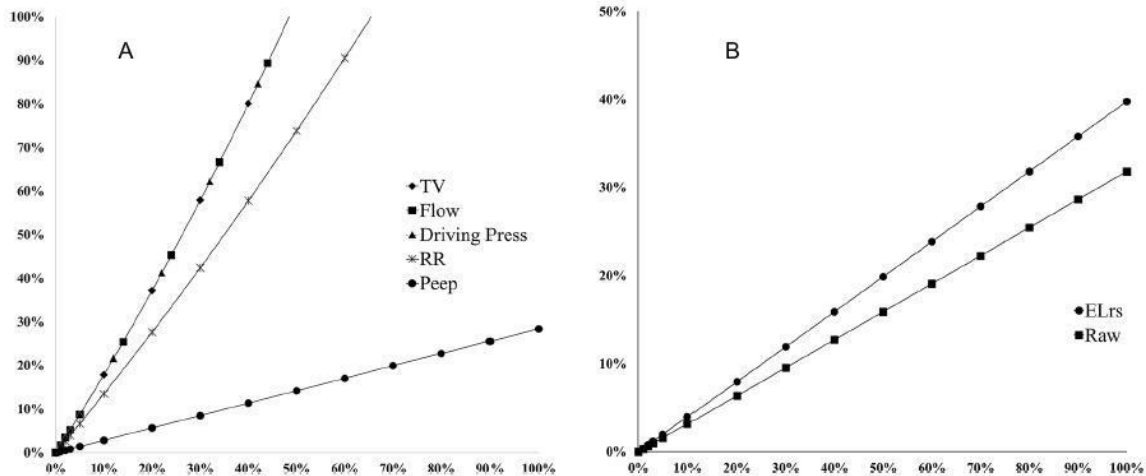


Figure 8 : Pourcentage d'évolution du pouvoir mécanique de la ventilation en fonction du pourcentage d'évolution des composants de l'équation du pouvoir mécanique (A) et des caractéristiques de la mécanique ventilatoire (B). $TV = V_T$, Flow = débit inspiratoire, Driving Press = pression motrice, RR = fréquence respiratoire, Peep = PEP, $ELRS$ = élastance du système respiratoire, Raw = résistance des voies aériennes ⁽⁵²⁾

A titre d'exemple,

- L'augmentation de 30% de la PEP, de la fréquence respiratoire ou du V_T /Débit/pression motrice augmente le pouvoir mécanique de la ventilation respectivement de 8%, 40% et 55%.
- L'augmentation de 20% de l'élastance du système respiratoire et des résistances des voies aériennes augmente le pouvoir mécanique de la ventilation respectivement de 8% et 6%.

L'ensemble de ces variables semble ainsi contribuer dans différentes proportions au pouvoir mécanique de la ventilation. Il a été observé que le pouvoir mécanique de la ventilation augmentait de manière exponentielle avec l'augmentation du V_T , du débit et de la pression motrice (exposant = 2) ainsi que la fréquence respiratoire (exposant = 1,4) et linéairement avec la PEP. L'impact de l'élastance et des résistances des voies aériennes est bien présent mais moindre.

III. La pression œsophagienne substitut de la pression pleurale

1. Usage au lit du malade : état des lieux et équivalence pression pleurale/pression œsophagienne

En pratique clinique courante, la seule méthode actuelle d'estimation de la pression pleurale (P_{PL}) et donc de la P_{TP} qui s'applique sur les alvéoles est la mesure des variations de la pression œsophagienne (P_{ES}) au moyen d'un ballon intra œsophagien ⁽³²⁾⁽⁶⁰⁾. Même s'il s'agit d'une mesure indirecte, la précision de l'estimation de la P_{PL} s'améliore chez un patient en ventilation contrôlée ⁽⁶¹⁾ et en position assise ⁽⁶²⁾ justifiant sa validité chez le patient sous ventilation invasive en réanimation ⁽³⁶⁾.

La mesure de la P_{ES} reste une technique utilisée dans moins de 1% des services de réanimation dans le monde, le plus souvent chez les patients souffrant des SDRA les plus sévères ⁽⁷⁾.

Cette mesure, initialement expérimentale, au travers de cathéters de mesure spécifiques considérés comme la méthode de mesure de référence, s'appuyait sur une relève de la pression en un seul point. Peu à peu sont apparus des ballonnets œsophagiens afin d'obtenir une surface de mesure plus importante et d'en déduire une valeur plus précise ⁽⁶¹⁾.

Cette pratique s'est répandue grâce aux ballonnets mis en place sur les sondes d'alimentation et aux capteurs de pression dédiés sur les respirateurs permettant d'aboutir à leur utilisation au lit du malade ⁽⁶³⁾. Lors d'un premier travail scientifique en 2011, la similarité des mesures de P_{ES} entre le capteur de référence et les ballonnets sur sonde de nutrition a été démontrée, permettant de valider son usage au quotidien, sans occasionner de complication ou d'effet indésirable ⁽⁶⁴⁾.

Plus récemment, et pour répondre aux nombreuses critiques sur l'imprécision de la mesure de P_{ES} , une étude a été menée avec les cathéters de pression haute résolution, dispositif présentant 432 capteurs de manométrie utilisés en pratique courante en hépato-gastro-entérologie. Ce travail confirme la validité de mesure des ballonnets sur les sondes de nutrition ⁽⁶⁵⁾.

2. Les facteurs de variabilité de la mesure de la pression œsophagienne

La variabilité des mesures repose sur les composants de l'environnement de l'œsophage dont les 3 éléments principaux sont les caractéristiques du ballonnet, sa position dans l'œsophage et les caractéristiques du système respiratoire, auxquels s'ajoutent le poids du médiastin, de la cage thoracique et de l'abdomen, l'élastance de l'abdomen et du diaphragme ainsi que la réactivité de la composante musculaire de l'œsophage ⁽⁶⁰⁾⁽⁶²⁾⁽⁶⁶⁾. L'ensemble de ces facteurs sont recensés sur la *Figure 9*.

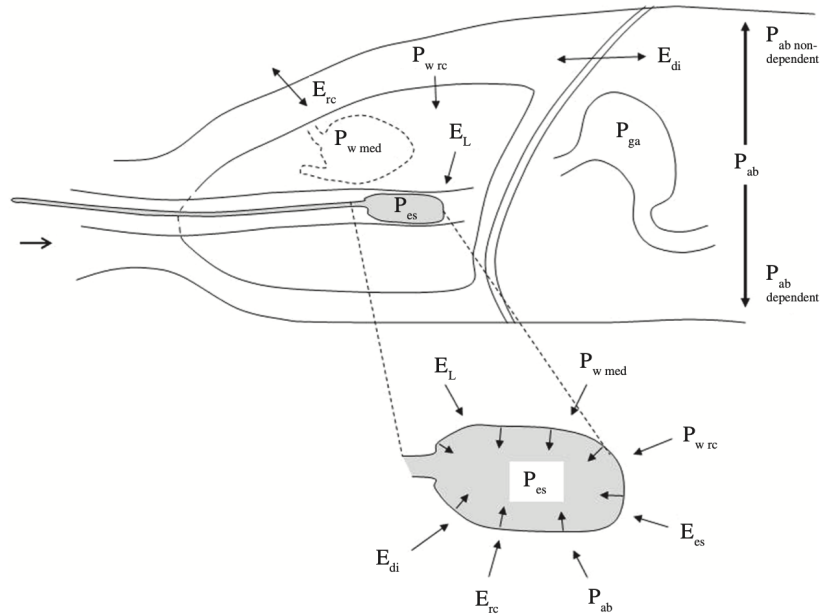


Figure 9 : Ensemble des composants de l'environnement de l'œsophage impactant la mesure de la pression œsophagienne avec E_{rc} : élastance de la cage thoracique, P_{Wrc} : poids de la cage thoracique, E_L : élastance du poumon, E_{di} : élastance du diaphragme, P_{ab} : poids de l'abdomen, E_{es} : élastance de l'œsophage, P_{Wmed} : poids du médiastin, P_{ga} : poids de l'estomac ⁽⁶⁰⁾

Afin de limiter cette variabilité, il est crucial de gonfler le ballonnet dans les bonnes proportions et de le positionner correctement.

a) Le ballonnet œsophagien

a. La forme du ballonnet

Le diamètre ou le périmètre du ballonnet sont des caractéristiques importantes. En effet, un petit diamètre permet de réduire les effets du péristaltisme et des spasmes œsophagiens ⁽⁶⁷⁾ au risque d'une mesure de P_{ES} plus élevée voire l'absence de transmission des variations de P_{ES} en dessous de 4,8 cm de périmètre ⁽⁶⁶⁾.

A contrario, un ballonnet long et de gros diamètre, même s'il stimule l'œsophage, restreint l'effet de ses contractions par répartition de la pression sur une plus grande surface ⁽⁶⁶⁾. L'ensemble de ces notions doit donc être connu lors du choix du matériel.

b. Le volume injecté dans le ballonnet

Le questionnement sur le juste volume de gonflement du ballonnet est étudié depuis longtemps. En effet, sous-gonflé il sous-estime la P_{PL} alors que sur-gonflé il la surestime ⁽⁶⁸⁾⁽⁶⁹⁾.

Les premiers travaux réalisés utilisaient des volumes $< 0,5$ mL mais les patients étudiés étaient en ventilation spontanée et debout ⁽⁷⁰⁾. Aussi, avec de si petits volumes, seulement 22% des mesures semblaient refléter des valeurs justes de P_{PL} ⁽⁷¹⁾. Mojoli et son équipe parviennent à démontrer que le volume optimum est la plupart du temps supérieur à ce seuil chez le sujet ventilé mécaniquement ⁽⁷⁰⁾⁽⁷¹⁾.

Lors du gonflement du ballonnet, la P_{ES} croît entre 1 et 3 cmH₂O⁽⁴⁰⁾ avec l'augmentation du volume injecté⁽⁷¹⁾⁽⁷²⁾ pour une variabilité de mesure maximum de 6 cmH₂O⁽⁷¹⁾ (Figure 10). Ces modulations traduisent la réponse de la paroi de l'œsophage au gonflement du ballonnet estimée par l'élastance de l'œsophage, en moyenne de 3 cmH₂O par millilitre injecté⁽⁴⁹⁾. Elle reflète à la fois la réponse active de l'œsophage par ses contractions itératives et la réponse passive en lien avec l'élasticité propre de sa paroi et ses fibres collagène⁽⁶⁹⁾. Contrairement au patient en ventilation spontanée, elle ne varie pas significativement avec les volumes d'insufflation chez les patients sédatisés et curarisés⁽⁴⁹⁾.

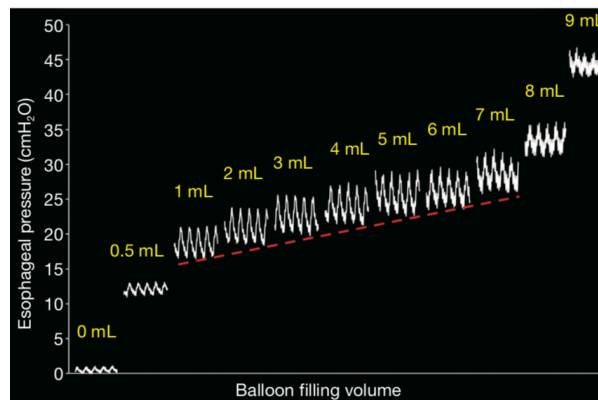


Figure 10 : Évolution de la pression œsophagienne selon le volume injecté dans le ballonnet. La portion linéaire correspond au volume éligible pour lequel les variations de P_{ES} sont les plus grandes pour le volume injecté le plus faible⁽⁶⁹⁾

Pour définir le volume optimal du ballonnet œsophagien, il doit être gonflé progressivement afin de trouver le volume le plus petit pour lequel le différentiel entre la P_{ES} à l'inspiration et à l'expiration est la plus grande⁽⁶⁹⁾⁽⁷¹⁾.

En 2016, Mojoli affine la méthode de détermination du volume dans le ballonnet. Il y associe la mesure du rapport de variation de P_{ES}/P_{AW} , dont la valeur doit se rapprocher de 1, au volume pour lequel le différentiel de P_{ES} entre la phase inspiratoire et expiratoire est le plus grand ajusté selon les artéfacts de pression liés à l'œsophage⁽⁷¹⁾.

Une fois le volume le plus approprié défini, il convient de réajuster ce volume dans le ballonnet avant chaque réévaluation de la mécanique ventilatoire⁽⁶⁹⁾.

c. La position du ballonnet

Au-delà des caractéristiques du ballonnet de la sonde de P_{ES} , la justesse d'évaluation de la P_{PL} dépend de sa position au sein de l'œsophage.

Physiologiquement, il existe un gradient de pression pleurale vertical qui suit le sens de la gravité en raison du poids des structures anatomiques intrathoraciques. Ainsi, du haut vers le bas, ce gradient est responsable d'une augmentation de la P_{PL} et inversement d'une diminution de la P_{TP} ⁽⁷³⁾. Ce gradient est majoré lors du passage de la position debout à allongée⁽⁶²⁾. Il n'est cependant pas modifié par la mise sous ventilation mécanique ou lors des variations de volumes insufflés⁽⁷⁴⁾.

Chez des patients en SDRA ventilés en position allongée, ce phénomène est accentué et ce gradient peut atteindre 10 cmH₂O⁽⁷⁵⁾ soit 2 fois plus que chez un adulte au parenchyme pulmonaire sain⁽⁷⁶⁾. Il existe alors une surestimation de P_{PL} par la P_{ES} dans les régions pulmonaires non dépendantes et une sous-estimation dans les régions pulmonaires dépendantes⁽³⁶⁾.

Chez l'homme, la zone de mesure de la P_{ES} la plus juste pour estimer la P_{PL} moyenne se situe dans la zone entre ces 2 régions anatomiques sur laquelle les modulations de PEP n'ont aucun impact ⁽⁷⁵⁾ (Figure 11). En revanche, il n'existe pas de gradient de pression horizontale de la P_{PL} comme le confirme l'absence de modification en position latérale ⁽⁷⁷⁾.

Pleural pressures (Ppl) and their measurements

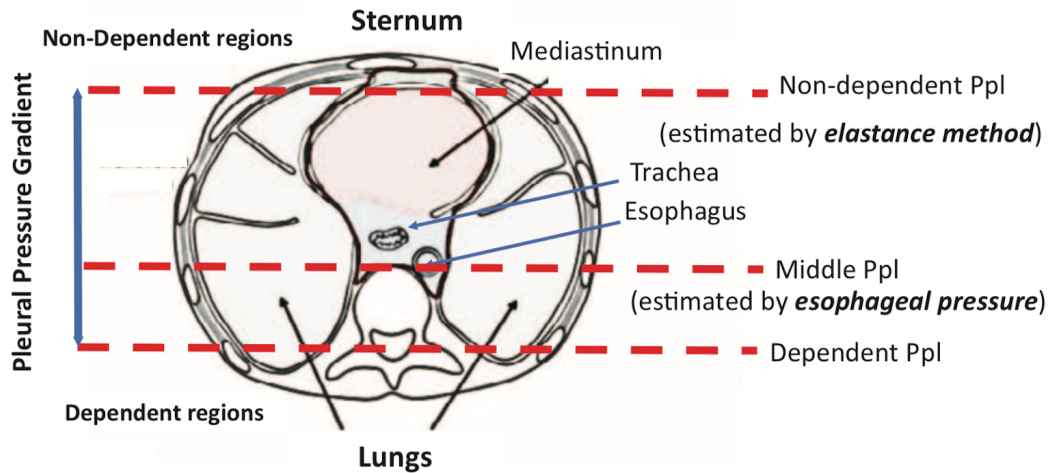


Figure 11 : Évolution anatomique des P_{PL} ⁽⁷⁸⁾

Si l'anatomie varie d'un individu à un autre la distance moyenne entre la narine et l'extrémité distale du ballonnet œsophagien est de 35 à 45 cm ⁽⁶⁹⁾. Le ballonnet se trouve alors dans le tiers inférieur de l'œsophage à une distance du cardia d'environ 10 cm permettant une bonne correspondance entre la P_{ES} et la P_{PL} ⁽⁴⁶⁾⁽⁶⁶⁾⁽⁶⁸⁾⁽⁷⁶⁾⁽⁷⁹⁾ pour un différentiel moyen inférieur à 8% ⁽⁸⁰⁾.

En revanche, la portion supérieure de l'œsophage n'est pas éligible à la mesure de la P_{ES} car les pressions mesurées correspondent davantage à la transmission des pressions trachéales ⁽⁶⁹⁾, des pressions externes sur la trachée et des efforts respiratoires ⁽⁷³⁾. On note par ailleurs des variations notables en fonction de la position de la tête ⁽⁷³⁾.

Plusieurs techniques ont été décrites dans la littérature pour déterminer le bon positionnement du ballonnet dans l'œsophage :

- L'analyse de la courbe P_{ES} /volume insufflé

Elle confirme la bonne position en cas de linéarité de la courbe comme illustré sur la Figure 12

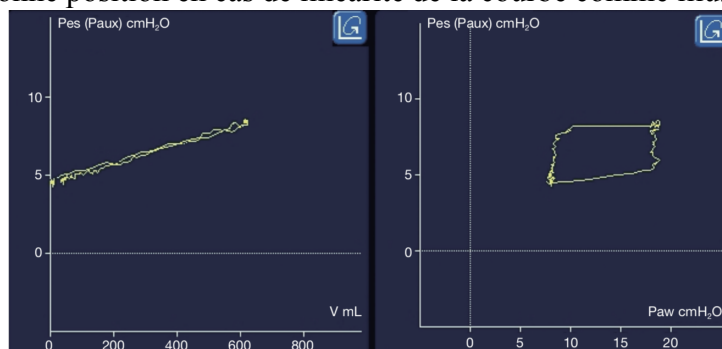


Figure 12 : Analyse de la courbe pression/volume afin de définir la bonne position du ballonnet œsophagien ⁽⁶⁹⁾

- Le test de compression thoracique

Réalisé au cours d'une pause expiratoire pendant laquelle le praticien applique des compressions manuelles sur le thorax du patient. Le rapport de variation entre la P_{ES} et la P_{AW} doit être comprise entre 0,8 et 1,2 correspondant à une variation de 10-20% (Figure 13).

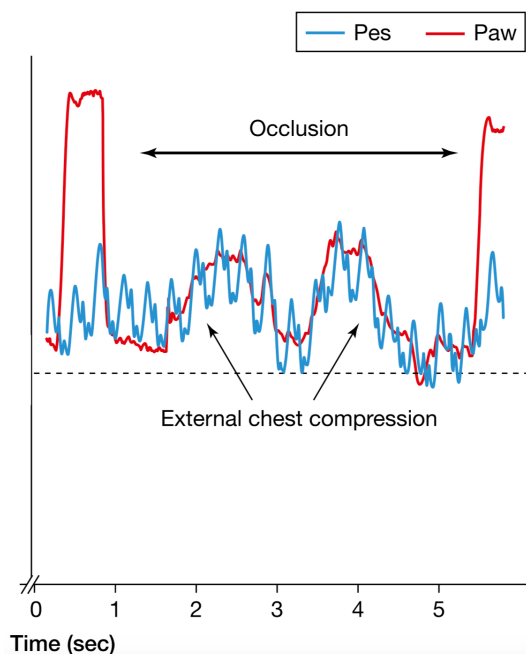


Figure 13 : Courbe obtenue lors d'un test de compression thoracique ⁽³²⁾

Ce test réalisé initialement en ventilation spontanée, est décrit pour la première fois sur un sujet curarisé en 1994 et permet de confirmer sa validité chez le sujet ventilé à la fois par une compression thoracique ou abdominale ⁽⁸¹⁾.

Son avantage principal est d'être valide ⁽⁸⁰⁾⁽⁸¹⁾, selon la même pertinence qu'une inspiration maximale à glotte fermée (manœuvre de Müller) considérée comme la méthode de référence quelle que soit la position ⁽⁷⁷⁾ ou les caractéristiques ventilatoires du patient ⁽⁸¹⁾.

- Le contrôle radiographique

Enfin, la réalisation d'une radiographie thoracique permet de confirmer la bonne position grâce à un marqueur radio-opaque ⁽⁶⁹⁾.

d. La qualité de la courbe de pression

De nombreux facteurs influencent la qualité de la courbe de pression obtenue ainsi que les valeurs retrouvées. Plus ces artéfacts sont nombreux, plus les valeurs relevées sont variables. Les artéfacts cardiologiques sont les plus fréquents. Leur amplitude en position assise est de 0,5 cmH₂O, multipliés par 3 en position allongée ⁽⁶²⁾⁽⁷⁷⁾. Ils signent l'arrivée du ballonnet dans la portion inférieure de l'œsophage ⁽⁶⁹⁾. En mobilisant le ballonnet jusqu'au milieu de l'œsophage, les artéfacts sont amoindris sans modifier de manière statistiquement significative la valeur de P_{ES} ⁽⁶⁹⁾ (Figure 14). Cependant, la position optimale du ballonnet ne correspond pas systématiquement à la distance du cardia où les artéfacts cardiologiques sont les moins importants ⁽⁸⁰⁾.

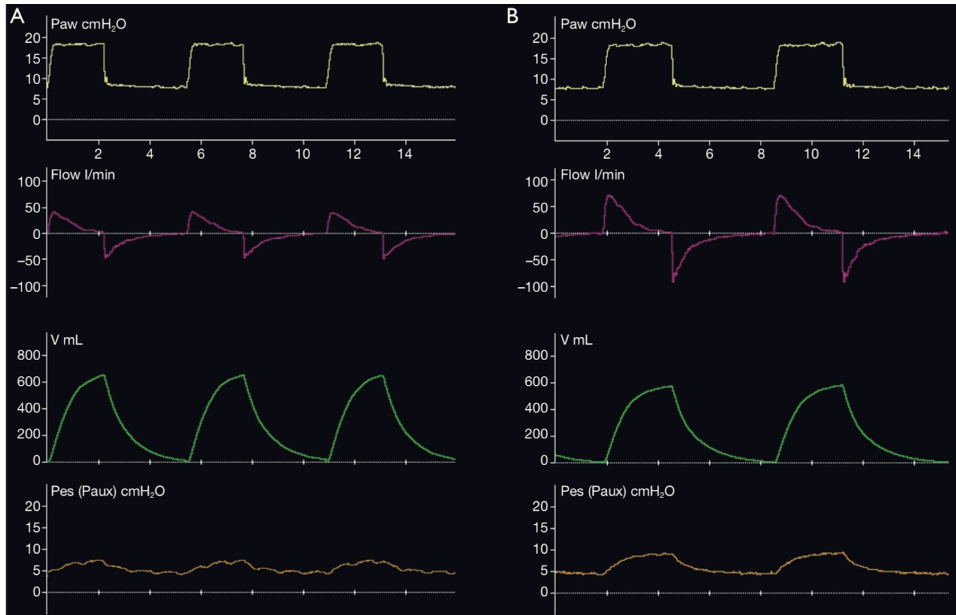


Figure 14 : Analyse de P_{ES} selon 2 distances au cardia. En A, le ballonnet est soumis aux artéfacts cardiaques altérant la courbe de P_{ES} . En B, retrait du ballonnet en direction du milieu de l'œsophage avec une amélioration de la qualité de la courbe de P_{ES} . (69)

3. La pression transpulmonaire (P_{TP})

La P_{TP} est une pression transmurale qui correspond à la différence entre la pression alvéolaire (P_{AW}) et la pression pleurale (P_{PL}) estimée en routine par la pression œsophagienne (P_{ES}) (32). Elle est croissante avec le V_T (73) et évolue dans le même sens que la P_{AW} et la pression motrice. La P_{TP} est un paramètre important de la mécanique ventilatoire qui reflète la distension des alvéoles pulmonaires, indépendamment des contraintes liées à la cage thoracique (82). Ainsi, elle reste valide chez le patient obèse (40).

L'ensemble des pressions régissant les mouvements respiratoires sont schématisés sur la Figure 15.

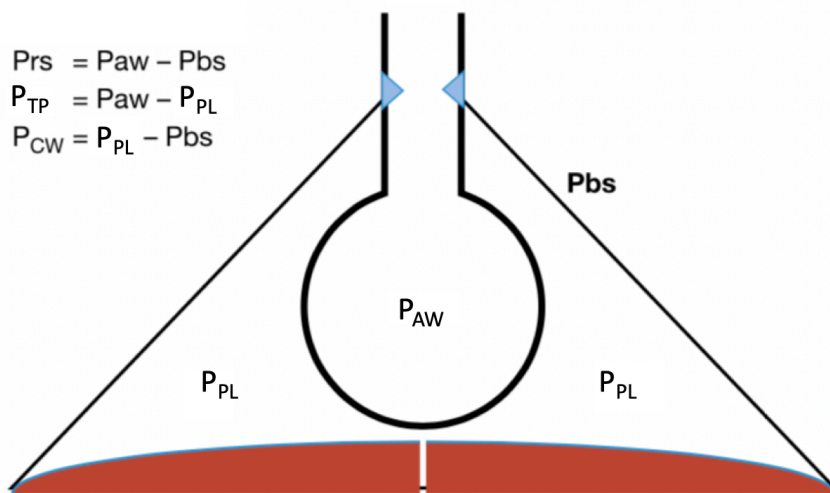


Figure 15 : Différentes pressions au sein de l'appareil respiratoire. P_{AW} = pression alvéolaire, P_{PL} = pression pleurale, P_{bs} = pression barométrique, P_{rs} = pression trans-thoraco-pulmonaire, P_{TP} = pression transpulmonaire, P_{cw} = pression trans-thoracique (32)

a) Les paramètres étudiés

a. P_{TP} expiratoire ($P_{TP\text{expi}}$)

Quand la $P_{TP\text{expi}}$ est positive, les alvéoles sont maintenues ouvertes en fin d'expiration. Elle est ainsi utilisée pour la titration de PEP selon un objectif de $P_{TP\text{expi}}$ comprise entre 0 et 5 cmH₂O qui semble associé à une baisse de la mortalité à 28 jours comparée à une titration de PEP selon la table PaO₂/FiO₂ de l'ARDSnetwork⁽⁸³⁾.

Quand la $P_{TP\text{expi}}$ est négative, il existe une dégradation de la compliance du système respiratoire liée à une majoration du taux d'atélectasies déjà présentes à hauteur de 17% quand elle est égale à 0 cmH₂O⁽⁷⁵⁾.

b. P_{TP} inspiratoire ($P_{TP\text{inspi}}$)

En phase inspiratoire, la P_{TP} permet d'estimer le stress lié à la différence de pression responsable de l'expansion du poumon pour un V_T donné⁽¹⁸⁾. Selon les études, un seuil maximum entre 20 et 25 cmH₂O⁽⁶⁸⁾ semble limiter les LIVI. En effet, au-delà de ce seuil, les patients présentent une altération de la compliance du système respiratoire par altération de la compliance pulmonaire et une augmentation de la pression motrice⁽⁸⁴⁾⁽⁸⁵⁾.

b) Méthode de calcul de la P_{TP}

a. P_{TP} absolue

Définie par le différentiel brut entre la pression alvéolaire et pleurale, elle démontre de nombreux avantages en comparaison à une stratégie de ventilation basée sur l'ARDS Network comme le démontre l'étude EPVENT⁽⁸⁶⁾. Il s'agit de l'une des études les mieux conduites sur la mesure et l'application de la P_{ES} au lit du patient. Les objectifs de $P_{TP\text{expi}}$ sont fixés entre 0 et 10 cmH₂O et ceux de $P_{TP\text{inspi}} < 25$ cmH₂O. En cas de $P_{TP\text{inspi}} > 25$ cmH₂O il est prévu de réduire le V_T insufflé afin de réduire le stress. Avec cette stratégie de ventilation, l'oxygénation reflétée par le rapport PaO₂/FiO₂ est significativement améliorée à 72h de prise en charge d'environ 130 mmHg contre 50 mmHg dans le groupe contrôle, au même titre que la compliance, le tout sans augmentation de l'espace mort physiologique. Après ajustement sur le score APACHE, la mortalité tendrait même à diminuer. Ce travail met en avant la nécessité pour un patient avec une haute P_{PL} d'avoir recours à une PEP croissante afin de maintenir une $P_{TP\text{expi}}$ positive garante du maintien des alvéoles ouvertes, source à la fois d'une oxygénation compétente et d'une restriction des phénomènes de surdistension. A contrario, en cas de P_{PL} basse, la stratégie est totalement inversée et permet de restreindre les effets secondaires notamment hémodynamiques d'une PEP élevée sans bénéfice ventilatoire. Dans cette étude, la titration de PEP selon un objectif de $P_{TP\text{expi}}$ absolue semble bénéfique et conduit à l'utilisation de PEP plus élevées, sans survenue d'évènement barotraumatique. Cependant, ce travail issu d'un centre unique de recrutement chez des patients dont la sévérité du SDRA est très hétérogène est difficilement généralisable.

C'est pourquoi l'étude EPVENT 2 a récemment été menée sur le même principe⁽⁸⁷⁾. Elle a pour objectif de comparer la titration de PEP selon la table PEP basse/FiO₂ de l'ARDSnet à un objectif de P_{TPexpi} entre 0 et 6 cmH₂O. Afin de limiter le stress, une P_{AW} maximale à 35 cmH₂O a été fixée dans le premier groupe pour une cibles de P_{TPinspi} < 20 cmH₂O. Même si elle ne retrouve pas d'impact sur la mortalité, cette étude démontre toutefois un moindre recours aux thérapies de secours telle que l'ECMO. En revanche, comme au cours de l'étude précédente, la PEP est plus élevée que celle titrée sur la table basse PEP/FiO₂, pour un maximum à 36 cmH₂O contre 24 cmH₂O, sans survenue de pneumothorax.

b. P_{TP} relative

Cette stratégie de ventilation peut être améliorée par utilisation de la P_{TP} selon la théorie basée sur le rapport d'élastance pulmonaire et du système respiratoire dont la validité du calcul a été démontrée⁽⁸⁸⁾.

Selon cette théorie, les caractéristiques propres du parenchyme pulmonaire et du système respiratoire sont prises en compte pour le calcul de la P_{TPinspi} grâce à l'équation suivante⁽³⁴⁾⁽⁸⁹⁾:

$$P_{TPinspi} = P_{AW} \times (E_L/E_{RS}) \text{ [Equation 1]}$$

Afin de comprendre l'équation 1, un rappel sur l'ensemble de ses composants semble pertinent⁽³⁵⁾⁽⁹⁰⁾:

- La compliance du système respiratoire, inverse de l'élastance du système respiratoire, est définie par :

$$C_{RS} = V_T / (P_{AW} - PEP_{totale}) \text{ [Equation 2]}$$

- La compliance pulmonaire est définie par :

$$C_L = V_T / (P_{AW} - PEP_{totale}) - (P_{ESI} - P_{ESE}) \text{ soit} \\ C_L = V_T / (P_{TPinspi} \text{ absolue} - P_{TPexpi} \text{ absolue}) \text{ [Equation 3]}$$

- La compliance de la cage thoracique est définie par :

$C_{CW} = V_T / (P_{ESI} - P_{atminsp}) - (P_{ESE} - P_{atmexpi})$ avec la pression atmosphérique qui par convention est considérée comme la référence et est égale à 0 soit :

$$C_{CW} = V_T / (P_{ESI} - P_{ESE}) \text{ [Equation 4]}$$

$$\text{Or } 1/C_{RS} = 1/C_L + 1/C_{CW} \text{ soit } E_{RS} = E_L + E_{CW}$$

Les travaux de CHIUMELLO⁽¹⁹⁾ permettent de déduire que le ratio de P_{TPinspi}/P_{AW} est égal au ratio de l'E_L/(E_L+E_{CW}) soit :

$$P_{TPinspi} / P_{AW} = E_L / E_{RS} \text{ [Equation 5]}$$

- On en déduit alors à partir de l'équation 1 les mesures suivantes obtenues au lit du malade

$$P_{TPinspi} = P_{AW} \times ((P_{TPinspi} \text{ absolue} - P_{TPexpi} \text{ absolue}) / (P_{AW} - PEP_{totale})) \text{ [Equation 6]}$$

Afin de confirmer la pertinence de la P_{TP} relative évaluée selon les rapports d'élastances, Staffieri a mené une étude animale dont l'objectif était de titrer la PEP après simulation d'une altération de l'élastance de la cage thoracique. Cette stratégie a ainsi permis une amélioration significative à la fois de l'oxygénation et des images scanographiques par rapport à celle du protocole EXPRESS ⁽³⁹⁾.

Gulati a également mené un travail chez l'homme afin d'élaborer un protocole de titration de PEP selon la valeur de P_{TP} absolue ou relative ⁽⁹¹⁾. En utilisant cette dernière, la pression pleurale estimée est plus basse, source d'une pression transpulmonaire de fait plus élevée d'environ 8 cmH₂O encourageant à une baisse des V_T , réduisant ainsi le risque de surdistension ⁽⁸⁸⁾⁽⁸⁴⁾.

La pression œsophagienne est aujourd'hui reconnue comme un reflet satisfaisant de la pression pleurale sous couvert d'une utilisation adaptée du matériel dédié.

L'estimation de la P_{TP} selon la méthode absolue, qui s'appuie sur les variations brutes des pressions œsophagiennes et alvéolaires au cours des phases respiratoires, reste pourvoyeuse d'un risque de LIVI dans les zones non dépendantes. Comme elle ne prend pas en compte les caractéristiques propres des poumons et de la cage thoracique, elle conduit à une mesure approximative et potentiellement dangereuse avec une sous-estimation du stress pulmonaire. A l'inverse, la P_{TP} calculée selon le rapport d'élastances présente un risque de surestimation du stress qui protège plus efficacement des LIVI sans entraîner de dérecrutement significatif ⁽⁷⁵⁾.

IV. Le traitement ventilatoire des patients en SDRA modéré à sévère

Au-delà du traitement spécifique de la cause de l'atteinte respiratoire, la mise sous ventilation invasive est recommandée en première intention pour les patients en SDRA avec une hypoxémie modérée à sévère. L'adaptation relativement fine des modalités ventilatoires est alors nécessaire pour limiter au mieux le risque de LIVI et leurs conséquences sur le devenir du patient. On parle alors de ventilation invasive protectrice (VP) voire ultra-protectrice (VUP). Cette optimisation des paramètres ventilatoires doit être appliquée le plus précocement possible. En effet, la mortalité est d'autant plus élevée que la baisse de V_T est appliquée tardivement et que sa variation de volume est faible. Par exemple, pour un patient ventilé 8 jours, appliquer un volume à 10 mL/kg de PIT au lieu de 6 mL/kg de PIT les 4 premiers jours au lieu des 4 derniers, se traduit par un risque d'augmentation de la mortalité de 4,8% au lieu de 2% ⁽⁹²⁾.

En association à cette optimisation des paramètres du respirateur, certaines thérapeutiques ont indéniablement fait leur preuve chez les patients en SDRA :

- Le décubitus ventral (DV) appliqué pendant 16h associé à une ventilation protectrice est la seule à ce jour ayant démontré une réduction de mortalité grâce à l'étude PROSEVA. Chez les patients en SDRA dont le rapport PaO_2/FiO_2 est inférieur à 150 mmHg la mortalité décroît de 33% à 16%. Au-delà de la mortalité, cette thérapeutique démontre une amélioration de l'oxygénation et un taux de succès au sevrage ventilatoire amélioré ⁽⁹³⁾.
- L'administration de curares pendant 48 heures pour les SDRA de sévérité similaire tend à réduire la mortalité à 90 jours. Seuls les SDRA dont le rapport PaO_2/FiO_2 est inférieur à 120 bénéficient d'une réduction de mortalité significative, au même titre que le nombre de défaillance d'organe associé. Facilitateur du sevrage ventilatoire, aucune majoration du nombre d'insuffisance musculaire acquise en réanimation n'a en revanche été constatée ⁽⁹⁴⁾.
- Enfin, les assistances circulatoires extracorporelles (Extracorporeal life support ou ECLS), font maintenant partie intégrante de l'arsenal thérapeutique du SDRA.

A ce jour la stratégie de prise en charge du SDRA continue d'évoluer au travers de conférences de consensus, de réunions d'experts ou encore de propositions de sociétés savantes ⁽⁹⁵⁾⁽⁹⁶⁾. La dernière en date a été réalisée par un consensus d'expert mondial en 2017 dont la stratégie de soin est résumée dans la *Figure 16*.

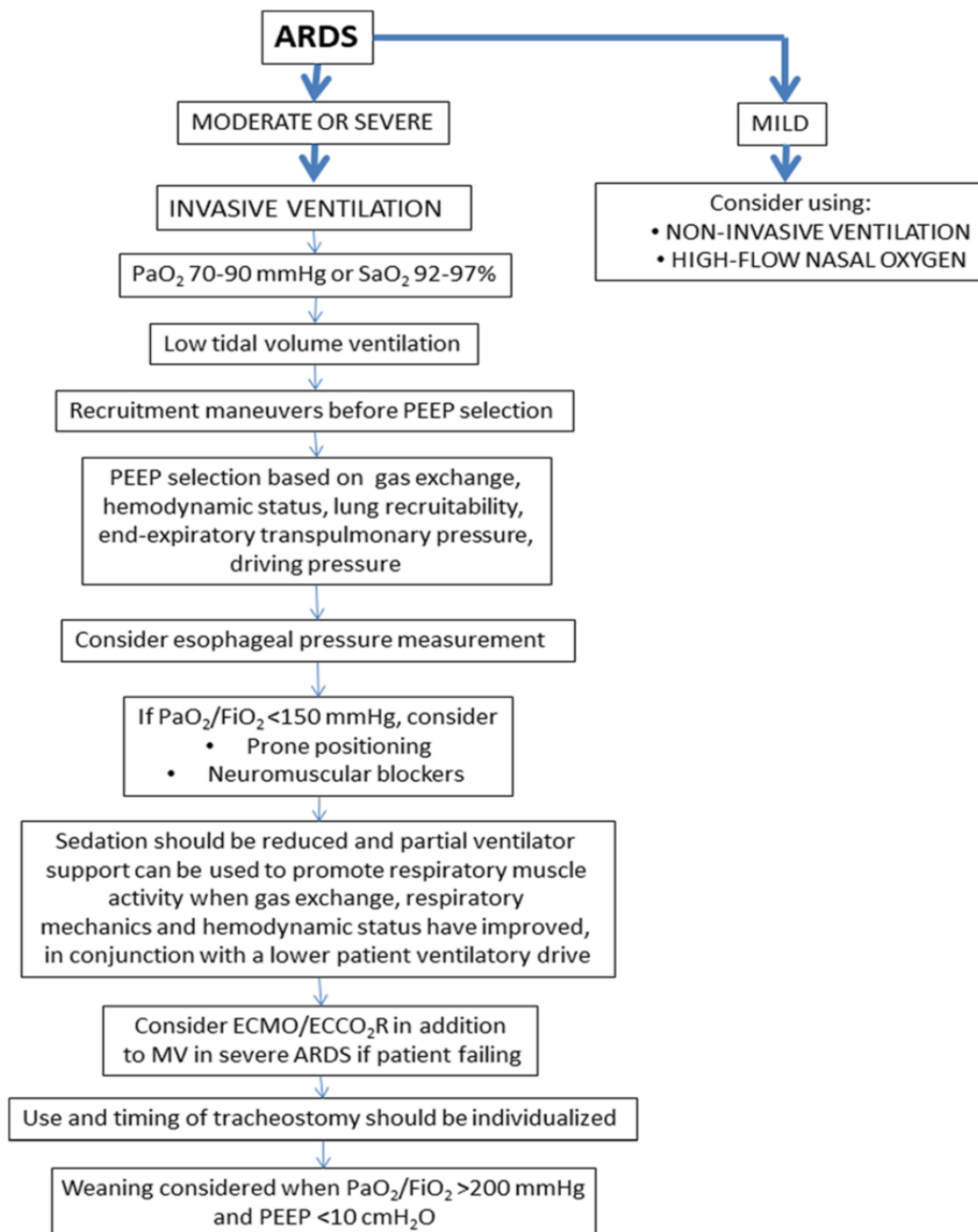


Figure 16 : Proposition d'algorithme thérapeutique du SDRA ⁽⁹⁵⁾

1. La ventilation protectrice (VP)

a) *Principes*

La ventilation protectrice repose sur une optimisation du V_T entre 6 et 8 mL/kg de PIT, le contrôle de la P_{aw} à 28-30 cmH₂O et une optimisation de la PEP afin d'assurer une oxygénation compétente sans dégrader la compliance. La prise en charge des patients en SDRA est ainsi plus uniforme et associée à une nette réduction de la mortalité ⁽⁹⁷⁾⁽⁹⁸⁾.

L'étude de ce concept de ventilation protectrice revient à l'équipe d'Amato ⁽⁹⁷⁾ qui a comparé le devenir de 53 patients en SDRA bénéficiant soit d'une ventilation conventionnelle avec un V_T à 12 mL/kg de poids réel soit d'une « ventilation protectrice » avec un V_T à 6 mL/kg de poids réel associé à une titration de PEP selon la courbe pression-volume. Cette étude a été stoppée dès l'analyse intermédiaire en raison d'une amélioration déjà très significative de la survie à 28 jours avec une mortalité diminuant de 71% à 38% dans le groupe « ventilation protectrice » et ce même après stratification sur la sévérité du SDRA à l'inclusion. Même s'il s'agissait de critères secondaires, le sevrage ventilatoire était nettement amélioré avec 66% de réussite contre 29% ainsi que le rapport PaO_2/FiO_2 et la compliance statique. En revanche il n'y avait pas de différence significative sur la survie à la sortie de l'hôpital. Après ce travail conduit sur un petit effectif, l'ARDS Network a mené une étude regroupant plus de 800 patients permettant ainsi de confirmer les bénéfices de la ventilation protectrice avec une baisse de la mortalité observée de 22% ⁽⁹⁸⁾. Cette étude trouvait également une baisse du nombre de jours sans assistance ventilatoire, du taux d'interleukine 6 dans le sang et du nombre de défaillances d'organes. La principale différence de réglage des paramètres ventilatoires résidait sur un calcul du V_T sur le poids idéal théorique et non pas le poids réel. Aussi la P_{AW} était limitée à 50 cmH₂O dans le groupe contrôle contre 30 cmH₂O dans le groupe étudié.

D'autres travaux confirment le bénéfice d'une baisse des volumes insufflés. Ainsi, augmenter de 1 mL/kg de PIT le volume insufflé se traduit par une augmentation du risque relatif de mortalité entre 15 et 23% ⁽⁹²⁾⁽⁹⁹⁾.

Pour autant, après analyse récente des pratiques en réanimation, cette stratégie de ventilation, bien qu'ayant fait ses preuves, est appliquée chez seulement 63% des patients. Ceux ne bénéficiant pas de cette stratégie ont une mortalité estimée à presque 50% ⁽⁹⁹⁾.

b) *Les limites*

Malgré cette stratégie de ventilation, il persiste un risque de LIVI chez environ un tiers des patients, en lien avec une surdistension alvéolaire à laquelle contribue 40% du volume insufflé ⁽¹⁰⁰⁾. Ce phénomène a été objectivé par divers indicateurs dont l'index de stress, la dégradation de l'élastance pulmonaire ⁽¹⁰¹⁾ ou encore les images scanographiques ⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾.

Chez les patients en SDRA sous VP, le calcul de la pression motrice (ΔP) a montré un intérêt dans le dépistage des situations à risque de LIVI et de surmortalité ⁽⁹⁷⁾⁽¹⁰²⁾. Elle correspond à la variation de pression dans les voies aériennes au cours de l'insufflation du volume courant. Elle dépend de l'élastance du système respiratoire (E_{RS}) et du V_T et représente avec le réglage de la PEP un déterminant fort de la pression alvéolaire.

$$\Delta P = P_{AW} - PEP_{totale} = E_{RS} \times V_T = V_T / C_{RS}$$

Dans des conditions respiratoires difficiles avec des réglages du ventilateur inadaptés, l'augmentation de la pression motrice peut témoigner d'un risque de LIVI par surdistension alvéolaire pouvant altérer le pronostic des patients. Elle constitue de plus une méthode d'évaluation du strain cyclique auquel est soumis le parenchyme pulmonaire ⁽¹⁰²⁾. Ainsi, en pratique clinique courante, l'obtention d'une pression motrice < 15 cmH₂O chez des patients en SDRA est donc devenue un objectif thérapeutique puisqu'elle est indépendamment associée à une diminution de la mortalité ⁽⁷⁾. Pour diminuer la pression motrice, l'adaptation des réglages du ventilateur repose sur l'optimisation de la PEP ⁽¹⁰²⁾ ainsi que sur la diminution du V_T insufflé ⁽¹⁰³⁾⁽¹⁰⁴⁾, permettant alors la baisse de l'E_{RS} et de la P_{AW}.

Cependant, la pertinence de la ΔP calculée à partir de la pression alvéolaire au cours d'une pause télé inspiratoire peut être facilement prise à défaut pour évaluer le risque de surdistension alvéolaire lors de situations fréquentes telles que :

- L'augmentation des pressions pleurales, chez des patients obèses morbides ou en hyperpression abdominale, où l'augmentation des pressions respiratoires observée est sans lien avec l'atteinte pulmonaire. Dans ce cas, l'utilisation de la ΔP aurait pour effet de surestimer le risque de LIVI et de conduire à des adaptations ventilatoires drastiques, inutiles voire potentiellement délétères ⁽¹⁰⁵⁾.
- La ventilation d'un poumon en SDRA non recruté ou présentant une atelectasie conduit à la déviation de l'ensemble du V_T insufflé vers les zones recrutables à élastance conservée. Dans ce cas, l'utilisation de la pression motrice qui risque de ne pas augmenter significativement aurait pour effet de sous-estimer le risque de LIVI dans le poumon sain toujours ventilé ⁽¹⁰⁵⁾.

L'étude de la P_{TP} permettrait d'éviter les écueils décrits ci-dessus ⁽¹⁰⁶⁾ en évaluant les conséquences de la ventilation aussi bien sur le parenchyme sain que pathologique. En effet, elle n'est liée qu'au volume insufflé ⁽¹⁵⁾ et à l'élastance pulmonaire ⁽⁸²⁾.

Par conséquent, la P_{TPinspi} qui est indépendante des variations de pression abdominale ⁽¹⁰⁷⁾ et de la recrutabilité du poumon atteint, possède une meilleure performance à prédire la surdistension alvéolaire réelle et le risque de LIVI (*Figure 17*). Ainsi, pour un V_T et une PEP donnés, plus la P_{TPinspi} est haute et plus le risque de surdistension est élevé.

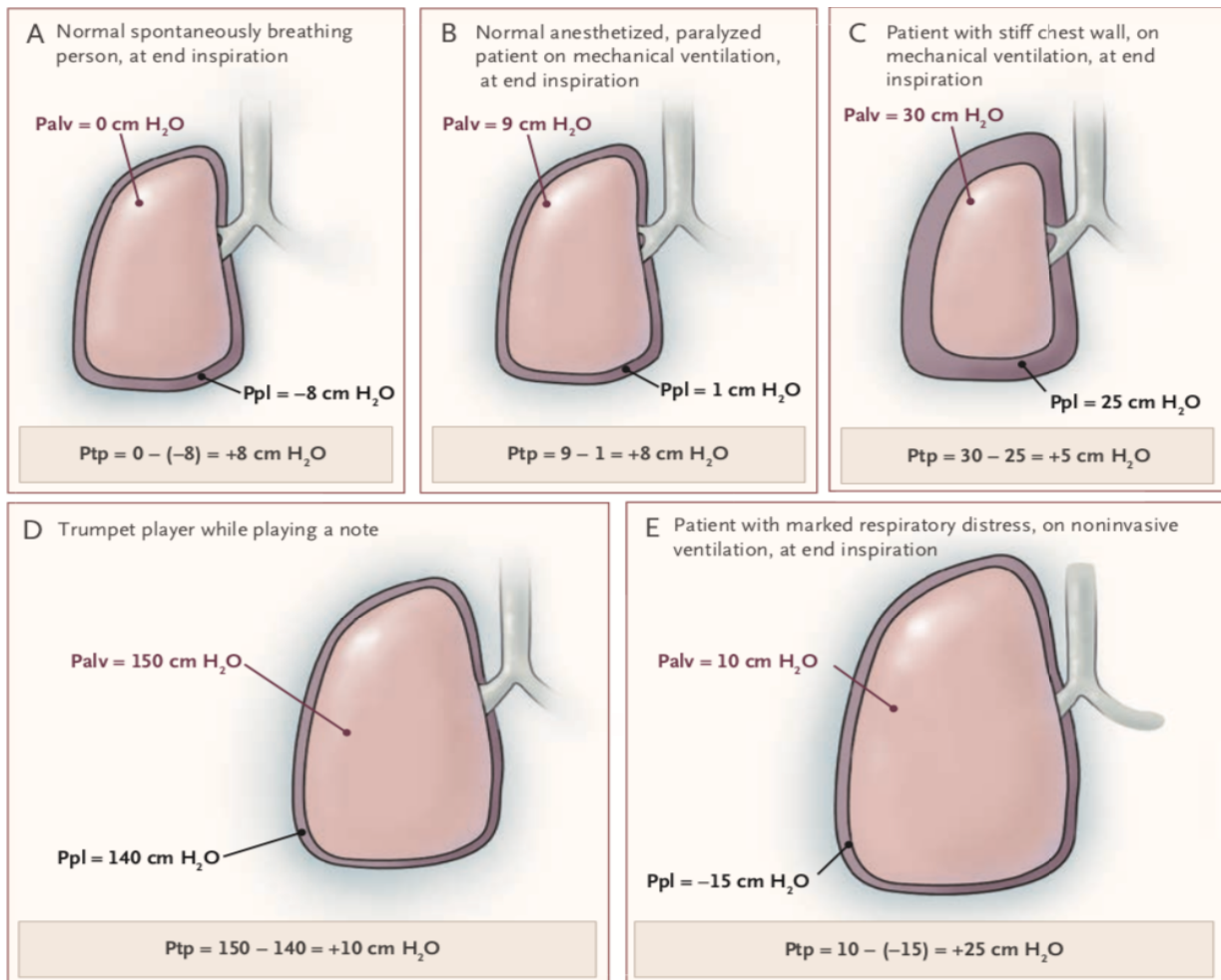


Figure 17 Illustration des variations de pression transpulmonaire selon la pathologie du patient

A : Patient en ventilation spontanée en fin d'inspiration

B : Patient sous anesthésie générale, curarisé, sous ventilation mécanique en fin d'inspiration

C : Patient présentant une altération de l'élasticité de la cage thoracique, sous ventilation mécanique en fin d'inspiration

D : Trompettiste en train de jouer

E: Patient en détresse respiratoire, sous ventilation non invasive, en fin d'inspiration ⁽¹⁵⁾

2. La ventilation ultra-protectrice (VUP)

a) *Principes*

L'ensemble de ces considérations tend à encourager l'instauration d'une VUP chez les patients en SDRA pour qui la ventilation protectrice ne réduit pas suffisamment le risque de LIVI. Elle nécessite des adaptations supplémentaires des réglages de la ventilation mécanique afin de restreindre d'autant plus les contraintes appliquées sur le système respiratoire. Cette stratégie passe par une baisse des V_T insufflés qui permet une diminution d'autant plus importante de la pression alvéolaire et de la pression motrice, réduisant ainsi le pourcentage de parenchyme pulmonaire en surdistension ainsi que celui des cycles de recrutement/dérecrutement ⁽¹⁰⁸⁾.

b) *La recherche du "best V_T "*

Lors de la mise en place de la VUP, la détermination du meilleur V_T (« best V_T ») correspond à la recherche du volume insufflé en dessous duquel on obtient une diminution acceptable du risque de LIVI. Pour cela, il semble particulièrement adapté et pertinent de se baser sur la $P_{TPinspi}$ qui correspond au stress appliqué directement aux alvéoles pulmonaires.

Le seuil à ne pas dépasser est source de nombreux débats dans la littérature. La grande majorité des travaux le fixe à 20-25cmH₂O ⁽⁶⁸⁾⁽⁸⁴⁾.

- Une $P_{TPinspi}$ à 25 cmH₂O semble être la limite à ne pas dépasser. Ceci a été illustré par une étude où l'augmentation de la PEP pour obtenir une $P_{TPinspi}$ à 25 cmH₂O, chez des patients en SDRA dont la $P_{TPinspi}$ était inférieure à cette valeur, était responsable d'une augmentation de l'élastance pulmonaire avec une surdistension alvéolaire source de LIVI dans un tiers des cas ⁽¹⁰⁹⁾.
- A l'inverse, aucun essai clinique ne s'est pour l'instant appuyé sur un seuil inférieur à 20 cmH₂O.

La seule étude qui a utilisé un seuil inférieur à 20 cmH₂O est une étude physiologique sur modèle humain. Indépendamment de la valeur du seuil, elle a démontré que l'efficacité de la baisse du V_T sur la diminution de la $P_{TPinspi}$ était étroitement liée aux paramètres de mécanique ventilatoire. Sur la *Figure 18*, on observe ainsi que plus la compliance et le rapport élastance pulmonaire/élastance du système respiratoire sont abaissés, plus la baisse nécessaire des V_T est importante pour atteindre le seuil de stress fixé ⁽³⁴⁾.

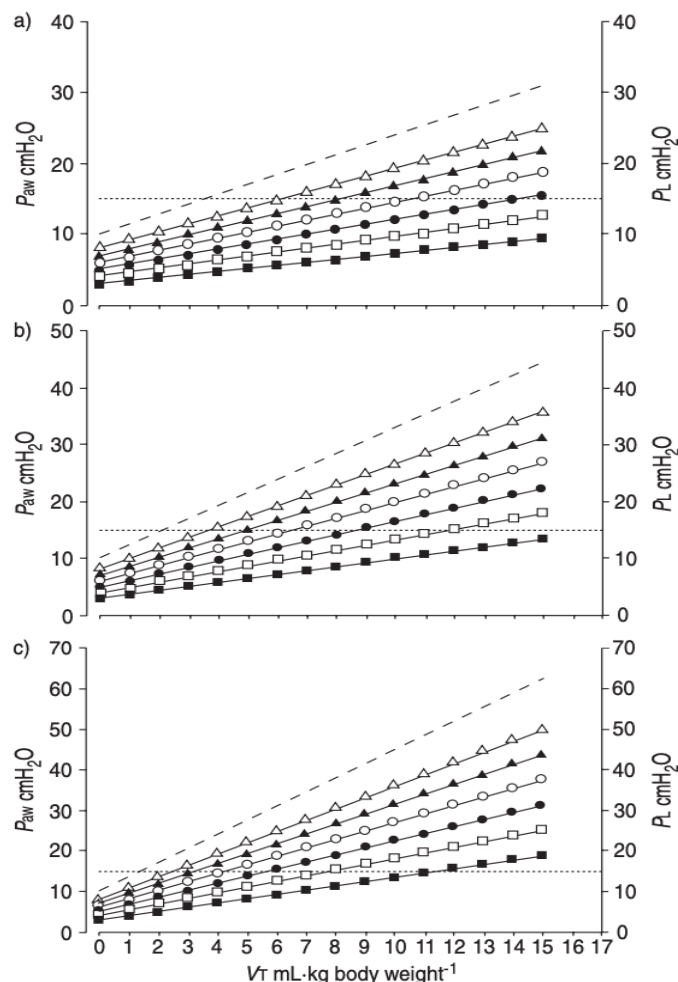


Figure 18 : Réalisation de mesure sur un modèle humain de 70 kg de PIT à PEP 10 cmH₂O. Évolution de la P_{AW} et de la P_{TPmspi} en fonction des V_T insufflés pour une compliance du système respiratoire décroissante de la situation a) à la situation c) et des rapports d'élastance pulmonaire/élastance du système respiratoire croissants de ■ vers Δ⁽³⁴⁾.

c) Les bénéfices de la VUP

Les bénéfices de cette stratégie de ventilation sont multiples.

Une étude a comparé les conséquences scanographiques et des marqueurs de l'inflammation au LBA chez 32 patients en SDRA après 72h de ventilation « ultra-protectrice » (baisse du V_T < 6 mL/kg de PIT pour des objectifs de Paw entre 25 et 28 cmH₂O) versus une ventilation « protectrice » (V_T ≤ 6 mL/kg de PIT pour des objectifs de Paw à 28-30 cmH₂O). Les images scanographiques sont nettement améliorées dans le groupe « ultra-protecteur » avec une baisse significative des zones surdistendues en passant de 67% à 5%, ainsi qu'une baisse du taux de cytokines pro-inflammatoires dans le LBA et des zones non ou pauvrement aérées. A cela s'associe une nette amélioration du rapport PaO₂/FiO₂ en passant de 136 mmHg à 221 mmHg⁽²⁶⁾.

La stratégie de ventilation s'est focalisée initialement sur la réduction des V_T, puis sur la surveillance des pressions alvéolaires mais la persistance de LIVI a poussé la communauté médicale à s'appuyer sur la pression motrice et plus récemment sur la pression transpulmonaire.

d) *Les limites*

a. *Le risque de dérecrutement alvéolaire lié à la VUP et le moyen d'y remédier qu'est la PEP*

La baisse du V_T insufflé peut entraîner un dérecrutement alvéolaire significatif responsable de l'augmentation de la proportion de zones pulmonaires collabées et donc de l'aggravation de l'hypoxémie en lien avec le shunt pulmonaire. Dans ce cas, l'augmentation suffisante de la PEP permet de prévenir ce collapsus alvéolaire ⁽⁶⁾⁽²¹⁾⁽⁷⁶⁾⁽¹¹⁰⁾.

Cependant, au cours de la ventilation du SDRA, il convient de distinguer 2 situations cliniques où l'augmentation de la PEP peut avoir des effets contraires :

- En cas de SDRA avec poumon recruté, la majoration de la PEP augmente même progressivement le recrutement alvéolaire des régions non-dépendantes vers les régions dépendantes et améliore ainsi l'oxygénation au cours de la VUP ⁽⁶⁰⁾⁽⁶¹⁾.
- En revanche, en cas de SDRA avec poumon non recruté, l'application d'une PEP excessive n'améliore pas l'oxygénation mais entraîne une surdistension des alvéoles ventilées ⁽⁸⁵⁾. Cette dernière peut alors être responsable d'une baisse de la compliance du système respiratoire et d'une augmentation rapide de l'inflammation pulmonaire ⁽⁸⁵⁾⁽¹¹¹⁾.

C'est pourquoi la recherche de la « best PEP » représente un enjeu thérapeutique important pour lequel de nombreuses stratégies ont été proposées ⁽¹¹²⁾⁽¹¹³⁾ parmi lesquelles le protocole EXPRESS ⁽¹¹⁴⁾, la table PEP/ FiO_2 ⁽⁹⁶⁾⁽⁹⁸⁾, la courbe pression-volume ⁽²¹⁾ ou encore l'index de stress ⁽¹⁰¹⁾. Cependant aucune n'a pour l'instant démontré sa supériorité dans la situation complexe de la VUP où la PEP peut certes améliorer le rapport PaO_2/FiO_2 mais aussi majorer le risque de LIVI et compromettre le devenir du patient ⁽¹¹⁵⁾.

L'analyse de ses effets nécessite 5 à 10 minutes après ajustement ⁽⁶⁾.

La méthode la plus intuitive qui consisterait à baser l'augmentation de la PEP en fonction de l'amélioration de l'oxygénation est un piège ⁽¹¹⁶⁾⁽¹¹⁷⁾. Elle ne permet pas d'identifier les capacités de recrutement alvéolaire, augmente l'espace mort physiologique et peut surtout surdistendre les alvéoles ventilées avec pour conséquences une dégradation de la compliance du poumon, une augmentation de l'inflammation et un ratio entre le parenchyme pulmonaire infiltré et non infiltré plus péjoratif ⁽⁹⁶⁾⁽¹¹²⁾.

Dans les SDRA les plus sévères, il semble plus pertinent et sûr de titrer la PEP en fonction des paramètres de la mécanique ventilatoire, plutôt que des paramètres d'oxygénation, qui diffèrent grandement d'un patient à l'autre comme l'illustre la *Figure 19* ⁽⁴⁰⁾. Le fait que pour une même PEP, on observe une variabilité importante des pressions transpulmonaires expiratoires et inspiratoires chez plusieurs patients, montre que la théorie du « one size doesn't fit all » s'applique ici particulièrement.

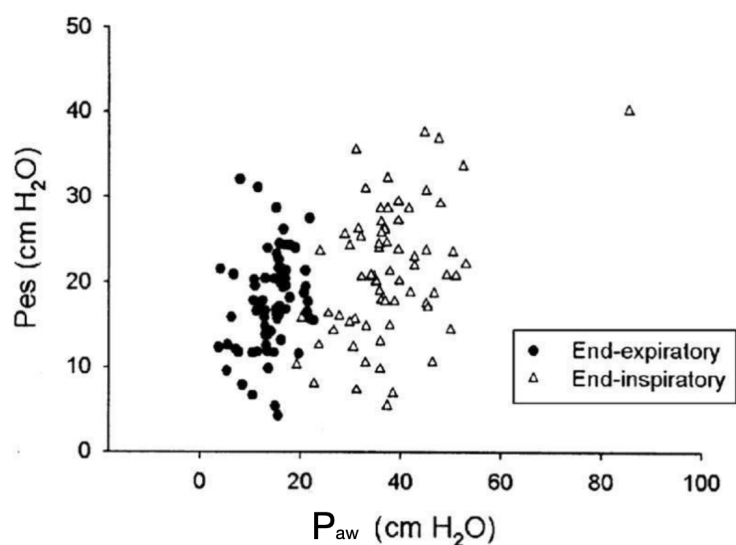


Figure 19 : Variabilité inter individuelle de la pression œsophagienne (P_{ES}) et de la pression alvéolaire (P_{AW}) à la phase inspiratoire et la phase expiratoire ⁽⁴⁰⁾

Ainsi, la détermination de la PEP devrait donc être adaptée au mieux aux caractéristiques du patient en SDRA sévère, au type de lésions pulmonaires et aux particularités ventilatoires liées à la VUP. L'utilisation de la pression œsophagienne pour calculer la pression transpulmonaire expiratoire semble répondre en tous points à la nécessité d'individualiser le réglage de la PEP à la situation clinique du moment ⁽⁴⁰⁾⁽¹¹⁸⁾. La méthode consiste pour un V_T donné, à régler le niveau de PEP pour maintenir la $P_{TP\text{expi}}$ entre 0 et 5 cmH₂O ⁽⁸⁴⁾.

Les bénéfices de l'utilisation de la $P_{TP\text{expi}}$ ont été montrés chez l'animal. En effet, chez des rats souffrants d'un SDRA après instillation intratrachéale d'une solution saline, une stratégie de restauration d'une $P_{TP\text{expi}}$ par ascension de la PEP était favorable en comparaison à une absence d'ajustement de PEP. Il existe alors une amélioration de la compliance pulmonaire, un taux de marqueurs des lésions bronchoalvéolaires histologiques plus bas, une hétérogénéité de la ventilation moindre de même que l'œdème pulmonaire ⁽¹¹⁹⁾.

Plusieurs études chez l'homme ont aussi comparé la $P_{TP\text{expi}}$ à d'autres méthodes classiques de détermination de la PEP au cours du SDRA (table ARDSnet, protocole EXPRESS). Elles ont permis de montrer une diminution de la mortalité à 28 jours et du risque de dérecrutement alvéolaire ⁽⁸³⁾.

b. Le risque d'hypercapnie

En ventilation protectrice, environ 14% des patients en SDRA présentent d'emblée une hypercapnie ⁽¹²⁰⁾. La diminution du V_T de 7,6 à 3 mL/kg de PIT est responsable de la multiplication de la PaCO₂ par deux ⁽¹²¹⁾. Au cours de la VUP, on observe alors l'apparition ou l'aggravation d'une hypercapnie associée à une acidose respiratoire qui sont liées à la baisse de la ventilation alvéolaire.

Dans les années 1990, l'hypercapnie était tolérée au cours de la ventilation des patients en SDRA chez qui la baisse des volumes insufflés permettait de diminuer les contraintes ventilatoires au prix de pH pouvant diminuer en-deçà de 7,0. Il s'agissait alors du concept d'acidose hypercapnique permissive ⁽¹²²⁾⁽¹²³⁾. En s'appuyant sur l'effet anti inflammatoire de l'hypercapnie qui a essentiellement été montré chez l'animal, certains ont même défendu le concept d'hypercapnie thérapeutique ⁽¹²⁴⁾.

Ces notions anciennes et peu robustes ont depuis été battues en brèche par des études de grande ampleur qui ont démontré que l'hypercapnie était associée à une plus grande morbi-mortalité indépendamment de la gravité du SDRA ⁽¹²⁵⁾⁽¹²⁶⁾. La lutte contre l'hypercapnie est donc bien un objectif thérapeutique prioritaire au cours de la prise en charge ventilatoire des patients en SDRA afin d'en prévenir ses effets délétères ⁽¹²⁷⁾.

i. La physiologie du CO₂

La majeure partie du CO₂ de l'organisme est produit au sein des mitochondries au cours de la respiration cellulaire aérobie. Sa production pour un organisme au repos (VCO₂) est de 200 mL/min ⁽¹²⁸⁾. Le contenu artériel en CO₂ est de 480 mL/L soit 21,5 mmol/L ⁽¹²⁷⁾ pour une pression partielle en CO₂ de 40 mmHg ⁽¹²⁸⁾. Un litre de sang contient donc 2 fois le taux de CO₂ produit par l'organisme par minute. Cette quantité est augmentée de 30% en conditions pathologiques ⁽¹²⁸⁾.

Le CO₂ est transporté des tissus vers les poumons via le sang par 3 voies ⁽¹²⁷⁾⁽¹²⁸⁾ :

- 90% via les globules rouges
- 5% dissout dans le sang reflété par la PaCO₂
- 5% fixé à des protéines comportant un groupe ammoniac comme l'hémoglobine

Le CO₂ intervient dans de nombreux systèmes de régulation notamment dans l'équilibre acido-basique et agit directement sur les fonctions de certaines protéines en fixant un groupe amine libre pour former un résidu carbamate.

Le taux d'élimination du CO₂ comprend 2 phases d'élimination ⁽¹²⁹⁾ :

- La première phase qui est pulmonaire consiste à l'élimination rapide de la portion dissoute du CO₂ grâce à la ventilation pulmonaire.
- La deuxième phase qui est plus tardive consiste à éliminer par voie rénale la majeure partie du CO₂ qui est liée à l'ion bicarbonate puis dissociée des globules rouges en présence d'anhydrase carbonique.

ii. Les conséquences de l'hypercapnie

L'ascension aigüe et significative de la PaCO₂ est responsable d'effets sur l'ensemble des grandes fonctions de l'organisme ⁽¹²⁷⁾.

- Le système respiratoire :

Le système respiratoire est l'un des plus touchés.

Même si expérimentalement l'hypercapnie semblait améliorer la compliance pulmonaire par la stimulation de la sécrétion de surfactant pulmonaire, elle réduit en parallèle la clairance alvéolaire par action directe du CO₂, indépendamment du pH, avec une moindre réabsorption du fluide alvéolaire de près de 50% ⁽¹³⁰⁾⁽¹³¹⁾.

L'hypercapnie entraîne également une vasoconstriction vasculaire pulmonaire ⁽¹³²⁾. En parallèle, on observe une dilatation des petites voies aériennes supérieures (VAS) et une constriction des grosses VAS, médiées par le système vagal, permettant d'optimiser le rapport ventilation/perfusion. Toutefois, chez le sujet intubé et ventilé, l'hypercapnie réduit globalement les résistances des VAS.

Ses effets sur la fonction diaphragmatique restent encore débattus.

- Le système nerveux :

L'augmentation aiguë de la PaCO₂ est responsable de l'apparition progressive d'une encéphalopathie se manifestant par des troubles de conscience de plus en plus profonds allant jusqu'au coma flasque.

Sur le système nerveux, l'hypercapnie engendre une augmentation du débit sanguin cérébral source d'une augmentation de la pression intracrânienne par 2 mécanismes. Il existe une vasodilatation des vaisseaux sanguins cérébraux associée à une augmentation du taux d'activité métabolique neuronale et du taux de libération de catécholamines. En revanche, la demande en oxygène du système nerveux central est abaissée.

- Le système cardio-vasculaire :

L'action de l'hypercapnie sur le système cardio-vasculaire est complexe et a pour effet global une augmentation du débit cardiaque. Il existe une baisse de la contractilité du myocarde et des vaisseaux qui est contrebalancée par une action sympatho-adrénergique se traduisant par une augmentation de la précharge (hausse du retour veineux et du volume d'éjection systolique), de la fréquence cardiaque et de la contractilité cardiaque associée à une diminution de la post-charge par vasodilatation.

Au total, le travail ventriculaire du cœur droit et gauche augmente ⁽¹³²⁾.

L'augmentation de la PaCO₂ majore le risque de cœur pulmonaire aigu d'autant plus qu'elle est supérieure à 60 mmHg et que le SDRA est sévère. Près d'un quart des patients en SDRA présente un cœur pulmonaire aigu ⁽¹³³⁾. Ce phénomène s'explique par la hausse de la post charge du ventricule droit (VD) elle-même liée à la mise en place d'une ventilation invasive et à la vasoconstriction hypoxémique majorées par l'action du CO₂ sur les vaisseaux pulmonaires.

Il existe une hausse de la délivrance d'O₂ d'une part par l'augmentation du débit cardiaque et la vasodilatation des coronaires et d'autre part par la déviation vers la droite de la courbe de dissociation de l'hémoglobine responsable d'une diminution de l'affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine. L'hématocrite est aussi augmenté.

D'un point de vue plus local, les débits régionaux hépatiques et carotidiens sont améliorés ⁽¹³²⁾. Les hépatocytes et les cellules rénales semblent mieux protégées contre l'anoxie en condition hypercapnique mais il existe une vasoconstriction rénale et une réabsorption tubulaire de sodium accrue associée à une baisse de la filtration glomérulaire conduisant à une rétention hydro-sodée alors délétère.

- Le système immunitaire :

L'hypercapnie entraîne une réduction de la réponse immunitaire cellulaire et une baisse de production des cytokines pro-inflammatoires, des macrophages et des PNN. L'activation du complément se majore alors que les fonctions de phagocytose sont inhibées ⁽¹³¹⁾. Enfin, la réduction des radicaux libres dans le tissu pulmonaire et cérébral en cas de syndrome d'ischémie-reperfusion n'a été retrouvée qu'en condition in vitro.

- Le système cellulaire :

En condition hypercapnique, les capacités de réparation cellulaire sont moindres avec une mortalité cellulaire accrue ⁽¹³¹⁾ malgré une baisse de la respiration cellulaire et de la consommation d'O₂. Aussi les fonctions membranaires de l'épithélium alvéolaire sont altérées et il existe des lésions directes des cellules épithéliales alvéolaires.

Au total, lorsque la mise en VUP s'impose pour diminuer le risque de LIVI chez les patients en SDRA sévère, l'apparition ou l'aggravation d'une acidose hypercapnique parfois sévère est inévitable. Ses conséquences délétères sur les organes ainsi que le devenir des patients ont été montrées et justifient pleinement de lutter contre elle. Pour cela, des techniques de décarboxylation extra corporelle ont été développées. Elles ont pu être appliquées avec succès chez des patients en SDRA modéré à sévère permettant la baisse des V_T jusqu'à 3 ml/kg de PIT avec un contrôle satisfaisant de la capnie ⁽²⁵⁾⁽¹³⁴⁾⁽¹³⁵⁾.

V. Décarboxylation extracorporelle ou Extra Corporeal CO₂ Removal (ECCO₂R)

Il existe peu d'études dans la littérature concernant l'ECCO₂R et le SDRA. L'hétérogénéité, le peu d'études prospectives randomisées de grande valeur statistique, rendent difficile l'interprétation des résultats ⁽¹³⁶⁾. Pourtant, l'intérêt du soutien par support extracorporel d'assistance circulatoire (Extracorporeal life support ou ECLS en anglais) est notable ⁽³⁰⁾⁽¹³⁷⁾.

En 2014, 14 travaux étaient référencés dont 7 études sur des dispositifs artério-veineux et 7 veino-veineux, 2 études seulement étaient contrôlées randomisées. Après les années 2000, seule une étude est retrouvée à propos du système veino-veineux, devenu le dispositif de référence ⁽¹³⁸⁾.

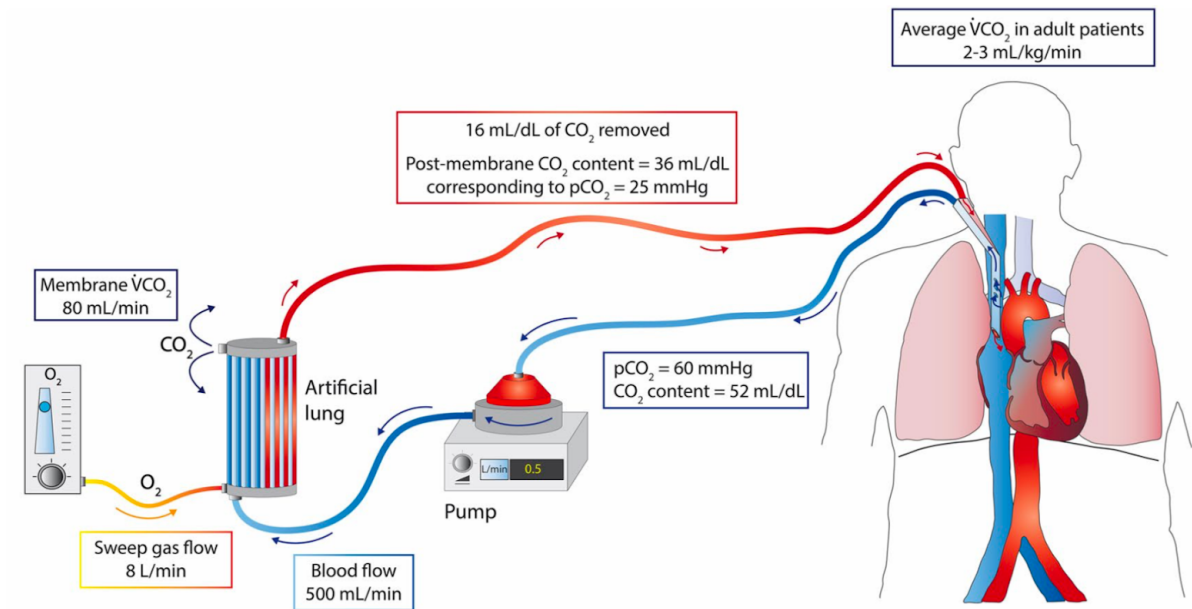
Au cours des 10 dernières années, l'évolution importante des caractéristiques des membranes, des canules et de l'ensemble des composants du circuit d'ECLS rend difficile la comparaison des différents dispositifs et notamment l'évaluation de la balance bénéfico-risque de l'ECCO₂R ⁽¹³⁸⁾.

Son utilisation devenant de plus en plus fréquente, une enquête de satisfaction à l'échelle nationale auprès de 236 centres a été réalisée ⁽¹³⁹⁾. 15% des réanimations françaises utilisaient l'ECCO₂R au profit de 303 patients dont 54% pour une mise sous ventilation ultra-protectrice soit 3 malades en moyenne par centre sur une période de 21 mois ⁽¹⁰⁴⁾. 63% utilisaient la NOVALUNG® et 10 réanimations sur les 35 recensées utilisaient un cathéter double lumière veineux. Le taux de satisfaction sur les capacités de décarboxylation affleurerait 8/10 et celui de la tolérance 7/10. Le manque de formation des équipes constituait le principal frein à son utilisation ⁽¹³⁹⁾. Cependant, bien qu'il s'agisse d'une thérapeutique nouvelle, s'adressant à un faible nombre de patients en SDRA, estimé à environ 12% parmi lesquels 30% seront récusés pour des troubles de la coagulation ou une contre-indication à l'anticoagulation systémique, cette technologie ne nécessite pas de formation spécifique coûteuse ou prolongée contrairement à l'ECMO ⁽¹⁰⁴⁾.

Enfin, il s'avère nécessaire de définir une population ciblée de patients pour qui il existerait un réel bénéfice à l'ECCO₂R ⁽¹⁴⁰⁾⁽¹⁴¹⁾. Ainsi, lors de la dernière réunion d'experts sur l'ECCO₂R, 7 sur 12 estimaient que le SDRA présentant un rapport PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg était l'indication première en vue d'une mise sous VUP caractérisée par la baisse du V_T, de la fréquence respiratoire à 20-25 bpm, de la pression motrice < 14 cmH₂O et de la pression alvéolaire < 25 cmH₂O, tout en gérant la capnie avec un objectif de PaCO₂ < 50-55 mmHg ⁽¹⁴²⁾.

1. Composants du circuit d'ECCO₂R

Le circuit d'ECCO₂R est composé de canules constituant les accès vasculaires, d'une pompe et d'une membrane d'échange. Elle a pour objectif principal l'élimination du CO₂ grâce à un débit de balayage en O₂ (*Figure 20*). Ses évolutions, au fil du temps, ont permis d'aboutir à un système de plus en plus performant et sûr.



VENO-VEINUS ECCO₂R JUGULAR CANNULATION

Figure 20: Exemple d'agencement d'un circuit d'ECCO₂R veino-veineux ⁽¹⁴³⁾

a) Les canules

Initialement artério-veineuses, les canules vasculaires tendent progressivement à être utilisées en veino-veineuse ⁽¹³⁷⁾. L'utilisation de canules de plus petite taille en termes de diamètre et de longueur est progressivement encouragée afin de réduire les risques de complications ⁽¹⁴⁴⁾. Pour une augmentation de taille de la canule de 2 Fr, le débit sang dans l'oxygénateur augmente de 300 mL/min ⁽¹²⁹⁾.

Apparus depuis la fin des années 1990, les dispositifs d'ECCO₂R dits à bas débit sont aujourd'hui constitués d'un cathéter veineux double lumière ⁽¹⁴⁵⁾ qui permet de réduire le risque de recirculation et améliore l'efficacité de la membrane de décarboxylation ⁽¹⁴⁶⁾.

La position de la canule est également importante puisqu'en cas de patient obèse ou avec une hyperpression intraabdominale elle doit être insérée de préférence en sous-clavier ou jugulaire plutôt qu'en fémoral permettant ainsi de garantir un meilleur débit sanguin sans augmentation des pressions dans le circuit ⁽¹⁴³⁾.

b) La pompe du circuit

Il a été proposé dans les années 1990-2000, un ECCO₂R à l'aide d'un système PECLA (Pumpless extracorporeal lung assist) dont le débit de circulation ne dépendait pas d'une pompe, source d'hémolyse, mais du débit cardiaque du patient ⁽¹⁴⁷⁾. Cependant ce système est rapidement tombé en désuétude. En effet, le débit cardiaque était la plupart du temps insuffisant pour assurer un débit efficace dans le dispositif et restait source de nombreuses complications non négligeables pouvant aller selon les études jusqu'à 25% (ischémie de membre, syndrome des loges, thromboses sur circuit, embolies gazeuses) ⁽¹⁴⁷⁾⁽¹⁴⁸⁾.

Aujourd'hui, c'est l'utilisation de système veino-veineux qui est privilégié. Il impose l'emploi d'une pompe permettant de garantir un débit suffisant dans l'ECLS qui s'équilibre 15 minutes après son dernier réglage ⁽¹⁴⁶⁾.

Des pompes spécifiques adaptées à des faibles débits se sont avérées nécessaires. En effet, l'utilisation de pompes destinées à l'ECMO dites à haut débit, utilisées à moins de 2 L/min, sont pourvoyeuses de recirculation et de contraintes plus élevées à l'origine de cisaillement des éléments figurés du sang responsables d'hémolyse intravasculaire et de thrombopénies pour une efficacité de pompe moindre ⁽¹⁴⁹⁾. L'utilisation d'une pompe spécifique adaptée au débit plus bas (ILA Activve[®] de NOVALUNG[®]) a depuis été approuvée en Europe et semble satisfaisante ⁽¹³⁷⁾⁽¹⁵⁰⁾.

c) La membrane d'échange

L'équipe de Kolobow est la première dès 1977 à travailler sur l'optimisation de la membrane d'échange avec pour objectif d'améliorer les capacités d'élimination du CO₂ et de diminuer les pressions de perfusion dans la membrane. Après conception de plusieurs modèles, celui retenu est une membrane en silicone coâtée par du polydiméthylsiloxane qui est multiperforée et repliée autour d'un pylône central ⁽¹⁵¹⁾.

2. Mécanismes de l'élimination du CO₂ par l'ECCO₂R

a) Rationnel physiologique

a. Élimination du CO₂ par les poumons

En condition physiologique, l'élimination du CO₂ repose sur la fonction respiratoire et cardiaque, illustrée par un ensemble d'équations facilitant sa compréhension.

La ventilation alvéolaire, source d'élimination du CO₂ est régie par l'équation suivante :

$$\dot{V}_A = FR \times (V_T - V_D) \text{ [Equation 1]}$$

Avec \dot{V}_A qui correspond au volume de gaz dans les alvéoles par unité de temps qui dépend de la fréquence respiratoire (FR), du volume courant (V_T) et du volume d'espace mort (V_D)

La pression partielle en CO₂ dans l'alvéole est égale à :

$$P_{ACO_2} = (VCO_2 / \dot{V}_A) \times K \text{ soit } VCO_2 = \dot{V}_A \times (P_{ACO_2} / K) \text{ [Équation 2]}$$

Avec P_{ACO_2} qui correspond à la pression alvéolaire en CO₂, VCO_2 à la production de CO₂ par l'organisme et K une constante correspondant au différentiel entre la pression atmosphérique au niveau de la mer et la pression de la vapeur saturante de l'eau.

A l'équilibre, la $P_A\text{CO}_2$ est considérée comme égale à la $P_a\text{CO}_2$.

L'un des autres facteurs régissant l'élimination du CO_2 dans l'organisme est illustré par le principe de Fick appliqué au CO_2 , qui montre que la $V\text{CO}_2$ est égale au produit du débit cardiaque (Q) par la différence de contenu en CO_2 du sang veineux ($C_v\text{CO}_2$) et du sang artériel ($C_a\text{CO}_2$) qui peut s'écrire ainsi :

$$V\text{CO}_2 = Q \times (C_v\text{CO}_2 - C_a\text{CO}_2)$$

$$\text{soit } C_v\text{CO}_2 = C_a\text{CO}_2 + (V\text{CO}_2/Q_e) \text{ [Équation 3]}$$

b. Élimination du CO_2 par l'ECCO₂R

En cas de mise sous ECCO₂R, le CO_2 produit par l'organisme est éliminé en partie par le dispositif ($J\text{CO}_2$) en plus de celui éliminé par le poumon. Par équivalence on peut écrire :

$$J\text{CO}_2 = Q \times (C_v\text{CO}_2 - C_{pm}\text{CO}_2) \text{ [Équation 4]}$$

avec $C_{pm}\text{CO}_2$ le contenu veineux en CO_2 après passage dans la membrane.

L'ECCO₂R se situant en amont du poumon, comme illustré par la *Figure 21*, le CO_2 présent après passage dans la membrane du dispositif de décarboxylation est alors égal au différentiel entre l'équation 3 et 4 soit :

$$V\text{CO}_2 - J\text{CO}_2 = Q \times (C_v\text{CO}_2 - C_a\text{CO}_2) - Q \times (C_v\text{CO}_2 - C_{pm}\text{CO}_2)$$

$$Q \times (C_v\text{CO}_2 - C_a\text{CO}_2) - J\text{CO}_2 = Q \times (C_{pm}\text{CO}_2 - C_a\text{CO}_2)$$

$$C_{pm}\text{CO}_2 = C_v\text{CO}_2 - (J\text{CO}_2/Q) \text{ [Equation 5]}$$

D'après l'ensemble de ces équations ⁽¹²¹⁾, les capacités d'élimination du CO_2 par l'ECCO₂R sont déterminées par le contenu veineux en CO_2 , les capacités d'élimination de la membrane du système d'ECCO₂R et le débit dans le dispositif.

Dans un souci de simplification, le shunt pulmonaire n'a pas été pris en compte dans les équations.

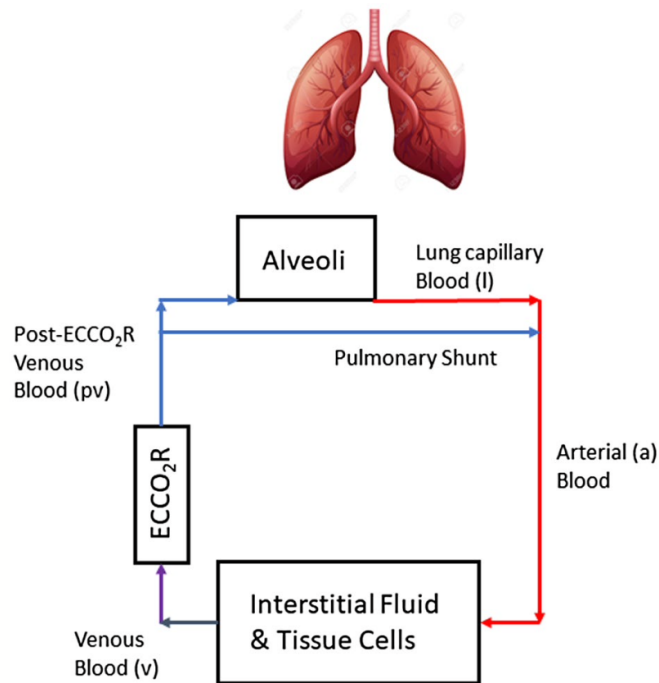


Figure 21 : Illustration de l'action de l'ECCO₂R sur les échanges en CO₂ ⁽¹²¹⁾

3. Les capacités de décarboxylation de l'ECCO₂R

Au-delà de la réflexion mathématique, en pratique clinique courante, la clairance du CO₂ au travers du dispositif d'ECCO₂R est en effet principalement dépendant du gradient de diffusion au sein de la membrane de décarboxylation qui dépend du contenu en CO₂, du débit de balayage, de la surface de la membrane et sa composition ainsi que du débit de sang au sein de la membrane ⁽¹⁴³⁾⁽¹⁵⁰⁾.

Les dernières générations d'ECCO₂R dit mini-invasif permettent une prise en charge de l'hypercapnie du SDRA avec une baisse de la ventilation minute de 70% principalement par baisse de la fréquence respiratoire ⁽¹⁵²⁾. Le CO₂ éliminé par la membrane croît avec le débit sang généré par la pompe et la quantité de CO₂ à l'arrivée dans la membrane ⁽¹⁵²⁾. Sa capacité d'élimination du CO₂ est comprise entre 126 et 165 mL/min selon l'objectif de PaCO₂ et la fréquence respiratoire pouvant être diminuée jusqu'à 14/min selon les modèles mathématiques pluricompartimentaux ⁽¹²¹⁾⁽¹³⁴⁾.

a) *Le type de membrane*

L'analyse de 2 dispositifs de décarboxylation a permis de mettre en avant l'intérêt de la surface d'échange. En effet, bien qu'ils ne fonctionnent pas avec le même débit pompe, celui dit à faible capacité d'extraction de CO₂ avec une membrane de 0,59m² présente une réussite à la mise sous ventilation ultra protectrice de 64% alors que celui à haute capacité d'extraction avec une membrane de 1,30 m² obtient une réussite à 92% ⁽¹⁵³⁾.

b) *Le débit sang*

Le débit sang au sein de la membrane, quant à lui dépend pour un système veino-veineux, de la taille de la canule, du taux de recirculation dans le circuit, de la surface de l'oxygénateur, de la précharge et de l'efficacité de la pompe ⁽¹⁴³⁾.

L'efficacité de la décarboxylation est démontrée pour un débit minimum de 300 mL/min à 550 mL/min ⁽¹⁰³⁾⁽¹⁵⁴⁾⁽¹⁵⁵⁾. En effet, dès la première étude in vivo animale en monocanule veineuse, les capacités de correction de l'hypercapnie induite par une baisse de la ventilation minute de 50% ont été démontrées pour des débit sang faibles entre 300 et 500 mL/min pendant toute la durée de l'étude, sans instabilité hémodynamique ni stigmatisme d'hémolyse à 72h ⁽¹⁵⁶⁾. En théorie, les capacités d'une membrane artificielle seraient alors d'éliminer 250mL/min de CO₂ par passage de 500mL/min de sang. Il est alors seulement nécessaire d'obtenir un débit pompe de 1L/min pour éliminer l'ensemble du CO₂ produit par l'organisme au repos ⁽¹²⁸⁾.

c) Le débit de balayage

L'utilisation du débit de balayage par dioxygène permet l'élimination du CO₂ comme le démontre la réascension de la PaCO₂ de manière significative à son arrêt sans modulation des paramètres ventilatoires ⁽¹²⁹⁾⁽¹⁵⁴⁾. Cette élimination se fait par diffusion au travers d'une membrane perméable au gaz et non aux liquides ⁽¹⁵⁷⁾ avec une efficacité d'autant plus marquée que la PaCO₂ initiale est élevée, le débit de balayage et le débit sang augmentés ⁽¹²⁹⁾⁽¹⁴⁶⁾⁽¹⁵⁰⁾⁽¹⁵¹⁾.

4. Les limites d'élimination du CO₂

Les modèles mathématiques ont permis de démontrer que la décarboxylation cesse de s'améliorer au-delà d'un certain seuil de débit circulatoire sous assistance, notion confirmée en pratique clinique avec un moindre effet du débit de balayage lors de l'ascension du débit pompe ⁽³⁰⁾⁽¹⁴⁶⁾ (Figure 22).

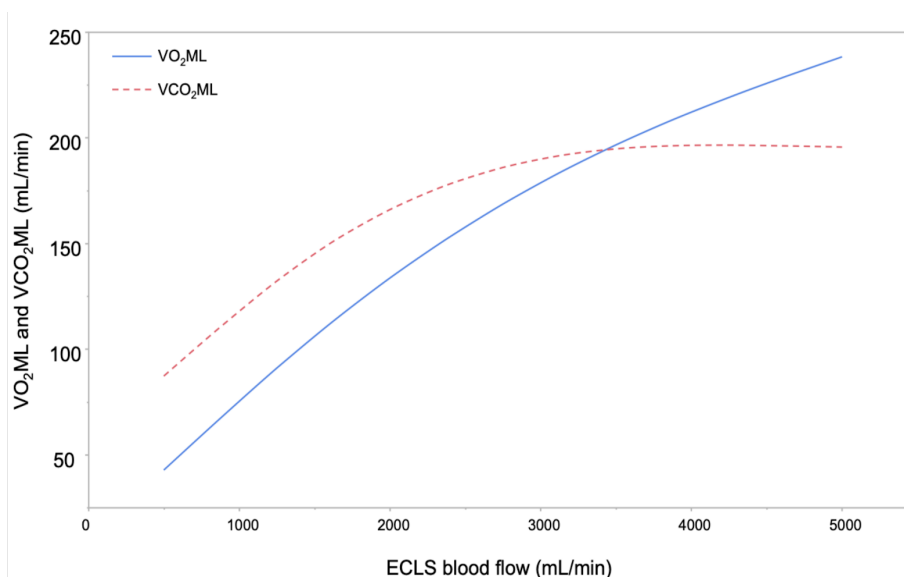


Figure 22 : Évolution de l'élimination du CO₂ selon le débit sang de l'ECLS ⁽³⁰⁾

Sur étude animale, il a en effet été prouvé que la variation du débit sang de 100 à 400 mL/min, n'améliorait pas significativement l'élimination du CO₂ pour un débit de balayage > 4L/min et une surface de membrane à 1,8m², y compris même si la surface de cette dernière doublait ⁽¹⁵²⁾. Ce travail conforte l'idée que chaque dispositif comporte ses propres caractéristiques qui sont indispensables à connaître lors de son utilisation afin d'optimiser la prise en charge.

5. O₂ et ECCO₂R

a) *Une capacité d'oxygénation non significative mais non nulle*

Le rôle premier de l'ECCO₂R est d'assurer l'élimination du CO₂. Cependant, elle ne peut se faire sans maintenir par ailleurs l'oxygénation ⁽¹⁵⁸⁾.

Dans la littérature, les différentes analyses des capacités d'oxygénation de membrane d'ECCO₂R retrouve au maximum un transfert d'O₂ de 6mL/m²/min pour une surface de 1,6 cm² grâce à un débit sang de 1000 mL/min ⁽¹⁵¹⁾. L'oxygénation n'est pas significativement améliorée à faible débit pompe ⁽¹⁵⁵⁾.

Malgré tout, plusieurs études ont retrouvé une amélioration de la PaO₂ avec l'ascension du débit sang de 500 mL/min au minimum et jusqu'à 2L/min avec une amélioration significative du rapport PaO₂/FiO₂, à 2 heures d'installation du dispositif, à plus de 1L/min ⁽¹²⁹⁾⁽¹⁵⁰⁾⁽¹⁵⁹⁾.

Cet effet est d'autant plus marqué que la PACO₂ décroît ⁽¹²⁹⁾.

b) *L'hypoxémie induite par l'ECCO₂R*

A l'initiation du dispositif d'ECCO₂R, on peut remarquer une baisse de la PaO₂ pour laquelle plusieurs explications sont retrouvées :

a. *Les modulations de la ventilation mécanique*

La baisse de la ventilation-minute conduit à la baisse de l'apport d'O₂ ⁽¹⁵⁶⁾. Toutefois si la ventilation-minute est maintenue au-delà de 30% de son débit de base les échanges en dioxygène ne sont pas altérés ⁽¹⁵¹⁾.

La diminution des V_T et de la fréquence respiratoire conduit à une baisse de la pression alvéolaire qui accroît le risque de dérecrutement ⁽³⁰⁾ d'autant plus que la ventilation décroît et que le poumon est atteint. Ce collapsus alvéolaire peut être restreint par une ascension de la PEP qui permet de lutter contre l'ascension de la pression d'ouverture des alvéoles ⁽³⁰⁾⁽¹⁶⁰⁾.

b. *Les atelectasies d'absorption*

Elles sont favorisées par 2 voies et retentissent sur la PaO₂.

Tout d'abord, lors de la baisse de l'apport d'O₂ arrivant à l'alvéole par baisse de la ventilation-minute, le rapport ventilation/perfusion tend à atteindre un niveau critique source d'un collapsus de l'unité alvéolaire ⁽¹⁵⁶⁾⁽¹⁶⁰⁾.

Aussi, si la quantité en dioxygène arrivant dans la membrane artificielle est élevée, la dénitrégation s'accélère favorisant les atelectasies ⁽¹⁶⁰⁾.

c. *Le retentissement de la pression partielle en CO₂*

L'élimination extracorporelle de CO₂ est responsable d'une baisse de la PaO₂ par l'intermédiaire de la baisse du quotient respiratoire (R) qui peut être compensée par un apport augmenté en O₂ ⁽³⁰⁾⁽¹⁶¹⁾⁽¹⁶²⁾.

i. Rappels physiologiques

L'équation des gaz alvéolaires relie la P_{AO_2} à la P_{aCO_2} en fonction du quotient respiratoire R pour une FiO_2 donnée :

$$P_{AO_2} = K \times FiO_2 - (P_{aCO_2}/R)$$

avec K une constante correspondant au différentiel entre la pression atmosphérique au niveau de la mer et la pression de la vapeur saturante de l'eau ;
R = quotient respiratoire

Le quotient respiratoire R correspond au rapport entre élimination de CO_2 ($V_{CO_{2,NL}}$) / consommation d' O_2 (VO_2). Au repos, le quotient respiratoire R est de 0,8 avec une élimination pulmonaire de CO_2 ($V_{CO_{2,NL}}$) de 200mL/min et une consommation d'oxygène (VO_2) de 250 mL/min⁽¹⁶²⁾.

Ainsi, pour une FiO_2 et un R donnés, toute baisse de la P_{aCO_2} entraîne mécaniquement une augmentation de la P_{AO_2} (Figure 23).

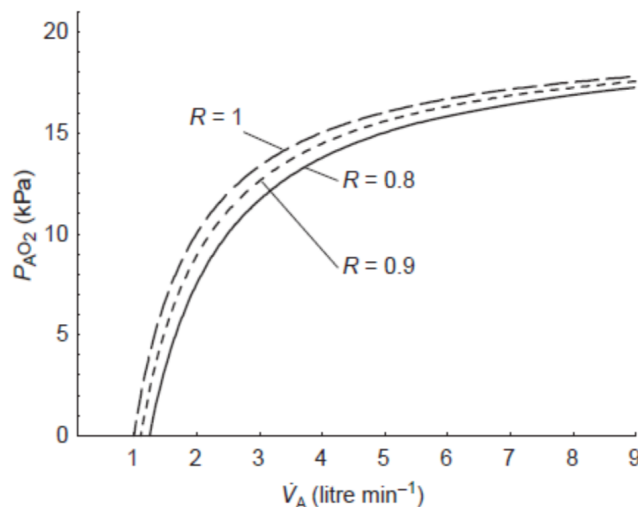


Figure 23 : Évolution de la PAO_2 et de la \dot{V}_A selon le quotient respiratoire (R). Pour un R et une FiO_2 donnée, l'augmentation de la \dot{V}_A entraîne une baisse de la P_{aCO_2} et une augmentation de la P_{AO_2} ⁽¹⁶²⁾

ii. Évolution du quotient respiratoire et de la P_{AO_2} sous ECCO₂R

Sous ECCO₂R, on assiste à une diminution importante du R liée à l'élimination extracorporelle du CO_2 par la membrane, car dans ce cas :

$$R = (V_{CO_{2,NL}} - V_{CO_{2,ML}})/VO_2$$

Avec $V_{CO_{2,NL}}$ la quantité de CO_2 éliminée par le poumon et $V_{CO_{2,ML}}$ la quantité de CO_2 éliminée par la membrane de décarboxylation

Ainsi, pour une capacité d'élimination habituelle du CO_2 de la membrane d'environ 50% de celle du poumon, le R sera abaissé à 0,4. Suivant l'équation des gaz alvéolaires et pour une FiO_2 donnée, la baisse du R est proportionnellement plus importante que celle de la P_{aCO_2} et sera responsable d'une baisse de la P_{AO_2} ⁽¹⁵²⁾.

Afin de restreindre l'altération de la PAO_2 à l'instauration de l'ECCO₂R, il peut être nécessaire d'augmenter la FiO_2 afin de compenser l'augmentation du rapport $PaCO_2/R$ ⁽¹⁶⁰⁾.

Théoriquement, il serait donc intéressant de fixer l'objectif de baisse de la $PaCO_2$ adaptée à la variation calculée du R liées aux capacités d'élimination de l'ECCO₂R. Plus les capacités de décarboxylation seront importantes plus le quotient respiratoire sera bas et plus les cibles de $PaCO_2$ devront être abaissées. Cependant en pratique courant cette méthode de calcul semble complexe et peu applicable.

L'impact du dispositif de décarboxylation sur la PaO_2 nécessite d'interpréter avec prudence le rapport PaO_2/FiO_2 sous ECCO₂R. En effet, l'altération de ce ratio est en partie liée à la diminution du quotient respiratoire induite par la mise sous ECCO₂R sans aggravation véritable des échanges alvéolaires ⁽¹⁶³⁾.

6. Les contre-indications de l'ECCO₂R

Malgré ses effets bénéfiques, l'ECCO₂R présente des contre-indications auxquelles il n'est pas licite de déroger. Tout d'abord, le dispositif nécessitant une anticoagulation systémique, un saignement intracrânien ou du système nerveux central (SNC) au même titre qu'une contre-indication à l'anticoagulation rendent impossible son utilisation (insuffisance hépatique sévère, hépatite fulminante, thrombopénie < 50 G/L, thrombopénie induite à l'héparine). Aussi, un pronostic à court terme compromis par une maladie au devenir sombre comme un cancer évolutif, un IMC > 45 kg/m², une immunosuppression pharmacologique majeure définie par un taux de PNN < 400/mm³ ou une ventilation mécanique depuis plus de 7 jours sont des critères d'exclusion fréquemment listés dans la littérature ⁽¹⁰⁴⁾⁽¹²⁸⁾.

7. Les complications de l'ECCO₂R

Comme toute thérapeutique innovante, le rapport bénéfice/risque de l'ECCO₂R est difficile à évaluer face à la cinétique d'évolution des dispositifs d'ECLS rendant les revues de littérature rapidement obsolètes ⁽¹⁶⁴⁾. Les systèmes artério-veineux, pourvoyeurs de complications principalement hémorragiques et ischémiques ne font plus partie de l'arsenal thérapeutique ⁽²⁵⁾.

L'amélioration des matériaux et composants des circuits conduit à une meilleure biocompatibilité permettant de réduire la stimulation des cascades de coagulation et d'inflammation ⁽¹⁶⁴⁾, favorisée par l'utilisation de débit sang plus bas, de membrane de décarboxylation plus petite, de canules plus petites et d'un « priming » plus faible ⁽¹⁶⁵⁾.

A ce jour, aucune complication grave engageant le pronostic vital à court terme n'a été mise en avant dans les différentes études ⁽²⁶⁾⁽¹⁰³⁾⁽¹⁶⁶⁾. En revanche, de nombreuses dysfonctions mécaniques sont décrites comme des dysfonctions de pompe ou de canule, des coagulations de filtre, des mobilisations du cathéter. Les complications en lien avec l'ECCO₂R sont de 3 types ⁽¹³⁵⁾⁽¹⁴³⁾:

- Tout d'abord elles peuvent se caractériser par des anomalies sur le circuit, définies par une malposition ou une mobilisation voire une plicature de la canule, une thrombose du circuit, un hématome au point de ponction ou encore un anévrysme/pseudo anévrysme.

- Les complications peuvent également être purement mécaniques avec des anomalies/dysfonctions de pompe, de membrane échangeuse, la formation de thrombi ou d'embolies gazeux.
- Enfin, ce dispositif est source pour le patient :
 - D'une aggravation de l'hypoxémie après mise en VUP
 - D'anémie en rapport avec
 - Des saignements ⁽¹⁴³⁾ sur le site de canulation liés à l'anticoagulation, qui sont rapportés chez près de 60% des patients dans les plus petites séries ⁽¹⁶⁷⁾ qui datent le plus souvent d'avant les années 2000 ⁽¹³⁸⁾
 - Une hémolyse, bien souvent non statistiquement significative ⁽¹⁶⁷⁾ pouvant être réduite par ascension du débit de balayage plus que du débit sang ⁽¹⁵⁶⁾
 - De troubles de l'hémostase et de la coagulation :
 - D'une thrombopénie ⁽¹⁴³⁾⁽¹⁶⁸⁾ sans nécessité de transfusion de plaquettes ⁽¹⁶⁷⁾
 - La littérature rapporte des cas de syndrome de Von Willebrand acquis ainsi qu'un déficit en facteur XIII de la coagulation qui récupèrent ad integrum après retrait de l'ECLS. Aucun de nos tests de coagulopathie courants ne permettent de détecter les altérations inhérentes à la mise sous ECLS et de prédire ainsi le risque de saignement ⁽¹⁶⁷⁾
 - Il convient également d'évoquer le risque de thrombopénie induite à l'héparine (TIH) lié l'anticoagulation systémique par héparine nécessaire au bon fonctionnement de l'ECLS avec des objectifs d'activité antiXa HNF à 0,3-0,6 UI/mL ⁽¹³⁵⁾
 - En revanche, aucun déficit en fibrinolyse ou hyperfibrinolyse n'a été relevée après analyse par thromboélastographie ⁽¹⁶⁷⁾

Sur 95 patients ayant reçu l'ECCO₂R entre 3 et 8 jours, seuls 2 évènements indésirables graves sont survenus : un pneumothorax post ponction et un hématome intra-parenchymateux spontané ⁽¹⁰⁴⁾.

Parmi les études les plus récentes, celle de l'équipe de Deniau permet de mettre en avant 2 complications principales, le saignement et la thrombose de filtre, qui représentent à elles seules 63% des complications ⁽¹³⁹⁾. Cette tendance est confirmée également dans un travail mené en France dans lequel 15% de thromboses de filtre plus ou moins étendues sont constatées dont un épisode a nécessité un changement en urgence du filtre sans conséquence délétère pour le patient ⁽¹⁶⁸⁾.

Les systèmes veino-veineux sont plus propices aux complications de type thrombose de circuit, dysfonction de membrane ou de cathéter ⁽¹³⁸⁾⁽¹⁵⁰⁾ retrouvés dans presque 40% des cas sans conséquence pour les patients ⁽¹⁰⁴⁾.

Une étude récente prospective dans des centres de référence a permis de confirmer cette tendance. Aussi, le système NOVALUNG® ne retrouve pas de problématique d'hémolyse mais de thrombose de membrane, bien plus fréquente qu'avec l'HEMOLUNG® cependant connue pour une visualisation des thrombi dans la membrane moins aisée ⁽¹³⁵⁾.

Plus le débit dans la pompe est élevé, plus l'hémolyse et les saignements sont fréquents comme le démontre l'analyse des systèmes à haute capacité d'extraction de CO₂ à hauteur respectivement de 21 et 27% contre 6% pour les dispositifs à faible capacité d'extraction ⁽¹⁵³⁾.

Dans les études récentes, 6% des patients sous ECCO₂R ont été transfusés d'un volume moyen d'un concentré de globules rouges (CGR) ⁽¹⁰⁴⁾ sans instabilité hémodynamique ou saignement majeur ⁽¹⁵⁴⁾.

Au total, le taux de mortalité sous ECLS décroît ces dernières années ⁽¹⁶⁴⁾ et oscillent entre 0 et 25% selon les études ⁽²⁵⁾⁽¹³⁸⁾. Chez les patients sevrés d'ECCO₂R aucun décès n'a été retrouvé en service de soins critiques, confirmant son efficacité et sa sécurité ⁽¹³⁵⁾. Après mise en ventilation ultra-protectrice sous couvert d'un ECCO₂R pour des SDRA modérés, 78% des patients ont survécu à J28 et 62% sont sortis de l'hôpital ⁽¹⁰⁴⁾. Plus l'ECCO₂R est initié tôt plus le taux de survie semble amélioré sans toutefois retrouver une confirmation statistique ⁽¹⁴⁴⁾⁽¹⁴⁷⁾⁽¹⁴⁸⁾.

8. Comparaison ECCO₂R / ECMO : avantages de l'ECCO₂R

La principale interrogation reste celle de l'intérêt de l'ECCO₂R en comparaison à l'ECMO capable à la fois de décarboxyler et d'oxygéner ⁽¹⁶¹⁾⁽¹⁶⁵⁾.

Dès 1986, Gattinoni étudie la mortalité d'une population de patients présentant les mêmes critères d'éligibilité à l'ECMO pour les mettre sous ECCO₂R avec un taux de mortalité nettement plus faible en passant de 91% à 51,2% ⁽¹⁶⁶⁾.

Les études les plus récentes sur l'utilité de la mise sous ECMO des SDRA sévères ne retrouvent pas d'amélioration de la mortalité à 60 jours avec des taux de complication non négligeables représentés par des thrombopénies et des saignements nécessitant le recours à une transfusion pour certains patients de plus de 10 CGR ⁽¹⁶⁹⁾.

L'ECCO₂R présente de nombreux avantages mécaniques dont le principal est d'utiliser des canules de moindre taille ⁽¹⁶⁴⁾ et des débits plus faibles ⁽¹⁶⁵⁾.

	Renal support (CVVH) V-V	Partial extracorporeal support (ECCO ₂ R)		Total extracorporeal support (ECMO)	
		V-V	A-V	V-V	A-V
Blood flow (l/min)	0.2-0.3	0.3-0.5	1.0-2.5	2.0-5.0	5.0
Vascular access	V-V shunt	V-V shunt	A-V femoral shunt	V-V shunt	A-V shunt
Catheter's diameter (F)	12 F Double-lumen	14 F Double-lumen	A: 13 V: 15	Inlet 19-24 Outlet 15-21	A: 19-24 V: 16
Priming volume (ml)	140-160	300	350	500	500
Needs for heparin (IU/min)	4-12	4-18	3.5-10	10-20	10-20
Membrane surface (m ²)	-	1.3	1.3	1.8	1.8
CO ₂ extraction (% of baseline)	-	25	50	>50	>50
O ₂ transfer (ml/min)	-	10	20-60	140-340	340

Tableau 1 : Comparaison des dispositifs de dialyse, d'ECCO₂R et d'ECMO sur leurs caractéristiques mécaniques et leurs capacités de décarboxylation et d'oxygénation ⁽¹⁶⁵⁾

En comparaison à l'ECMO, les anomalies de la coagulation sont moins profondes sous ECCO₂R. En effet 28% des patients ont présenté une activité en facteur XIII inférieure à 50% contre 80 à 90% sous ECMO. A cela s'ajoute une hypofibrinémie rapportée chez 40% des patients sous ECMO ⁽¹⁶⁷⁾.

Aussi, au sein d'une équipe la logistique de l'ECCO₂R reste plus simple ⁽¹⁶⁴⁾ puisqu'elle ne nécessite pas de diplôme spécifique, ni d'équipe chirurgicale cardiovasculaire, ni de ressources infirmières supplémentaires ⁽²⁶⁾.

Quoi qu'il en soit, ces 2 technologies restent coûteuses imposant des indications justifiées.

Le surcoût de l'utilisation de l'ECCO₂R s'élève à environ 25% du cout de l'hospitalisation et représenterait pour un pays tel que les États-Unis un surcoût annuel de près de 295 millions de dollars par an ⁽¹⁷⁰⁾.

9. Le sevrage de l'ECLS

Comme toute suppléance d'organe il s'avère nécessaire d'envisager un sevrage du soutien par décarboxylation en vue d'une décanulation à court terme. Même si chaque service est en mesure de protocoliser lui-même sa stratégie, un protocole de sevrage de l'ECCO₂R est retrouvé dans la littérature ⁽¹⁴²⁾. La situation doit être pérenne depuis plus de 12 heures selon les conditions suivantes :

- Rapport PaO₂/FiO₂ > 200 mmHg
- V_T > 6 ml/kg de PIT
- PEP entre 5 et 10 cmH₂O
- Pression motrice < 14 cmH₂O
- Fréquence respiratoire entre 20 et 30/min
- Débit de gaz frais à 0L/min après décroissance par pallier de 2L/min
- pH > 7,30 et d'une FR < 25

10. L'ECCO₂R : une technologie pour des patients ciblés ?

Pour améliorer la balance bénéfice-risque, il devient indispensable de cibler une population.

A partir d'une simple réflexion basée sur les équations fondamentales de la fonction respiratoire, les patients annoncés comme bénéficiant le plus de la mise sous ECCO₂R sont ceux dont la compliance du système respiratoire est la plus altérée, l'espace mort alvéolaire le plus grand et la baisse des pressions alvéolaires lors de la mise en VUP la plus large ⁽¹⁴⁰⁾⁽¹⁴¹⁾.

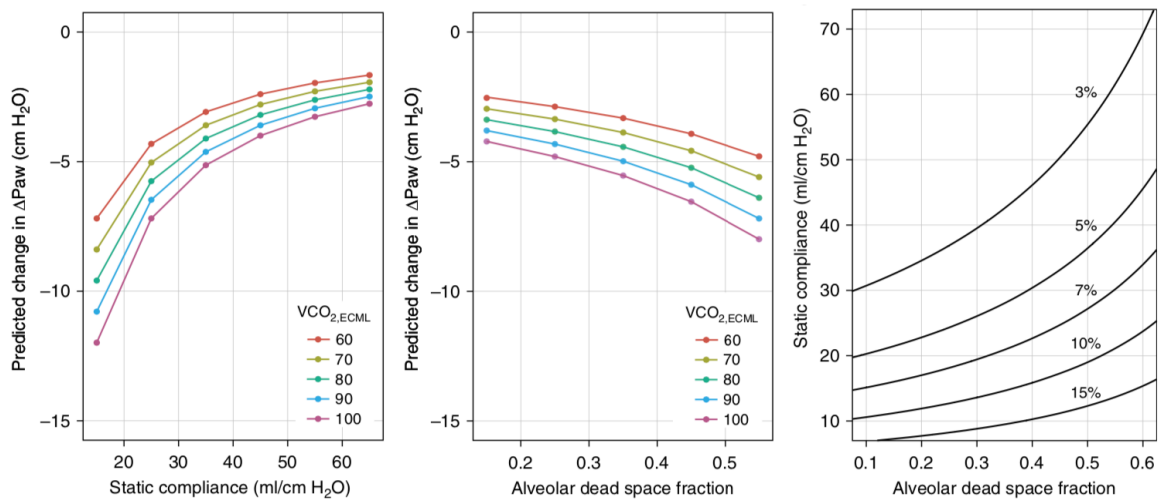
Aussi, l'amélioration de la pression motrice (ΔP) est d'autant plus marquée que la fréquence respiratoire, la compliance et la PaCO₂ avant mise sous ECCO₂R sont basses ⁽¹⁴⁰⁾ encourageant à une mise en place de cette stratégie précocement, associée aux capacités de décarboxylation du dispositif ⁽¹⁴¹⁾.

L'ensemble de ces variations entre la mécanique ventilatoire avant et après la mise sous ECCO₂R associée à une adaptation des paramètres ventilatoires est résumé par l'équation suivante déterminée selon des modèles de recherche fondamentale :

$$\Delta P_2 - \Delta P_1 = \frac{-K}{C_{RS} \times (1 - V_D/V_T) \times FR \times PaCO_2} \times VCO_{2, ECCO_2R}$$

avec ΔP_1 = la pression motrice avant la mise sous ECCO₂R, ΔP_2 = la pression motrice après la mise sous ECCO₂R, K = la constante du rapport entre la ventilation alvéolaire minute et la quantité de CO₂ éliminé par le poumon, C_{RS} = la compliance du système respiratoire, V_D/ V_T = le rapport entre l'espace mort alvéolaire et anatomique sur le volume insufflé, FR = la fréquence respiratoire, PaCO₂ = la pression artérielle en CO₂, VCO_{2, ECCO₂R} = la quantité de CO₂ éliminé par l'ECCO₂R ⁽¹⁴⁰⁾

Les courbes d'analyses correspondantes sont retranscrites sur la *Figure 24*.



*Figure 24 : Figures de gauche et du milieu : Évolution des variations de pression motrice après mise sous ECCO₂R selon la compliance, le volume d'espace mort et la décarboxylation. Plus la compliance est basse et l'espace mort élevé, plus la pression motrice est réduite et ceux d'autant plus que la PaCO₂ est réduite reflétée par un taux d'élimination du CO₂ par la membrane élevée (VCO_{2,ECML}).
Figure de droite : Évolution prédite de la baisse de la mortalité selon la compliance et la fraction d'espace mort alvéolaire avant mise sous ECCO₂R. Plus la compliance est altérée et la fraction d'espace mort élevée plus le bénéfice est important ⁽¹⁴⁰⁾.*

Au vu de ces modèles, l'ECCO₂R serait donc en capacité de réduire la mortalité et cela dès un taux d'élimination de CO₂ faible ⁽¹⁴⁰⁾.

L'ensemble de ces données issues d'une revue exhaustive de la littérature encourage à poser des indications de suppléance par ECCO₂R pour des pathologies précises et sur une population restreinte ⁽¹⁴⁰⁾.

L'étude de Bein vient conforter cette idée puisqu'il parvient à démontrer l'absence de bénéfice de l'ECCO₂R chez le SDRA tout venant. En revanche, pour les patients avec un rapport PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg, la mise en VUP avec ECCO₂R permettait une baisse du nombre de jours sous assistance respiratoire à J28 et J60 de prise en charge en comparaison du groupe contrôle mis en VP. (11,3 vs 5,0 à J28 et 40,9 vs 28,2 à J60) ⁽²⁵⁾.

L'instauration de l'ECCO₂R dans le traitement du SDRA modéré à sévère à compliance effondrée laisse entrevoir une perspective thérapeutique majeure. Cette technologie, bien qu'exceptionnelle à ce jour, est efficace et sûre. Elle semble pertinente pour une population très ciblée de SDRA.

Synthèse

LE SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE AIGÛE (SDRA) correspond à une atteinte aigüe diffuse inflammatoire du parenchyme pulmonaire, caractérisée par une augmentation de la perméabilité vasculaire, un œdème interstitiel pulmonaire et une perte du pourcentage de tissu aéré, desquels résultent une hypoxémie et un infiltrat alvéolaire bilatérale radiographique. D'apparition brutale, classiquement inférieure à une semaine, l'hypoxémie n'est pas exclusivement expliquée par une défaillance cardiaque ou une surcharge vasculaire. Les critères de Berlin ont permis de catégoriser 3 stades de SDRA, en fonction de la sévérité de l'hypoxémie, dont l'analyse basée sur le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ s'étend de 300 à 100 mmHg, chez un patient intubé et ventilé avec au minimum 5 cmH₂O de PEP. D'origine pulmonaire dans près de deux tiers des cas, il ne représente pas moins de 10% des admissions en secteur de soins critiques dans le monde.

Cette pathologie est théorisée par le concept du "**BABY LUNG**" caractérisé par des zones pulmonaires atelectasiées prédominantes dans les régions déclives réduisant significativement le volume pulmonaire. Les régions de baby lung non dépendantes, en partie ventrale, nécessitent une protection vis-à-vis du risque de surdistension en modulant les V_T et les pressions. En revanche, dans les régions dépendantes postérieures atelectasiées, il est nécessaire d'appliquer une PEP afin de restreindre le dérecrutement et d'augmenter le volume de baby lung. Le SDRA est scanographiquement illustré par une hétérogénéité du parenchyme pulmonaire en 4 zones : aérées, faiblement aérées, non aérées et en hyperinflation.

Avec le traitement étiologique, la curarisation et le décubitus ventral, la ventilation mécanique est un élément essentiel du traitement du SDRA. Elle doit être individualisée à chaque patient car il existe un risque significatif de **LESIONS INDUITES PAR LA VENTILATION INVASIVE (LIVI)**. Celles-ci aggravent le pronostic des patients par le biais de la réaction inflammatoire pulmonaire et systémique qu'elles entraînent. On décrit plusieurs types de LIVI que sont l'atélectraumatisme, le barotraumatisme, le volotraumatisme et le bio-traumatisme.

Il n'existe à ce jour aucun protocole de réglage du ventilateur faisant consensus au sein de la communauté scientifique. Cependant, l'ensemble des experts s'accordent à dire qu'il est nécessaire de restreindre le stress pulmonaire ainsi que les fermetures/ouvertures d'alvéoles.

Les stratégies ventilatoires ont donc été progressivement adaptées pour répondre au double objectif de maintien de l'hématose minimum nécessaire et de diminution des contraintes pulmonaires pour prévenir les LIVI.

Les stratégies ventilatoires s'attachent initialement à la réduction des V_T , puis à la surveillance des pressions alvéolaires et de la pression motrice pour aboutir à **LA VENTILATION PROTECTRICE** définie selon les caractéristiques suivantes :

- V_T à 6 mL/kg de PIT
- Une pression alvéolaire à 28-30 cmH₂O
- Une pression motrice < 15 cmH₂O

Cependant, les différents travaux ont démontré que ces paramètres étaient limités dans leur pertinence clinique. En effet qu'il s'agisse de la pression alvéolaire ou de la pression motrice, elles ne reflètent pas toujours l'impact réel de la ventilation mécanique sur le parenchyme

pulmonaire puisqu'elles analysent le système respiratoire dans sa globalité, sans permettre de faire la part entre la cage thoracique et le poumon.

Afin de privilégier une estimation plus précise de l'effet de la ventilation sur les poumons, l'utilisation de **LA PRESSION TRANSPULMONAIRE (P_{TP})** a été proposée. Son calcul est possible grâce à la mesure de la pression pleurale estimée par une sonde œsophagienne. La pression transpulmonaire peut alors être calculée selon 2 méthodes :

- La pression transpulmonaire absolue, qui correspond au différentiel brut entre la pression alvéolaire et la pression pleurale. Elle serait pertinente pour l'analyse des régions dépendantes.
- La pression transpulmonaire relative qui est plus précise car son calcul prend en compte les caractéristiques propres du parenchyme pulmonaire et du système respiratoire. Elle correspond au rapport de l'élastance pulmonaire et du système respiratoire multiplié par la pression alvéolaire ou la PEP selon la phase du cycle respiratoire. L'utilisation de la P_{TP} relative serait plus adaptée à l'analyse des régions non dépendantes et estimerait mieux le stress pulmonaire.

L'utilisation des pressions transpulmonaires relatives est à privilégier. Elles sont moins à risque de surdistension alvéolaire dans les zones non dépendantes qui sont celles les plus à risque de LIVI. Les P_{TP} relatives permettent de régler plus précisément le ventilateur avec :

- *La « best PEP » titrée pour une P_{TP} expiratoire entre 0 et 5 cmH₂O afin de limiter le dérecrutement alvéolaire télé expiratoire*
- *Le « best V_T » titré pour une P_{TP} inspiratoire (correspondant au stress) inférieure à 20 cmH₂O afin de limiter la surdistension alvéolaire lors de la phase inspiratoire*

La nécessité de réduction des V_T en deçà de 6 mL/kg de PIT pour réduire le stress trop important conduit à la mise en place d'**UNE VENTILATION ULTRA-PROTECTRICE**. Elle entraîne logiquement une baisse de la ventilation alvéolaire responsable de l'apparition ou de l'aggravation d'une hypercapnie parfois sévère. L'impact négatif de cette dernière sur le devenir du patient a fait abandonner le concept dépassé d'hypercapnie permissive, au profit de la mise en place de systèmes de **DECARBOXYLATION EXTRACORPORELLE ou encore EXTRACORPOREAL CO₂ REMOVAL (ECCO₂R)** pour maintenir la PaCO₂ < 55 mmHg.

Il s'agit d'un système de circulation extracorporelle veino-veineuse où le CO₂ est éliminé au travers d'une membrane artificielle spécifique faisant l'interface entre

- Le sang veineux circulant à un débit idéalement réglé entre 800 et 1200 mL/min
- Et du dioxygène dont le débit de balayage réglé entre 1 et 15 L/min détermine l'intensité de la décarboxylation.

L'ECCO₂R ne possède pas en théorie de capacité d'oxygénation extracorporelle en raison des débits sanguins trop faibles. A l'inverse, il peut même entraîner une légère dégradation du rapport PaO₂/FiO₂, facilement traitée par l'augmentation de la FiO₂ et l'optimisation de la PEP.

La formation des équipes et l'acquisition d'expérience dans la technique est fondamentale pour la sécurité des patients. Bien qu'invasif, les études ne rapportent que des complications bénignes de l'ECCO₂R liées à des dysfonctions de circuits ou à l'anticoagulation (saignement ou thrombose).

Dans l'attente d'études robustes sur de grands échantillons le choix des meilleures indications d'ECCO₂R repose sur des études fondamentales, des petites séries et des rapports d'experts : ***Le meilleur rapport bénéfice/risque quant à l'utilisation de l'ECCO₂R semble être obtenu pour des patients présentant un SDRA avec un rapport PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg et une compliance pulmonaire basse.***

Travail réalisé au sein du service

A la lumière de l'ensemble de ces notions, la prise en charge des patients en SDRA les plus sévères repose dans notre unité sur un **PROTOCOLE VENTILATOIRE** privilégiant la protection pulmonaire (Figure 25).

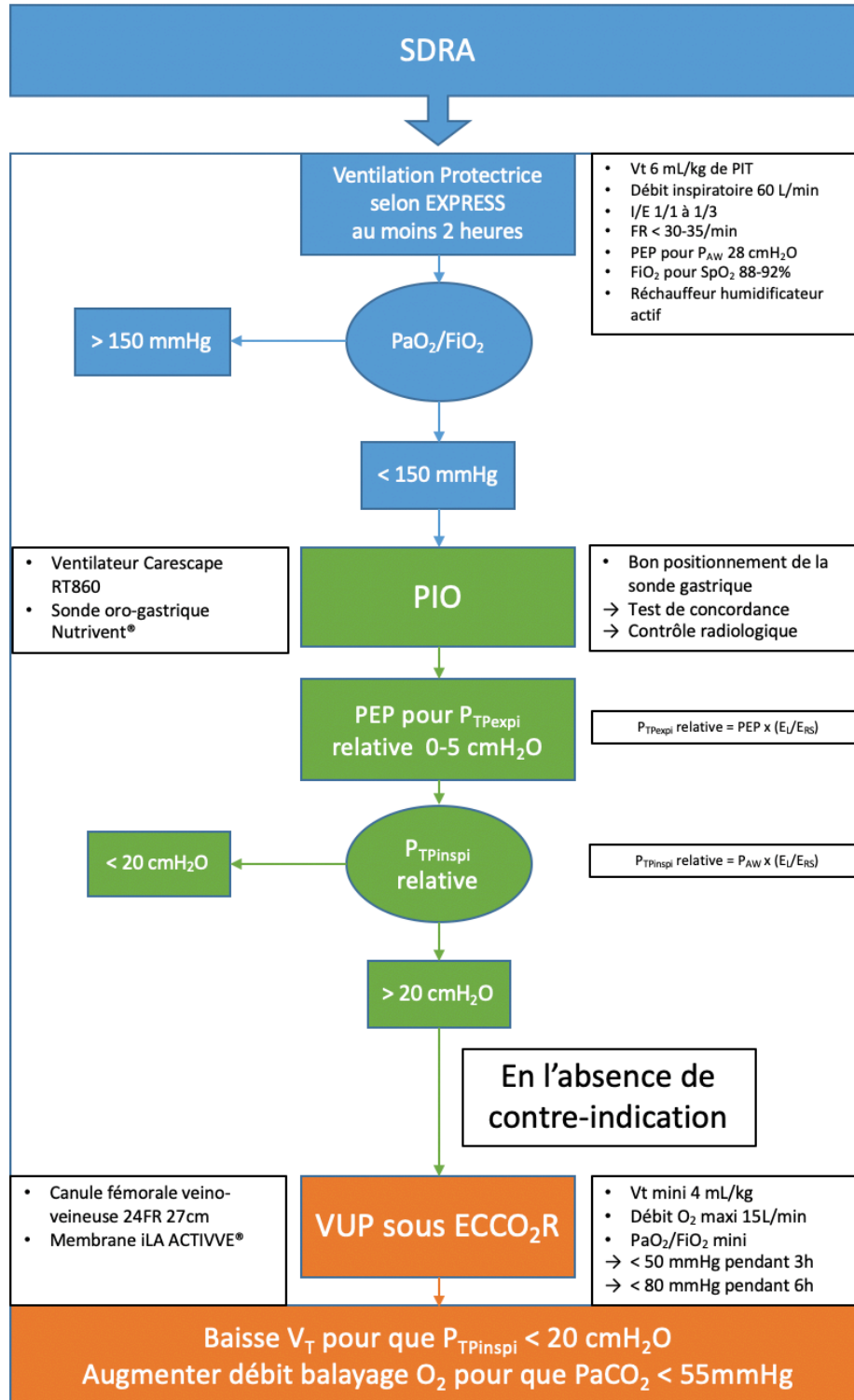


Figure 25 : Protocole de prise en charge ventilatoire des patients en SDRA du service de réanimation de l'HIA Robert Picqué

La réussite de la ventilation ultra-protectrice est définie comme l'association :

- D'une ventilation avec une $P_{TP_{inspi}}$ relative < 20 cmH₂O obtenue par un $V_T < 6$ mL/kg de PIT
- En l'absence de dégradation sévère de l'oxygénation nécessitant un recours à l'ECMO
- Avec maintien d'une $PaCO_2 < 55$ mmHg pour un débit de balayage de l'ECCO₂R ≤ 15 L/min
- Avec un fonctionnement satisfaisant du circuit d'ECCO₂R
 - Un débit pompe entre 800 et 1200 mL/min
 - Des pressions de l'ensemble du système dans les limites de bon fonctionnement
 - L'absence d'effet indésirable grave nécessitant l'arrêt de l'ECCO₂R
- Dans un contexte de stabilité hémodynamique

L'échec est défini par l'absence de l'un de ces critères.

L'objectif de ce travail est de rendre compte des résultats de la mise en œuvre protocolisée de la VUP sous ECCO₂R chez des patients en SDRA sévère pendant la crise COVID 2019-2021. Il s'agit d'une stratégie ventilatoire innovante basée sur une réflexion physiologique avancée qui n'a pas encore été décrite dans la littérature.

1. Matériel et méthode

Une analyse de dossiers a été menée chez les patients en SDRA mis en VUP sous ECCO₂R au sein du service de réanimation de l'HIA Robert Picqué pendant la période du 1^{er} novembre 2019 au 31 mai 2021. Il s'agit d'un service de réanimation polyvalente comportant 9 lits, expérimenté dans la prise en charge des pathologies respiratoires, et pratiquant l'ECCO₂R. Dans ce cadre l'utilisation de l'ECCO₂R est protocolisée et habituelle avec plus de 133 jours de décarboxylation auprès de 14 patients en 4 ans.

2. Objectifs

Décrire la typologie des patients, les caractéristiques de mécanique ventilatoire en ventilation protectrice et ultra-protectrice, les données concernant l'ECCO₂R ainsi que leur devenir en réanimation et après la réanimation.

3. Données recueillies

Les données démographiques, l'histoire de la maladie, les causes et gravité du SDRA
Les données ventilatoires courantes, les pressions transpulmonaires et le calcul du pouvoir mécanique de la ventilation :

- Après 2 heures de ventilation protectrice selon EXPRESS
- Lors de la mise en VUP
- Après la mise en VUP
 - Avec :
 - Calcul des pressions transpulmonaires absolues
 - Expiratoires : $P_{TP_{expi}}$ absolue = PEP - P_{ESE}
 - Inspiratoires : $P_{TP_{inspi}}$ absolue = P_{AW} - P_{ESI}

- Calcul des pressions transpulmonaires relatives
 - Expiratoire : $P_{TP\text{expi}} \text{ relative} = PEP \times (E_L/E_{RS})$
 - Inspiratoire : $[P_{TP\text{inspi}} \text{ relative} = P_{AW} \times (E_L/E_{RS})]$
- Calcul du pouvoir mécanique de la ventilation à partir de l'équation :

$$Power_{rs} = 0,098 \times RR \{ \Delta V^2 \times [\frac{1}{2} \times E_{RS} + RR \times [(1 + I : E) / (60 \times I : E)] \times R_{aw}] + \Delta V \times PEP \}$$

Les réglages de l'ECCO₂R après la mise en VUP

Les complications survenues en cours d'hospitalisation en réanimation

- Liées à l'ECCO₂R
- Liées aux soins de réanimation

Les thérapeutiques ventilatoires associées à la VUP et les données concernant le sevrage ventilatoire

Le devenir des patients après leur sortie de réanimation

4. Considérations éthiques

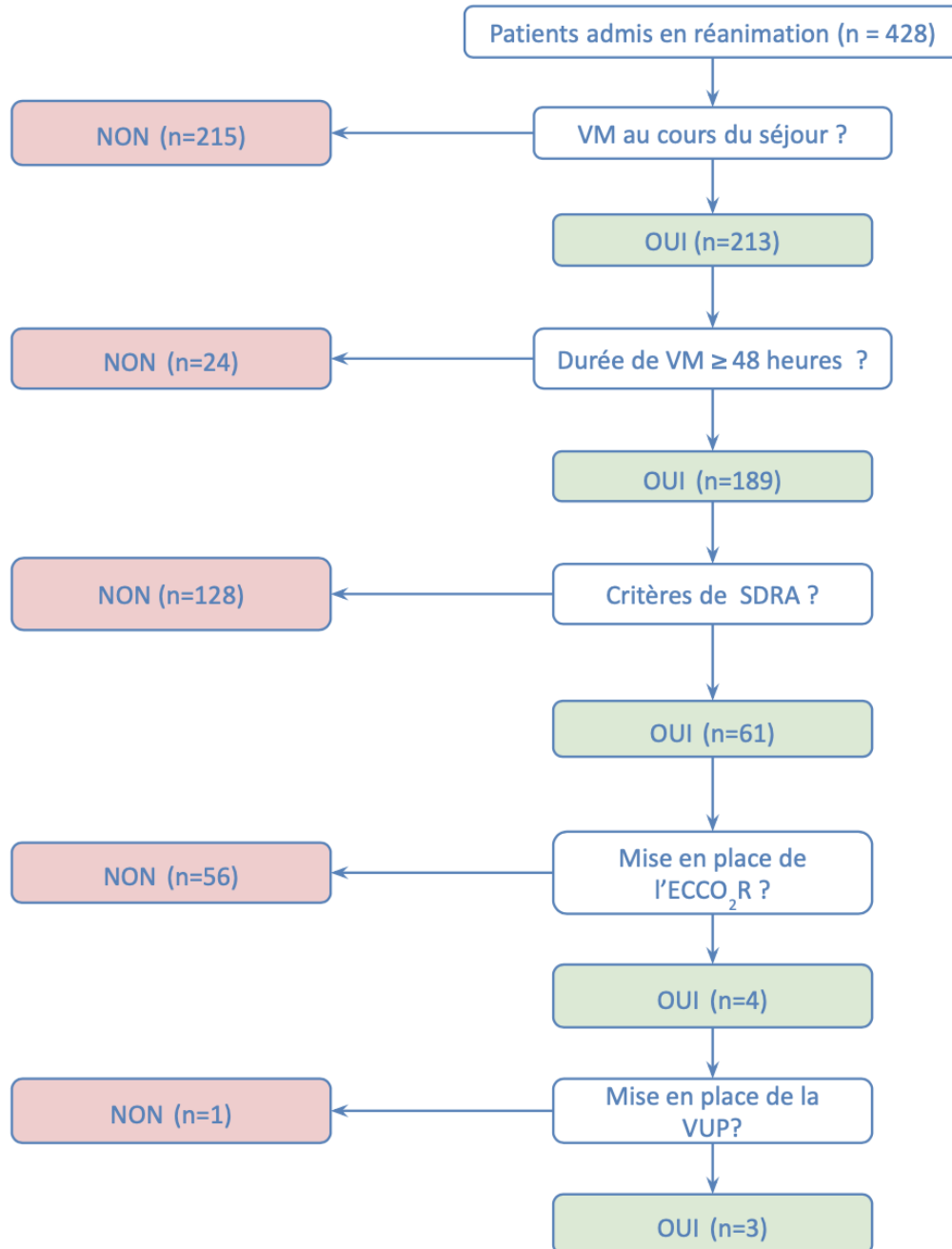
Dans la mesure du possible, les patients inclus ou leur personne de confiance ont été contactés par téléphone afin d'être informés de l'étude et d'exprimer leur non-opposition à l'utilisation de leurs données médicales.

Toutes les données ont été anonymisées et rassemblées dans un dossier informatique accessible seulement aux investigateurs.

Résultats

Sur une période de 18 mois, 428 patients ont été admis au sein du service de réanimation de l'HIA Robert Picqué.

Quatre d'entre eux ont bénéficié d'une stratégie thérapeutique ventilatoire du SDRA comprenant l'ECCO₂R. Parmi eux, 3 ont été mis en VUP à l'inverse du dernier pour qui une décision de limitation des thérapeutiques actives a été décidée collégalement devant la découverte fortuite d'une pathologie cancéreuse avancée.



I. Présentation des cas

Les 3 patients en SDRA ayant bénéficié d'une mise en VUP sous ECCO₂R sur la période étudiée présentaient des terrains médicaux et des gravités variables.

Le **patient 1** était un homme de 35 ans, admis en réanimation pour un SDRA sévère en lien avec une pneumopathie à COVID 19 surinfectée précocement à *Staphylocoque aureus* méti S. Initialement pris en charge en région parisienne, il a été transféré par train sanitaire à J9 des symptômes COVID et à J4 de l'intubation. Le scanner initial ne retrouvait pas d'embolie pulmonaire (EP) sous anticoagulation préventive renforcée mais mettait en évidence une atteinte parenchymateuse sévère > 75 %.

Son principal antécédent était un asthme léger. Son IMC s'élevait à 35 kg/m² pour une taille à 1,80 m (PIT = 75,0 kg). Son IGS2 à l'arrivée était de 35.

Le **patient 2** était une femme de 76 ans, admise en réanimation pour un SDRA sévère en lien avec une pneumopathie à COVID 19 à J4 de l'apparition de la symptomatologie. Elle a bénéficié d'une corticothérapie par 10 mg/j de dexaméthasone, d'un protocole d'anticoagulation préventive renforcée et d'un support ventilatoire non invasif par oxygénation nasale à haut débit (OHD) seule pendant 7 jours. Le scanner initial ne retrouvait pas d'EP mais mettait en évidence une atteinte parenchymateuse sévère à 75-80%.

L'évolution a été défavorable avec l'apparition progressive d'une insuffisance respiratoire aigüe hypoxémique avec signe de détresse sous OHD imposant le recours à l'intubation et mise sous ventilation invasive à J7 de son admission.

Son principal antécédent était une cataracte bilatérale opérée. Son IMC s'élevait à 25 kg/m² pour une taille à 1,56 m (PIT = 48,8 kg). Son IGS2 à l'arrivée était de 38.

Le **patient 3** était un homme de 54 ans, admis en réanimation pour un SDRA sévère en lien avec une pneumopathie à COVID 19 à J5 de l'apparition de la symptomatologie COVID. Il a bénéficié d'une corticothérapie par 10 mg/j de dexaméthasone, d'un protocole d'anticoagulation préventive renforcée et d'un support ventilatoire non invasif par OHD seule pendant 9 jours. Le scanner initial ne retrouvait pas d'EP mais mettait en évidence une atteinte parenchymateuse à plus de 75%. L'évolution a été défavorable avec la survenue d'une pneumopathie nosocomiale à *Pseudomonas aeruginosa*, responsable d'une insuffisance respiratoire aigüe hypoxémique avec signe de détresse sous OHD et VNI, imposant le recours à l'intubation et mise sous ventilation invasive à J9 de son admission.

Son principal antécédent était une appendicectomie. Son IMC s'élevait à 25 kg/m² pour une taille à 1,70 m (PIT = 65,9 kg). Son IGS2 à l'arrivée était de 17.

II. Évolution dans le service

Après leur admission, ils ont bénéficié d'une optimisation ventilatoire selon le protocole EXPRESS et ont été réévalués sur le plan respiratoire à l'issue d'une période d'au moins deux heures (*Tableau 1*).

Tableau 1 : Caractéristiques de la mécanique ventilatoire initiale après au moins 2 heures de ventilation invasive protectrice optimisée selon le protocole EXPRESS

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
VENTILATION PROTECTRICE/EXPRESS			
Rapport PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	89	91	64
PaCO ₂ (mmHg)	54,9	56,8	51,5
V _T (ml) soit (ml/kg de PIT)	450 soit (6,0)	300 soit (6,0)	400 soit (6,0)
FR (cycles/min)	28	32	27
PEP selon le protocole EXPRESS (cmH ₂ O)	9	6	6
Débit d'insufflation (L/min)	60	60	50
P _{AW} (cmH ₂ O)	30	28	29
Pression motrice (cmH ₂ O)	20	21	22
Pouvoir mécanique de la ventilation (J/min)	26,9	15,6	18,1
Compliance du système respiratoire (mL/cmH ₂ O)	25,6	14,3	18,2
MESURE DES PRESSIONS TRANSPULMONAIRES			
P_{TP} absolue (cmH₂O)			
expiratoire	-6	-6	-2
inspiratoire	10	12	19
P_{TP} relative (cmH₂O)			
expiratoire	7,2	5,1	5,7
inspiratoire	24,0	24,0	27,7

Rapport PaO₂/FiO₂ = rapport de la pression artérielle en O₂ sur la fraction inspirée en O₂, PaCO₂ = pression artérielle en CO₂, V_T = volume courant, PIT = poids idéal théorique FR = fréquence respiratoire, P_{AW} = pression alvéolaire, P_{TPexpir} relative = P_{TPexpir} selon la théorie du rapport d'élastance

L'absence d'amélioration de l'hématose et le caractère sévère du SDRA a encouragé la mise en place d'une sonde oro-gastrique avec ballonnet œsophagien afin de titrer la PEP selon un objectif de P_{TPexpir} relative entre 0 et 5 cmH₂O. Une fois la "best PEP" obtenue, la P_{TPinspi} selon le rapport d'élastance a été calculée (*Tableau 2*).

Tableau 2 : Détermination de la best PEP suivant les objectifs de P_{TPexpi} relative à 0-5 cmH₂O et mesures de la $P_{TPinspi}$ relative avec comparaison des valeurs de P_{TP} absolue

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Best PEP (cmH ₂ O)	6	5	5
P_{TPexpi} (cmH ₂ O)			
relative	5,0	4,3	4,8
absolue	-8	-6	-2
$P_{TPinspi}$ (cmH ₂ O)			
relative	22,7	22,1	25,7
absolue	8	11	18

PEP = pression expiratoire positive, P_{TPexpi} relative = P_{TPexpi} selon la théorie du rapport d'élastance

Chez les 3 patients, la $P_{TPinspi}$ relative a été retrouvée > 20cmH₂O en ventilation protectrice, faisant craindre un stress appliqué sur le parenchyme pulmonaire trop important et un risque persistant de LIVI. La mise en VUP a permis de diminuer la $P_{TPinspi}$ relative en deçà de 20 cmH₂O grâce à la diminution des V_T (« Best V_T ») à 4 ml/kg de PIT pour le patient 1 et 4,5 ml/kg de PIT pour les patients 2 et 3. Le contrôle de l'hypercapnie secondaire à la baisse de la ventilation-minute a nécessité la mise en place de l'ECCO₂R. Les réglages fins du système de décarboxylation sont résumés dans le *Tableau 3* et les caractéristiques de la mécanique ventilatoire en VUP obtenues dans le *Tableau 4*.

Tableau 3 : Réglages de l'ECCO₂R pour obtenir le « Best V_T » avec une $PaCO_2 < \text{à } 55 \text{ mmHg}$

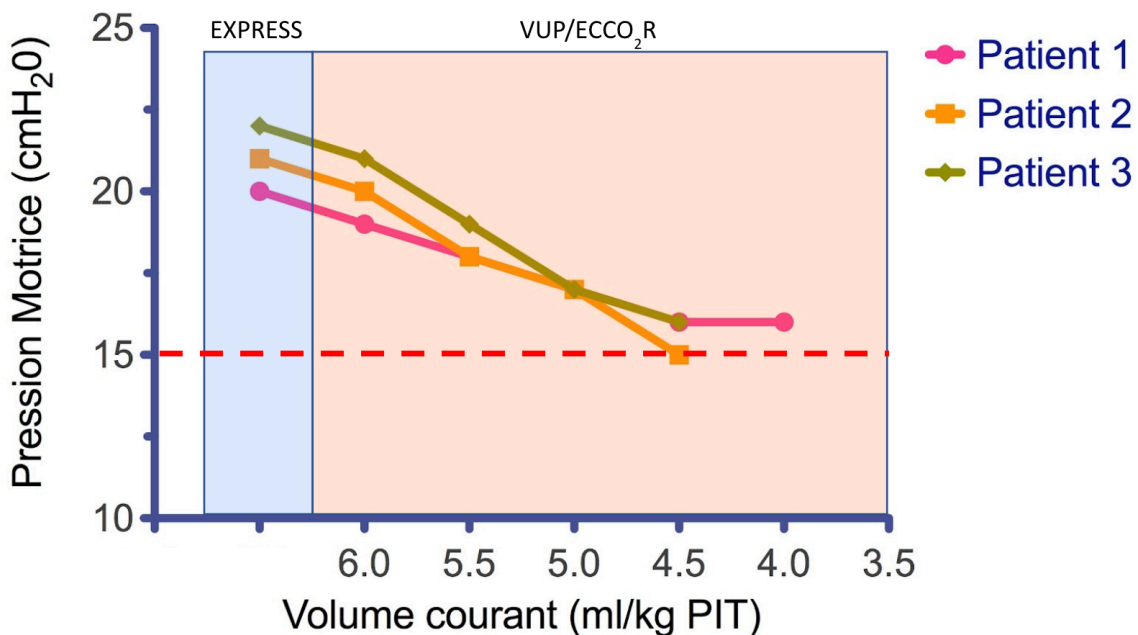
	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Débit de balayage après mise en place immédiate de la VUP (L/min)	3	2	1
Débit sang après mise en place immédiate de la VUP (mL/min)	1200	1100	1100

Tableau 4 : Caractéristiques de la mécanique ventilatoire après la mise en ventilation-ultraprotectrice (VUP) sous ECCO₂R

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
FR (cycles/min)	28	32	27
Rapport PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	94	138	120
Variation du rapport PaO ₂ /FiO ₂ après mise en VUP (mmHg)	+5	+47	+56
PaCO ₂ (mmHg)	51,5	46,4	50,5
Délai de correction de la PaCO ₂ initiale (minutes)	45	15	NA
PaCO ₂ maximale relevée (mm Hg)	68,0	56,8	60,9
V _T (ml) soit (ml/kg de PIT)	300 soit (4,0)	220 soit (4,5)	300 soit (4,5)
P _{AW} (cmH ₂ O)	22	21	22
Pression motrice (cmH ₂ O)	16	15	16
P _{TPinspi} relative (cmH ₂ O)	19,3	16,8	19,3
Pouvoir mécanique de la ventilation (J/min)	11,6	8,7	10,4
Compliance du système respiratoire (mL/cmH ₂ O)	18,8	14,7	18,8

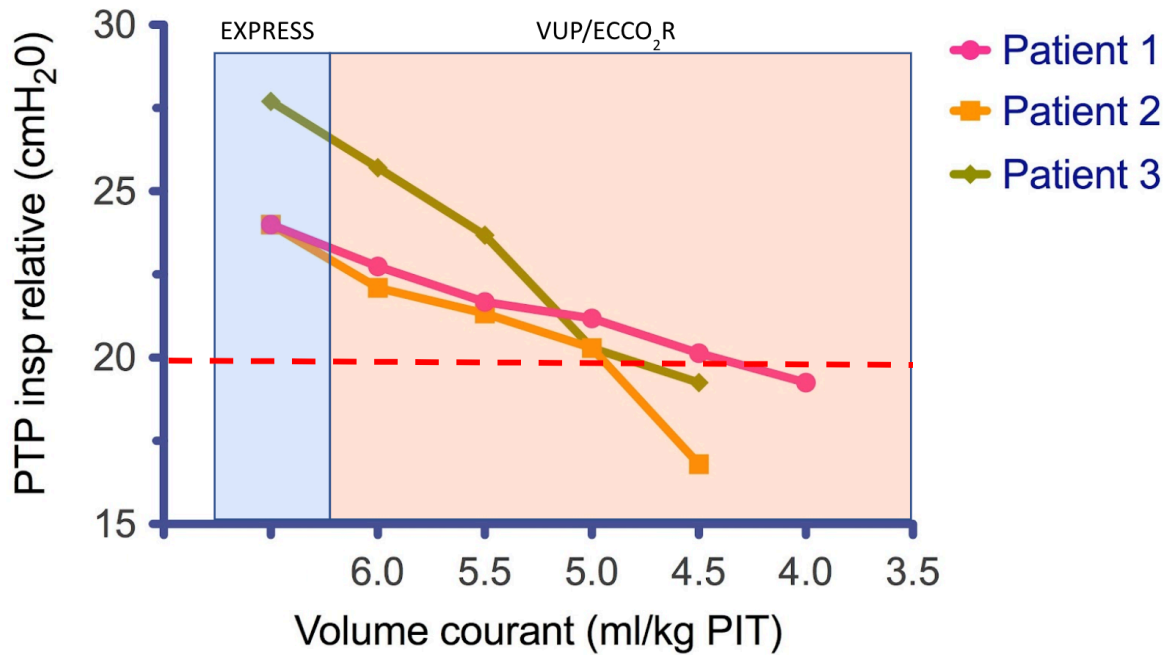
Lors de la mise en place de la VUP, les V_T ont été diminués progressivement jusqu'à l'obtention d'une P_{TPinspi} < 20 cmH₂O. L'évolution des principales caractéristiques de la mécanique ventilatoire pourvoyeuse de LIVI sont présentées dans les *Figures 1 à 3*.

Figure 1 : Évolution de la pression motrice au cours de la mise en VUP



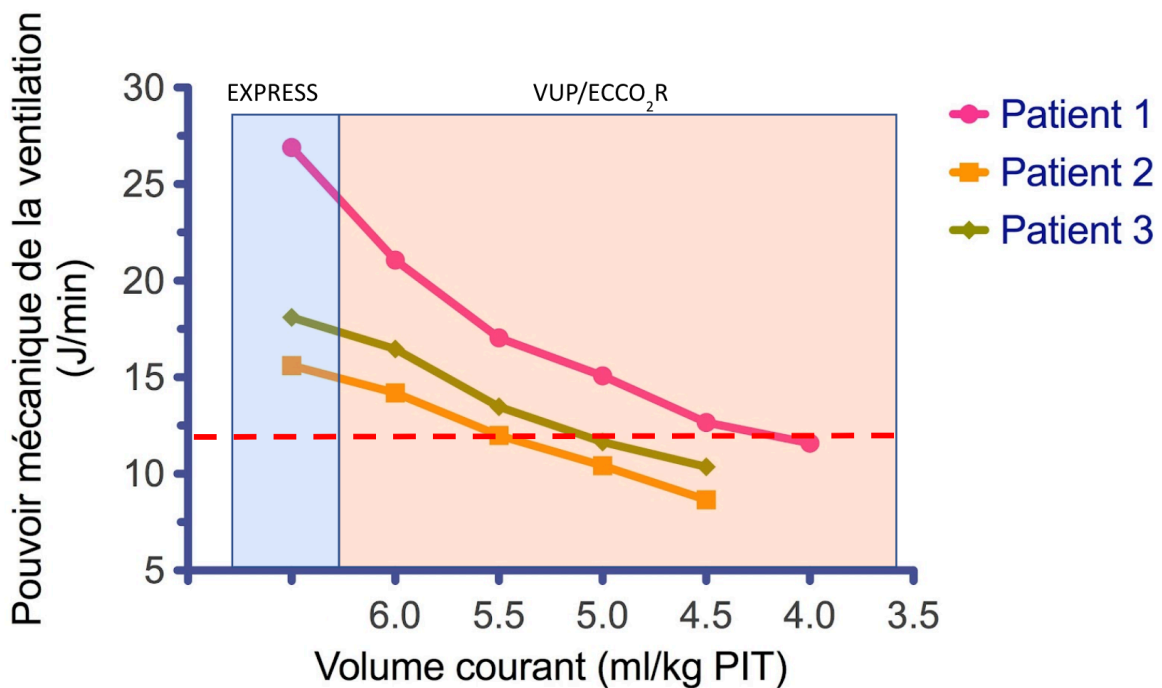
Le seuil de pression motrice estimé comme pourvoyeur de LIVI est fixé à 15 cmH₂O

Figure 2 : Évolution de la pression transpulmonaire inspiratoire au cours de la mise en VUP



Le seuil de $P_{TPinspi}$ estimé comme pourvoyeur de LIVI est fixé à 20 cmH₂O

Figure 3 : Évolution du pouvoir mécanique au cours de la mise en VUP



Le seuil de pouvoir mécanique estimé comme pourvoyeur de LIVI est fixé à 12 J/min

Au cours du séjour de chacun des patients, la durée de la décarboxylation extracorporelle pour les patients 1, 2 et 3 a été respectivement de 6, 12 et 19 jours. L'ensemble des complications directement liées à l'utilisation de l'ECCO₂R ou à l'hospitalisation en secteur de soins critiques ont été retranscrits dans le *Tableau 5*.

Le soutien vasopresseur déjà initié par noradrénaline avant la mise en place de l'ECCO₂R a été augmenté après instauration de cette suppléance d'organe de 0,008 µg/kg/min chez l'un des patients et diminué de 0,020 µg/kg/min chez un autre. L'un des 3 patients n'a pas eu recours à l'administration de noradrénaline.

Tableau 5 : Recueil des complications fréquemment retrouvées dans la littérature liées à l'utilisation de l'ECCO₂R ou au séjour en secteur de soins critiques

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
COMPLICATIONS LIEES A L'ECCO2R			
Complications mécaniques			
Dysfonction de canule	Non	Non	Non
Dysfonction de pompe	Non	Non	Non
Changement de membrane	Non	Non	Non
Complications non mécaniques			
Saignement au point de ponction	Non	Non	Non
Surdosage en héparine	Non	Non	Non
Embolie gazeuse	Non	Non	Non
Infection liée au cathéter	Non	Non	Non
COMPLICATIONS INFECTIEUSES			
Nombre de bactériémie	1	0	0
Nombre de PAVM	2	2	5
dont sous ECCO ₂ R	0	0	2
COMPLICATION RENALE			
Insuffisance rénale aiguë nécessitant le recours à l'EER	Non	Oui	Oui
COMPLICATION PULMONAIRE			
Fibrose diagnostiquée au scanner	Non	Oui	Oui
COMPLICATION MUSCULAIRE			
Insuffisance musculaire acquise en réanimation (Score MRC < 48/60)	ND	Oui	Oui
RECOURS À LA TRANSFUSION			
Nombre de concentré de globules rouges	2	1	9*

PAVM = pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, EER = épuration extra rénale, ND = donnée non disponible ; MRC = Medical Research Council

**traitement d'un saignement actif après la pose d'un cathéter artériel fémoral conduisant à une compression manuelle et la transfusion de 2 CGR et d'une hémorragie digestive active sur une érosion de la paroi gastrique par la sonde gastrique en cours de séjour, résolutive par traitement médical seul.*

Sur les 3 malades traités, l'un d'entre eux a eu recours à la mise sous ECMO à 6 jours de son admission au sein de notre unité. Il a été décanulé après 7 jours d'assistance.

Après résolution de l'épisode aigu, un sevrage ventilatoire a été initié, allant de 27 à 66 jours. (Tableau 6)

Tableau 6 : Thérapeutiques ventilatoires associées à la VUP en cours de séjour et stratégie de sevrage ventilatoire

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Durée de VM (jours)	27	41	66
Nombre de jours curarisés	13	10	10
Nombre de cures de DV	5	2	4
dont sous ECCO ₂ R	2	1	3
Trachéotomie	Non	Oui	Oui
Réalisation de la trachéotomie après admission (jours)	NA	40	41

VM = ventilation mécanique NA = Non applicable

L'ensemble de la prise en charge a permis d'aboutir à une sortie du secteur de soins critiques des 3 patients, suivie d'une période de rééducation variable pour chacun d'entre eux. (Tableau 7)

Tableau 7 : Devenir des patients à la sortie du séjour en réanimation

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Durée d'hospitalisation en réanimation (jours)	37	56	89
Orientation post réanimation	Infectiologie	Pneumologie	Pneumologie
Durée d'hospitalisation en secteur conventionnel (jours)	22	7	8
Sortie en SSR	Oui	Oui	Oui
Durée d'hospitalisation en SSR (jours)	16	42	49
Poursuite de séance de dialyse	NA*	Non	Non
Survie	OUI	OUI	OUI

SSR = soins de suite et de réadaptation, EER = épuration extra rénale

* le patient n'a jamais eu recours à l'EER

Discussion

Nous avons rapporté l'application d'une stratégie ventilatoire ultra-protectrice chez des patients en SDRA sévère. Elle est individualisée à partir de mesures physiologiques et implique la mise en œuvre de techniques innovantes. Cette stratégie est basée sur la détection du risque persistant de LIVI en ventilation protectrice, l'utilisation de l'ultra-protection pulmonaire avec la recherche de la « best PEP » et du « best V_T » grâce à la mesure des pressions transpulmonaires relatives et la lutte contre l'hypercapnie avec la mise en œuvre d'une décarboxylation extra corporelle.

Au cours des 3 premières vagues de l'épidémie de COVID 19, 3 patients de notre service ont bénéficié d'une VUP avec baisse du V_T et ECCO₂R, en association aux autres thérapeutiques plus classiquement indiquées dans le traitement de cette pathologie. Aucune complication significative liée à cette procédure n'a été relevée pendant leur séjour en réanimation et tous les patients sont sortis vivants de l'hôpital. On note cependant le recours à 7 jours d'ECMO pour l'un des patients et des durées de ventilation mécanique prolongées allant de 41 à 66 jours pour les deux autres.

Bien qu'il s'agisse de la description rétrospective d'un nombre de cas très faible, nous estimons les résultats encourageants quant aux bénéfices de cette stratégie ventilatoire.

La morbidité observée chez nos patients semble comparable à celle des patients COVID en SDRA sévère mis sous ECLS, où des durées d'hospitalisation et de ventilation longues ont aussi été décrites ainsi que des complications infectieuses respiratoires nombreuses et le recours fréquent à la trachéotomie. On note cependant que la durée d'ECMO nécessaire au patient 1 apparaît moins longue que celles décrites dans l'étude de Schmidt *et al.* rapportant des durées d'assistance comprises entre 10 et 40 jours ⁽¹⁷¹⁾.

Avec aucun décès constaté dans notre service, la mortalité semblerait en revanche plutôt améliorée, comparée aux 53% de décès hospitaliers rapportés chez les 540 patients en SDRA sévère de l'étude de cohorte prospective multicentrique française COVID-ICU publiée au décours de la première vague. Parmi eux, 83 ont été mis sous ECMO avec 31% de décès constatés à J60 de la mise sous assistance, du fait de situations respiratoires initiales probablement plus sévères et d'un taux plus important de complications lié à la procédure ⁽¹⁷²⁾.

La mise sous VUP et ECCO₂R chez des patients COVID commence à être décrite dans de petites séries ⁽¹⁷³⁾⁽¹⁷⁴⁾. Les buts thérapeutiques sont de diminuer les contraintes pulmonaires de la ventilation mécanique et de lutter contre l'hypercapnie. Il est encore trop tôt pour savoir si cette stratégie améliore réellement le pronostic des patients en SDRA COVID ou non COVID, mais il existe un rationnel théorique pour la promouvoir.

I. La pertinence de la VUP combinée à l'ECCO₂R comme traitement du SDRA sévère à compliance basse

1. La mise en défaut des paramètres usuels d'évaluation du risque de LIVI au profit de la pression transpulmonaire (P_{TP})

En ventilation protectrice, le dépistage du risque de surdistension alvéolaire à partir de la mesure de la pression de alvéolaire ou même de la pression motrice peut être pris à défaut dans des situations cliniques relativement fréquentes ⁽¹⁰⁰⁾⁽¹⁰⁵⁾⁽¹⁰⁶⁾⁽¹⁰⁹⁾. La mesure de la P_{TP} permet alors de mesurer plus spécifiquement l'effet du V_T sur la paroi alvéolaire en s'affranchissant des effets liés à la paroi thoracique.

La méthode de mesure de la P_{TP} à privilégier semble être celle basée sur le rapport des élastances (P_{TP} relative) car elle présente une plus grande sécurité vis-à-vis du risque de surdistension comparé à l'utilisation de la P_{TP} absolue, tout en assurant une oxygénation suffisante. En effet, il a été démontré qu'en situation identique, la P_{TP} relative est plus élevée que la P_{TP} absolue d'environ 8 cmH₂O, encourageant ainsi à l'application de V_T et de PEP moins importants potentiellement moins dangereux ⁽⁸⁴⁾⁽⁸⁸⁾. Cette notion a également été retrouvée dans notre recueil, avec un différentiel allant de 6,7 à 12,7 cmH₂O entre les 2 méthodes de calcul.

Ainsi, la mesure de la P_{TP} relative chez les patients en SDRA sévère permet de confirmer ou de dépister les situations à risque de LIVI lorsque la pression motrice (ΔP) et/ou la P_{AW} sont anormalement élevées. Chez les 3 patients décrits, la P_{AW} était inférieure au seuil classique de 28 cmH₂O en VP selon le protocole EXPRESS. Les ΔP restaient cependant au-delà du seuil admis témoignant d'une compliance du système respiratoire abaissée. Le stress pulmonaire alors mesuré grâce à la P_{TPinspi} relative confirmait, avec des valeurs supérieures à 20 cmH₂O, la surdistension alvéolaire et le risque de LIVI persistant en VP.

2. La diminution des contraintes ventilatoires

Le recours à la VUP est indiqué lorsque la VP ne permet pas une diminution suffisante du risque de LIVI. Le principe est de diminuer les contraintes appliquées aux alvéoles par la ventilation invasive grâce à la diminution du V_T insufflé lors de chaque cycle respiratoire ⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾. Classiquement, l'effet alors observé est la diminution des pressions alvéolaires, motrices et transpulmonaires. De manière plus globale, il existe aussi une décroissance du pouvoir mécanique de la ventilation qui représente la somme d'énergies délivrées aux poumons par unité de temps. En pratique courante, il est calculé à partir des variables de l'équation du mouvement respiratoire, dont le V_T qui contribue de manière importante à la valeur finale du pouvoir mécanique de la ventilation ⁽⁵²⁾. Ainsi, chez tous nos patients, la baisse du V_T avait permis d'observer une baisse du stress pulmonaire, du pouvoir mécanique et de la pression motrice.

3. La gestion de l'hypercapnie

La diminution de la ventilation-minute par restriction des V_T se traduit systématiquement par l'apparition ou l'aggravation d'une hypercapnie. Dans une étude récente, l'équipe de *Richard* a évalué la faisabilité d'une mise en ventilation à 4 mL/kg de PIT, sans décarboxylation extracorporelle associée, chez 35 patients en SDRA. Seuls 65% d'entre eux ont pu recevoir un $V_T < 4,2$ mL/kg de PIT à J2 et 52% à J3. Au-delà de l'échec relatif de la mise en VUP, 32% des malades ont présenté une acidose respiratoire sévère associée à une ascension significative de la P_{AW} et de la FR allant jusqu'à 40/min. La mortalité observée dans l'échantillon étudié était de 41% à J90 ⁽¹⁷⁵⁾. L'analyse de ces résultats montre l'augmentation théorique du risque de LIVI par augmentation de la FR et des contraintes de pression à chaque insufflation ainsi que l'échec de l'adaptation des paramètres du ventilateur pour contrôler l'hypercapnie liée à la baisse des V_T .

L'attitude thérapeutique qui consisterait à tolérer une hypercapnie même importante n'est plus d'actualité car ses effets délétères ont bien été montrés. Ils touchent tous les organes et peuvent avoir un impact significatif en termes de morbidité et de mortalité ⁽¹²⁵⁾⁽¹²⁶⁾. Dans une étude incluant 1899 patients en SDRA, *Nin et al.* ont montré que la survenue d'une hypercapnie supérieure à 50 mmHg au cours des 48 premières heures de ventilation invasive, était indépendamment associée à une augmentation de la mortalité en réanimation. Ils notaient aussi un plus fort taux de complications, un score de défaillance d'organe plus élevé et un pronostic plus défavorable ⁽¹²⁶⁾.

A ce jour, seule la mise en œuvre d'une décarboxylation extracorporelle permet d'atteindre efficacement et systématiquement le double objectif de diminution suffisante des V_T et de contrôle de l'hypercapnie au cours d'une VUP ⁽¹⁰³⁾⁽¹⁰⁴⁾⁽¹⁵³⁾. Le seuil cible de $PaCO_2$ à ne pas dépasser se situe empiriquement entre 50 et 55 mmHg car, à notre connaissance, aucune étude ne s'est attachée à le définir clairement.

II. La faisabilité de la VUP sous ECCO₂R

1. L'ECCO₂R : un support extracorporel accessible à tous les services de réanimation

A l'inverse de l'ECMO qui est une technique de suppléance d'organe spécialisée, uniquement réalisée dans des centres de référence, l'ECCO₂R est accessible à l'ensemble des services de réanimation. L'utilisation de canules veino-veineuses ainsi que de consoles et kits simples permettent de mettre en œuvre facilement ces techniques, y compris dans des hôpitaux ne disposant pas de chirurgien cardiovasculaire, de pompistes ou d'experts en ECLS. Les différents retours des services nous apprennent que la courbe d'apprentissage pour les équipes médicales et paramédicales est relativement rapide. Néanmoins, l'acquisition d'expérience permet de réduire progressivement le risque de complications comme le démontre le travail réalisé au sein des équipes de *Zimmermann* et *Bein*. Sur une période de 4 ans, l'utilisation croissante de l'ECCO₂R dans leurs unités a permis de diminuer le taux de complications de presque 15% ⁽¹³⁸⁾. Comme nous avons pu le constater, la bonne maîtrise de ce dispositif nécessite tout de même un temps certain, plus du fait de son utilisation peu fréquente que de sa complexité ou de ses complications. En France, dans les centres habitués à l'ECCO₂R, la fréquence d'utilisation a été évaluée à 1,2 patient par mois ⁽¹³⁵⁾. Ceci s'explique principalement par la recherche de la bonne indication qui n'est pas souvent rencontrée dans des services de réanimation polyvalente.

Afin de faciliter encore son utilisation, les industriels ont développé un dispositif qui permet le montage de la membrane de décarboxylation en série sur un circuit d'épuration extrarénale. Ces dispositifs utilisent des appareils de suppléance bien connus des personnels soignants. Ils nécessitent simplement un cathéter d'hémofiltration veino-veineux classique et fonctionnent avec des débits moindres que sur les consoles d'ECLS. Les études in vitro ou les séries de cas publiées encouragent à la mise en œuvre de ces dispositifs ⁽²⁶⁾⁽¹⁵⁹⁾⁽¹⁷⁴⁾⁽¹⁷⁶⁾.

2. Une stratégie à faible risque

a) *Le maintien d'une oxygénation suffisante*

Contrairement aux résultats des travaux précédents, notre cohorte ne révèle aucune altération de l'oxygénation après mise sous ECCO₂R voire une amélioration dans les heures qui suivent son instauration. Il est possible que la titration individualisée de la PEP selon la P_{TP} ait permis d'optimiser le recrutement alvéolaire de nos patients.

b) *Une évolution hémodynamique favorable*

Comme démontré dans la littérature, l'état hémodynamique du patient n'est pas aggravé par la mise sous ECCO₂R ⁽¹³⁴⁾⁽¹⁴³⁾⁽¹⁴⁴⁾. Il existe même une baisse des besoins en vasopresseurs allant jusqu'à 65% des doses administrées avant mise sous ECCO₂R en partie expliqué par la correction de l'acidose ⁽¹⁵⁹⁾. Les patients traités dans le service sont restés stables sans variation hémodynamique notable.

c) *Une absence d'effets indésirables graves en lien avec la suppléance d'organe*

Nos patients n'ont développé aucune complication en lien avec l'ECCO₂R. Le seul ayant bénéficié d'une transfusion de concentrés de globules rouges présentait un saignement actif en regard du cathéter artériel fémoral auquel s'est surajouté le lendemain un saignement digestif résolutif par traitement médical seul. Une thrombopénie à 49 G/L a été diagnostiquée au décours de cet événement, en l'absence de surdosage en héparine ou de TIH, sans autre étiologie retrouvée au bilan diagnostique autre que la consommation plaquettaire.

3. Une stratégie perdurable

L'élimination artificielle du CO₂ chez nos patients a été maintenue entre 12 et 19 jours. Il s'agit de durées inférieures à la durée d'utilisation maximum de 1 mois par filtre recommandée par le constructeur. En l'absence de dysfonctionnement ou de diminution significative de l'efficacité, le kit de démarrage a pu être maintenu tout au long de la thérapie pour les 3 patients.

En premier lieu, la durée minimum de maintien de l'ECCO₂R est liée à la gravité et l'évolution respiratoire du patient qui conditionnent la nécessité de maintien de la VUP sous décarboxylation. Dans une étude observationnelle prospective, *Augy et al.* ont décrit chez 24 patients en SDRA des durées d'utilisation de l'ECCO₂R moindres, se situant en moyenne à 4 jours. Il s'agissait cependant d'une population non COVID, moins sévère que la nôtre, qui présentait un rapport PaO₂/FiO₂ moyen à 131 mmHg et des durées de ventilation invasive d'environ 8 jours⁽¹³⁵⁾. En revanche, chez les patients atteints de SDRA COVID il semblerait que les durées de décarboxylation se rapprochent de celles de nos patients. L'un des cas rapporté était atteint d'un SDRA sévère caractérisé par un rapport PaO₂/FiO₂ < 80 mmHg et a bénéficié de 17 jours d'ECCO₂R⁽¹⁷³⁾.

Après la phase aigüe du SDRA, le maintien de l'ECCO₂R peut être justifié au cours de la période de sevrage ventilatoire chez les patients les plus lourdement atteints. En cas de baisse des capacités respiratoires liées à une insuffisance musculaire acquise en réanimation, la décarboxylation extracorporelle permet, grâce à la diminution du travail respiratoire qu'elle entraîne, de diminuer rapidement les sédations⁽²⁵⁾ avec un passage en VSAI plus rapides. L'indication de poursuite de l'ECCO₂R qui a été débutée chez des patients initialement en SDRA peut donc être décidée pour des raisons autres que la protection pulmonaire. Au prix d'une durée de thérapie plus longue, cela pourrait permettre de débiter plus vite la réhabilitation musculaire et la lutte contre la dysfonction diaphragmatique induite par la ventilation invasive.

Malgré la publication en 2020 des critères clinico-biologiques compatibles avec un sevrage du dispositif⁽¹⁴²⁾, aucune recommandation n'a encore été émise sur la stratégie et les modalités de sevrage de l'ECCO₂R. Cela constitue probablement un champ de recherche à venir, visant à définir des bénéfices autres que la protection pulmonaire et la lutte contre l'hypercapnie.

III. Les perspectives

1. L'optimisation du protocole de ventilation ultra-protectrice

Dans notre protocole de service, la réduction des LIVI repose en partie sur une VUP comprenant la baisse du V_T et un juste réglage de la PEP. Il serait probablement intéressant d'agir sur d'autres paramètres ventilatoires comme la fréquence respiratoire ou le débit d'insufflation qui interviennent significativement dans le calcul du pouvoir de la mécanique ventilatoire. Des études expérimentales animales ont montré les effets bénéfiques de leur diminution dans des modèles de SDRA. Ainsi, la réduction de la FR serait source d'une amélioration de la compliance pulmonaire ainsi que d'une réduction de l'infiltrat alvéolo interstitiel radiographique et de l'inflammation locale et systémique ⁽⁵⁵⁾⁽¹³⁴⁾. Aussi, la baisse des débits d'insufflation entraînerait une diminution de l'orage inflammatoire ⁽¹³⁴⁾ et améliorerait significativement la compliance pulmonaire et les lésions alvéolaires histologiques ⁽¹⁷⁷⁾.

2. Une stratégie novatrice d'anticoagulation administrable au plus grand nombre de patients

L'utilisation de l'ECCO₂R peut être restreinte par l'existence chez certains patients de contre-indications à l'anticoagulation systémique. L'anticoagulation régionale seule par citrate permettrait d'élargir les indications de mise sous ECCO₂R, notamment chez les neurolésés, l'anticoagulation systémique ne s'adressant qu'à un très faible pourcentage de cette population ⁽¹⁷⁸⁾. A ce jour, il s'agit toutefois d'une technique en cours de développement et non validée. Une première étude expérimentale a montré que sous ECCO₂R avec anticoagulation régionale, il est possible d'obtenir un contrôle efficace de la capnie malgré une réduction de 75% de la ventilation minute. Il est cependant rapporté un échec d'obtention des objectifs de calcémie machine sans évènement thrombotique à 24h de la prise en charge ⁽¹⁷⁹⁾. En revanche, une autre étude animale a fait état d'une problématique de syndrome d'accumulation au citrate par défaut d'élimination des complexes citrate-calcium lors de l'ascension des débits sang à 400 mL/min ⁽¹⁸⁰⁾. La solution proposée était de l'associer à une hémofiltration pour permettre d'éliminer 50 à 80% de ces complexes ⁽¹⁸¹⁾⁽¹⁸²⁾. Des patients en SDRA modéré ont d'ailleurs bénéficié de cette stratégie avec un contrôle satisfaisant de la PaCO₂ et du pH ⁽²⁶⁾.

Une dernière stratégie envisagée est celle d'une mise sous ECLS sans anticoagulation, par utilisation de membrane hémocompatible, au prix d'une détérioration des performances de décarboxylation ⁽¹⁵¹⁾. Cependant aucune étude n'a encore été menée à notre connaissance.

3. Chez les patients en SDRA, quelle sera l'indication de la VUP avec ECCO₂R ?

A ce jour, les sociétés savantes ne se sont pas prononcées sur les indications de l'ECCO₂R dans le SDRA car le niveau de preuve scientifique quant à ses bénéfices a été jugé encore trop faible. Néanmoins, l'intérêt scientifique pour ce type de prise en charge est important avec un nombre croissant d'études sur le sujet qui ont été publiées, en cours de recrutement ou bien en projet. Elles permettront probablement de mieux comprendre la VUP avec ECCO₂R en répondant aux questions concernant le matériel, les synergies avec les différents traitements, l'impact médico-économique ou encore les patients chez qui le rapport bénéfice/risque est le plus favorable.

En 2020, 14 experts européens de l'ECLS ont tout de même émis un avis consensuel favorable sur l'intérêt de la VUP avec ECCO₂R chez les patients en SDRA présentant un rapport PaO₂/FiO₂ inférieur à 150 mmHg ⁽¹⁴²⁾. A l'heure de « l'Evidence Based Medicine », il nous semble difficile de proposer de mettre en œuvre cette stratégie de manière aussi systématique dans la mesure où il s'agit d'une technique invasive dont le bénéfice n'a pas encore été montré par des études robustes.

Conclusion

Pour conclure, nous pensons que la VUP sous ECCO₂R chez les patients en SDRA sévère sans indication d'ECMO avec risque persistant de LIVI en VP semble pertinente et faisable. Cela doit s'intégrer dans une stratégie de prise en charge ventilatoire protocolisée privilégiant un traitement étiologique efficace, l'utilisation des traitements validés tels que le DV et les curares et un monitoring précis de la mécanique ventilatoire.

De ce fait, il nous semblerait intéressant de mener une démarche de recherche à plus grande échelle visant à étudier son utilisation dans le cadre d'une stratégie de prise en charge ventilatoire individualisée de patients en SDRA sévère avec des compliances basses.

Bibliographie

1. Ashbaugh DavidG, Boyd Bigelow D, Petty ThomasL, Levine BernardE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967 Aug 12;2(7511):319-23.
2. ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526-33.
3. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of “baby lung”. *Intensive Care Med*. 2005 Jun;31(6):776-84.
4. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med*. 1992;18(6):319-21.
5. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury: The anatomical and physiological framework. *Crit Care Med*. 2010 Oct;38(10 Suppl):S539-48.
6. Gattinoni L. Regional Effects and Mechanism of Positive End-Expiratory Pressure in Early Adult Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*. 1993 Apr 28;269(16):2122-7.
7. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):788-800.
8. Laffey JG, Bellani G, Pham T, Fan E, Madotto F, et al. Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: the LUNG SAFE study. *Intensive Care Med*. 2016 Dec;42(12):1865-187676.
9. Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, Hudson LD. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1985 Sep;132(3):485-9.
10. Chiumello D, Coppola S, Froio S, Gotti M. What’s Next After ARDS: Long-Term Outcomes. *Respir Care*. 2016 May;61(5):689-99.
11. Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis*. 1985 Oct;132(4):880-4.
12. Tsuno K, Miura K, Takeya M, Kolobow T, Morioka T. Histopathologic Pulmonary Changes from Mechanical Ventilation at High Peak Airway Pressures. *Am Rev Respir Dis*. 1991 May;143(5 Pt 1):1115-20.
13. Parker JC, Hernandez LA, Peevy KJ. Mechanisms of ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med*. 1993 Jan;21(1):131-43.
14. Kolobow T, Moretti MP, Fumagalli R, Mascheroni D, Prato P, Chen V, et al. Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. An experimental study. *Am Rev Respir Dis*. 1987 Feb;135(2):312-5.
15. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-Induced Lung Injury. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2126-36.
16. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 May;149(5):1327-34.
17. Piquilloud L, Mercat A. Stress et strain : application au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë. *Réanimation*. 2014 Jul;23(4):412-9.
18. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol*. 1970 May;28(5):596-608.
19. Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, Caironi P, Valenza F, Polli F, et al. Lung Stress and Strain during Mechanical Ventilation for Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Aug 15;178(4):346-55.
20. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema: Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1988 May;137(5):1159-64.

21. Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: A randomized, controlled trial. *Crit Care Med*. 2006 May;34(5):1311-8.
22. Dos Santos CC, Slutsky AS. Invited review: mechanisms of ventilator-induced lung injury: a perspective. *J Appl Physiol* (1985). 2000 Oct;89(4):1645-55.
23. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jun;157(6 Pt 1):1721-5.
24. Douzinas EE, Tsidemiadou PD, Pitaridis MT, Andrianakis I, Bobota-Chloraki A, Katsouyanni K, et al. The regional production of cytokines and lactate in sepsis-related multiple organ failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Jan;155(1):53-9.
25. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Müller T, Staudinger T, Brederlau J, et al. Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med*. 2013 May;39(5):847-56.
26. Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, Urbino R, Martin EL, Birocco A, et al. Tidal Volume Lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology*. 2009 Oct;111(4):826-35.
27. Terragni PP, Filippini C, Slutsky AS, Birocco A, Tenaglia T, Grasso S, et al. Accuracy of Plateau Pressure and Stress Index to Identify Injurious Ventilation in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Anesthesiology*. 2013 Oct;119(4):880-9.
28. Kawano T, Mori S, Cybulsky M, Burger R, Ballin A, Cutz E, et al. Effect of granulocyte depletion in a ventilated surfactant-depleted lung. *J Appl Physiol* (1985). 1987 Jan;62(1):27-33.
29. Frank L, Bucher JR, Roberts RJ. Oxygen toxicity in neonatal and adult animals of various species. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1978 Nov;45(5):699-704.
30. Abrams D, Schmidt M, Pham T, Beitler JR, Fan E, Goligher EC, et al. Mechanical Ventilation for Acute Respiratory Distress Syndrome during Extracorporeal Life Support. *Research and Practice*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Mar 1;201(5):514-25.
31. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999 Jul 7;282(1):54-61.
32. Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F, Bellani G, Jubran A, Loring SH, et al. The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Mar 1;189(5):520-31.
33. Gattinoni L, Vagginelli F, Chiumello D, Taccone P, Carlesso E. Physiologic rationale for ventilator setting in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med*. 2003 Apr;31(4 Suppl):S300-4.
34. Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer P, Valenza F, Vagginelli F, Chiumello D. Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention. *Eur Respir J Suppl*. 2003 Nov; 47:15s-25s.
35. Benditt JO. Esophageal and gastric pressure measurements. *Respir Care*. 2005 Jan;50(1):68-75; discussion 75-77.
36. Gattinoni L, Chiumello D, Carlesso E, Valenza F. Bench-to-bedside review: Chest wall elastance in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care*. 2004 Oct;8(5):350-5.
37. Chiumello D, Carlesso E, Brioni M, Cressoni M. Airway driving pressure and lung stress in ARDS patients. *Crit Care*. 2016 Aug 22;20:276.
38. Grasso S, Terragni P, Birocco A, Urbino R, Del Sorbo L, Filippini C, et al. ECMO criteria for influenza A (H1N1)-associated ARDS: role of transpulmonary pressure. *Intensive Care Med*. 2012 Mar;38(3):395-403.

39. Staffieri F, Stripoli T, De Monte V, Crovace A, Sacchi M, De Michele M, et al. Physiological effects of an open lung ventilatory strategy titrated on elastance-derived end-inspiratory transpulmonary pressure: study in a pig model. *Crit Care Med*. 2012 July;40(7):2124-31.
40. Talmor D, Sarge T, O'Donnell CR, Ritz R, Malhotra A, Lisbon A, et al. Esophageal and transpulmonary pressures in acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2006 May;34(5):1389-94.
41. Gattinoni L, Giosa L, Bonifazi M, Pasticci I, Busana M, Macri M, et al. Targeting transpulmonary pressure to prevent ventilator-induced lung injury. *Expert Rev Respir Med*. 2019 Aug;13(8):737-46.
42. Ranieri VM, Brienza N, Santostasi S, Puntillo F, Mascia L, Vitale N, et al. Impairment of lung and chest wall mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome: role of abdominal distension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Oct;156(4 Pt 1):1082-91.
43. Pelosi P, Cereda M, Foti G, Giacomini M, Pesenti A. Alterations of lung and chest wall mechanics in patients with acute lung injury: effects of positive end-expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Aug;152(2):531-7.
44. Katz JA, Zinn SE, Ozanne GM, Fairley HB. Pulmonary, chest wall, and lung-thorax elastances in acute respiratory failure. *Chest*. 1981 Sep;80(3):304-11.
45. Pelosi P, Luecke T, Rocco PR. Chest wall mechanics and abdominal pressure during general anaesthesia in normal and obese individuals and in acute lung injury. *Curr Opin Crit Care*. 2011 Feb;17(1):72-9.
46. Loring SH, Topulos GP, Hubmayr RD. Transpulmonary Pressure: The Importance of Precise Definitions and Limiting Assumptions. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 déc 2016;194(12):1452-7.
47. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute Respiratory Distress Syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease: different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jul;158(1):3-11.
48. Grasso S, Mascia L, Del Turco M, Malacarne P, Giunta F, Brochard L, et al. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology*. 2002 Apr;96(4):795-802.
49. Hedenstierna G, Jarnberg PO, Torsell L, Gottlieb I. Esophageal elastance in anesthetized humans. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983 May;54(5):1374-8.
50. Gattinoni L, Carlesso E, Brazzi L, Caironi P. Positive end-expiratory pressure. *Curr Opin Crit Care*. 2010 Feb;16(1):39-44.
51. Protti A, Cressoni M, Santini A, Langer T, Mietto C, Febres D, et al. lung stress and strain during mechanical ventilation: any safe threshold? *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 May 15;183(10):1354-62.
52. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringer P, Herrmann P, Moerer O, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med*. 2016 Oct;42(10):1567-75.
53. Pelosi P, Ball L, Barbas CSV, Bellomo R, Burns KEA, Einav S, et al. Personalized mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2021 Jul 16;25(1):250.
54. Chiumello D, Gotti M, Guanziroli M, Formenti P, Umbrello M, Pasticci I, et al. Bedside calculation of mechanical power during volume- and pressure-controlled mechanical ventilation. *Crit Care*. 2020 Jul 11;24(1):417.
55. Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi C, Massari D, Algieri I, Amini M, et al. Mechanical Power and Development of Ventilator-induced Lung Injury. *Anesthesiology*. 2016 May;124(5):1100-8.
56. Collino F, Rapetti F, Vasques F, Maiolo G, Tonetti T, Romitti F, et al. Positive End-expiratory Pressure and Mechanical Power. *Anesthesiology*. 2019 Jan;130(1):119-30.
57. Santos RS, Maia L de A, Oliveira MV, Santos CL, Moraes L, Pinto EF, et al. Biologic

- Impact of Mechanical Power at High and Low Tidal Volumes in Experimental Mild Acute Respiratory Distress Syndrome: *Anesthesiology*. 2018 Jun;128(6):1193-1206.
58. Zhang Z, Zheng B, Liu N, Ge H, Hong Y. Mechanical power normalized to predicted body weight as a predictor of mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2019 Jun;45(6):856-864.
 59. Serpa Neto A, Deliberato RO, Johnson AEW, Bos LD, Amorim P, et al. Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: an analysis of patients in two observational cohorts. *Intensive Care Med*. 2018 Nov;44(11):1914-1922.
 60. Hedenstierna G. Esophageal pressure: benefit and limitations. *Minerva Anesthesiol*. 2012 Aug;78(8):959-66.
 61. Cherniack RM, Farhi LE, Armstrong BW, Proctor DF. A comparison of esophageal and intrapleural pressure in man. *J Appl Physiol*. 1955 Sep;8(2):203-11.
 62. Mead J, Gaensler EA. Esophageal and pleural pressures in man, upright and supine. *J Appl Physiol*. 1959 Jan;14(1):81-3.
 63. Brochard L. Measurement of esophageal pressure at bedside: pros and cons. *Curr Opin Crit Care*. 2014 Feb;20(1):38-46.
 64. Chiumello D, Gallazzi E, Marino A, Berto V, Mietto C, Cesana B, et al. A validation study of a new nasogastric polyfunctional catheter. *Intensive Care Med*. 2011 May;37(5):791-5.
 65. Persson P, Ahlstrand R, Gudmundsson M, de Leon A, Lundin S. Detailed measurements of oesophageal pressure during mechanical ventilation with an advanced high-resolution manometry catheter. *Crit Care*. 2019 Jun 13;23(1):217
 66. Petit JM, Milic-Emili G. Measurement of Endoesophageal Pressure. *J Appl Physiol*. 1958 Nov;13(3):481-5.
 67. Schilder DP, Hyatt RE, Fry DL. An improved balloon system for measuring intraesophageal pressure. *J Appl Physiol*. 1959 Nov;14:1057-8.
 68. Mauri T, Yoshida T, Bellani G, Goligher EC, Carteaux G, et al. Esophageal and transpulmonary pressure in the clinical setting: meaning, usefulness and perspectives. *Intensive Care Med*. 2016 Sep;42(9):1360-73.
 69. Mojoli F, Torriglia F, Orlando A, Bianchi I, Arisi E, Pozzi M. Technical aspects of bedside respiratory monitoring of transpulmonary pressure. *Ann Transl Med*. 2018 Oct;6(19):377.
 70. Mojoli F, Chiumello D, Pozzi M, Algieri I, Bianzina S, Luoni S, et al. Esophageal pressure measurements under different conditions of intrathoracic pressure. An in vitro study of second generation balloon catheters. *Minerva Anesthesiol*. 2015 Aug;81(8):855-64.
 71. Mojoli F, Iotti GA, Torriglia F, Pozzi M, Volta CA, Bianzina S, et al. In vivo calibration of esophageal pressure in the mechanically ventilated patient makes measurements reliable. *Crit Care*. 2016 Apr 11;20(1):98.
 72. Milic-Emili J, Mead J, Turner JM, Glauser EM. Improved technique for estimating pleural pressure from esophageal balloons. *J Appl Physiol*. 1964 Mar;19(2):207-11.
 73. Milic-Emili J, Mead J, Turner JM. Topography of esophageal pressure as a function of posture in man. *J Appl Physiol*. 1964 Mar;19(2):212-6.
 74. Rehder K, Abboud N, Rodarte JR, Hyatt RE. Positive airway pressure and vertical transpulmonary pressure gradient in man. *J Appl Physiol*. 1975 May;38(5):896-9.
 75. Yoshida T, Amato MBP, Grieco DL, Chen L, Lima CAS, Roldan R, et al. Esophageal Manometry and Regional Transpulmonary Pressure in Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Apr 15;197(8):1018-26.
 76. Pelosi P, Goldner M, McKibben A, Adams A, Eccher G, Caironi P, et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jul 1;164(1):122-30.
 77. Baydur A, Behrakis PK, Zin WA, Jaeger M, Milic-Emili J. A simple method for

- assessing the validity of the esophageal balloon technique. *Am Rev Respir Dis.* 1982 Nov;126(5):788-91.
78. Yoshida T, Brochard L. Esophageal pressure monitoring: why, when and how? *Curr Opin Crit Care.* 2018 Jun;24(3):216-22.
 79. Mead J, McIlroy MB, Selverstone NJ, Kriete BC. Measurement of Intraesophageal Pressure. *J Appl Physiol.* 1955 Mar;7(5):491-5.
 80. Higgs BD, Behrakis PK, Bevan DR, Milic-Emili J. Measurement of pleural pressure with esophageal balloon in anesthetized humans. *Anesthesiology.* 1983 Oct;59(4):340-3.
 81. Lanteri CJ, Kano S, Sly PD. Validation of esophageal pressure occlusion test after paralysis. *Pediatr Pulmonol.* 1994 Jan;17(1):56-62.
 82. Loring SH, O'Donnell CR, Behazin N, Malhotra A, Sarge T, Ritz R, et al. Esophageal pressures in acute lung injury: do they represent artifact or useful information about transpulmonary pressure, chest wall mechanics, and lung stress? *J Appl Physiol.* 2010 Mar;108(3):515-22.
 83. Baedorf Kassis E, Loring SH, Talmor D. Mortality and pulmonary mechanics in relation to respiratory system and transpulmonary driving pressures in ARDS. *Intensive Care Med.* 2016 Aug;42(8):1206-13.
 84. Bergez M, Fritsch N, Tran-Van D, Saghi T, Bounkim T, Gentile A, et al. PEEP titration in moderate to severe ARDS: plateau versus transpulmonary pressure. *Ann Intensive Care.* 2019 Dec;9(1):81.
 85. Jardin F, Genevray B, Brun-Ney D, Bourdarias J-P. Influence of lung and chest wall compliances on transmission of airway pressure to the pleural space in critically ill patients. *Chest.* 1985 Nov;88(5):653-8.
 86. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, et al. Mechanical Ventilation Guided by Esophageal Pressure in Acute Lung Injury. *N Engl J Med.* 2008 Nov 13;359(20):2095-104.
 87. Beitler JR, Sarge T, Banner-Goodspeed VM, Gong MN, Cook D, Novack V, et al. Effect of Titrating Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) With an Esophageal Pressure-Guided Strategy vs an Empirical High PEEP-FiO₂ Strategy on Death and Days Free From Mechanical Ventilation Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 Mar 5;321(9):846-857.
 88. Chiumello D, Cressoni M, Colombo A, Babini G, Brioni M, Crimella F, et al. The assessment of transpulmonary pressure in mechanically ventilated ARDS patients. *Intensive Care Med.* 2014 Nov;40(11):1670-8.
 89. Grieco DL, Chen L, Brochard L. Transpulmonary pressure: importance and limits. *Ann Transl Med.* 2017 Jul;5(14):285.
 90. Hofmann G, Haan L, Anderson J. Esophageal Pressure Measurements in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Nurse.* 2016 Oct;36(5):27-35.
 91. Gulati G, Novero A, Loring SH, Talmor D. Pleural pressure and optimal positive end-expiratory pressure based on esophageal pressure versus chest wall elastance: incompatible results*. *Crit Care Med.* 2013 Aug;41(8):1951-7.
 92. Needham DM, Yang T, Dinglas VD, Mendez-Tellez PA, Shanholtz C, Sevransky JE, et al. Timing of low tidal volume ventilation and intensive care unit mortality in acute respiratory distress syndrome. a prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Jan 15;191(2):177-85.
 93. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J.* 2013 Jun 6;368(23):2159-68.
 94. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010 Sep

16;363(12):1107-16.

95. Chiumello D, Brochard L, Marini JJ, Slutsky AS, Mancebo J, Ranieri VM, et al. Respiratory support in patients with acute respiratory distress syndrome: an expert opinion. *Crit Care*. 2017 Sep 12;21(1):240.
96. 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 May 1;195(9):1253-63.
97. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998 Feb 5;338(6):347-54.
98. Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000 May 4;342(18):1301-8.
99. Needham DM, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Dinglas VD, Sevransky JE, Dennison Himmelfarb CR, et al. Lung protective mechanical ventilation and two year survival in patients with acute lung injury: prospective cohort study. *BMJ*. 2012 Apr 5;344:e2124.
100. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O, et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Jan 5;175(2):160-6.
101. Grasso S, Stripoli T, De Michele M, Bruno F, Moschetta M, Angelelli G, et al. ARDSnet ventilatory protocol and alveolar hyperinflation: role of positive end-expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Oct 15;176(8):761-7.
102. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):747-55.
103. Fanelli V, Ranieri MV, Mancebo J, Moerer O, Quintel M, Morley S, et al. Feasibility and safety of low-flow extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate ultra-protective ventilation in patients with moderate acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2016 Feb 10;20:36.
104. Combes A, Fanelli V, Pham T, Ranieri VM, European Society of Intensive Care Medicine Trials Group and the “Strategy of Ultra-Protective lung ventilation with Extracorporeal CO₂ Removal for New-Onset moderate to severe ARDS” (SUPERNOVA) investigators. Feasibility and safety of extracorporeal CO₂ removal to enhance protective ventilation in acute respiratory distress syndrome: the SUPERNOVA study. *Intensive Care Med*. 2019 May;45(5):592-600.
105. Cortes-Puentes GA, Keenan JC, Adams AB, Parker ED, Dries DJ, Marini JJ. Impact of Chest Wall Modifications and Lung Injury on the Correspondence Between Airway and Transpulmonary Driving Pressures. *Crit Care Med*. 2015 Aug;43(8):e287-95.
106. Richard J-CM, Marini JJ. Transpulmonary pressure as a surrogate of plateau pressure for lung protective strategy: not perfect but more physiologic. *Intensive Care Med*. 2012 Mar;38(3):339-41.
107. Pecchiari M, Loring SH, D’Angelo E. Esophageal pressure as an estimate of average pleural pressure with lung or chest distortion in rats. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013 Apr 1;186(2):229-35.
108. Retamal J, Libuy J, Jiménez M, Delgado M, Besa C, Bugeo G, et al. Preliminary study of ventilation with 4 ml/kg tidal volume in acute respiratory distress syndrome: feasibility and effects on cyclic recruitment - derecruitment and hyperinflation. *Crit Care*. 2013 Jan 28;17(1):R16.

109. Grasso S, Terragni P, Birocco A, Urbino R, Del Sorbo L, Filippini C, et al. ECMO criteria for influenza A (H1N1)-associated ARDS: role of transpulmonary pressure. *Intensive Care Med.* 2012 Mar;38(3):395-403.
110. Richard J-C, Brochard L, Vandelet P, Breton L, Maggiore SM, Jonson B, et al. Respective effects of end-expiratory and end-inspiratory pressures on alveolar recruitment in acute lung injury. *Crit Care Med.* 2003 Jan;31(1):89-92.
111. Ambrosio AM, Luo R, Fantoni DT, Gutierrez C, Lu Q, Gu W-J, et al. Effects of Positive End-expiratory Pressure Titration and Recruitment Maneuver on Lung Inflammation and Hyperinflation in Experimental Acid Aspiration-induced Lung Injury. *Anesthesiology.* 2012 Dec;117(6):1322-34.
112. Nieman GF, Satalin J, Andrews P, Aiash H, Habashi NM, Gatto LA. Personalizing mechanical ventilation according to physiologic parameters to stabilize alveoli and minimize ventilator induced lung injury (VILI). *Intensive Care Med Exp.* 2017 Dec;5(1):8.
113. Sahetya SK, Goligher EC, Brower RG. Fifty Years of research in ARDS. Setting Positive End-Expiratory Pressure in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Jun 1;195(11):1429-1438.
114. Mercat A, Richard J-CM, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl J-L, et al. Positive End-Expiratory Pressure Setting in Adults With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2008 Feb 13;299(6):646-655.
115. Henderson WR, Chen L, Amato MBP, Brochard LJ. Fifty Years of Research in ARDS. Respiratory Mechanics in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Oct 1;196(7):822-833.
116. Chiumello D, Guérin C. Understanding the setting of PEEP from esophageal pressure in patients with ARDS. *Intensive Care Med.* 2015 Aug;41(8):1465-7
117. Chiumello D, Cressoni M, Carlesso E, Caspani ML, Marino A, Gallazzi E, et al. Bedside selection of positive end-expiratory pressure in mild, moderate, and severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2014 Feb;42(2):252-64.
118. Talmor DS, Fessler HE. Are esophageal pressure measurements important in clinical decision-making in mechanically ventilated patients? *Respir Care.* 2010 Feb;55(2):162-72; discussion 172-174.
119. Loring SH, Pecchiari M, Della Valle P, Monaco A, Gentile G, D'Angelo E. Maintaining end-expiratory transpulmonary pressure prevents worsening of ventilator-induced lung injury caused by chest wall constriction in surfactant-depleted rats. *Crit Care Med.* 2010 Dec;38(12):2358-64.
120. Kregenow DA, Rubenfeld GD, Hudson LD, Swenson ER. Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury. *Crit Care Med.* 2006 Jan;34(1):1-7.
121. Leypoldt JK, Goldstein J, Pouchoulin D, Harenski K. Extracorporeal carbon dioxide removal requirements for ultraprotective mechanical ventilation: Mathematical model predictions. *Artif Organs.* 2020 May;44(5):488-96.
122. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1990;16(6):372-7.
123. Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med.* 1994 Oct;22(10):1568-78.
124. Ijland MM, Heunks LM, van der Hoeven JG. Bench-to-bedside review: Hypercapnic acidosis in lung injury - from « permissive » to « therapeutic ». *Crit Care.* 2010;14(6):237.
125. Tiruvoipati R, Pilcher D, Buscher H, Botha J, Bailey M. Effects of Hypercapnia and Hypercapnic Acidosis on Hospital Mortality in Mechanically Ventilated Patients. *Crit Care Med.* 2017 Jul;45(7):e649-e656.

126. Nin N, Muriel A, Peñuelas O, Brochard L, Lorente JA, et al. Severe hypercapnia and outcome of mechanically ventilated patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2017 Feb;43(2):200-208.
127. Curley GF, Kavanagh BP, Laffey JG. Hypocapnia and Hypercapnia. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. Elsevier; 2016.
128. Fanelli V, Costamagna A, Ranieri V. Extracorporeal support for severe acute respiratory failure. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014 Aug;35(04):519-27.
129. Muller T, Lubnow M, Philipp A, Bein T, Jeron A, Luchner A, et al. Extracorporeal pumpless interventional lung assist in clinical practice: determinants of efficacy. *Eur Respir J.* 2009 Mar;33(3):551-8.
130. Briva A, Vadász I, Lecuona E, Welch LC, Chen J, Dada LA, et al. High CO₂ Levels Impair Alveolar Epithelial Function Independently of pH. *PLoS ONE.* 2007 Feb;2(11):e1238
131. Vadász I, Hubmayr RD, Nin N, Sporn PHS, Sznajder JI. Hypercapnia: a nonpermissive environment for the lung. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012 Apr;46(4):417-21.
132. Stengl M, Ledvinova L, Chvojka J, Benes J, Jarkovska D, Holas J, et al. Effects of clinically relevant acute hypercapnic and metabolic acidosis on the cardiovascular system: an experimental porcine study. *Crit Care.* 2013 Dec 30;17(6):R303.
133. Lhéritier G, Legras A, Caille A, Lherm T, Mathonnet A, Frat J-P, et al. Prevalence and prognostic value of acute cor pulmonale and patent foramen ovale in ventilated patients with early acute respiratory distress syndrome: a multicenter study. *Intensive Care Med.* 2013 Oct;39(10):1734-42.
134. Grasso S, Stripoli T, Mazzone P, Pezzuto M, Lacitignola L, Centonze P, et al. Low respiratory rate plus minimally invasive extracorporeal CO₂ removal decreases systemic and pulmonary inflammatory mediators in experimental Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* 2014 Jun;42(6):e451-60.
135. Augy JL, Aissaoui N, Richard C, Maury E, Fartoukh M, Mekontso-Dessap A, et al. A 2-year multicenter, observational, prospective, cohort study on extracorporeal CO₂ removal in a large metropolis area. *J Intensive Care.* 2019 Dec;7(1).
136. Schmidt M, Hodgson C, Combes A. Extracorporeal gas exchange for acute respiratory failure in adult patients: a systematic review. *Crit Care.* 2015 Mar 16;19(1):99.
137. Morimont P, Batchinsky A, Lambermont B. Update on the role of extracorporeal CO₂ removal as an adjunct to mechanical ventilation in ARDS. *Crit Care.* 2015 Mar 16;19(1):117.
138. Fitzgerald M, Millar J, Blackwood B, Davies A, Brett SJ, McAuley DF, et al. Extracorporeal carbon dioxide removal for patients with acute respiratory failure secondary to the acute respiratory distress syndrome: a systematic review. *Crit Care.* 2014 May 15;18(3):222.
139. Deniau B, Ricard JD, Messika J, Dreyfuss D, Gaudry S. Use of extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO₂R) in 239 intensive care units: results from a French national survey. *Intensive Care Med.* 2016 Apr;42(4):624-625.
140. Goligher EC, Amato MBP, Slutsky AS. Applying Precision Medicine to Trial Design Using Physiology. Extracorporeal CO₂ Removal for Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Sep 1;196(5):558-68.
141. Goligher EC, Combes A, Brodie D, Ferguson ND, Pesenti AM, et al. Determinants of the effect of extracorporeal carbon dioxide removal in the SUPERNOVA trial: implications for trial design. *Intensive Care Med.* 2019 Sep;45(9):1219-1230.
142. Combes A, Auzinger G, Capellier G, du Cheyron D, Clement I, Consales G, et al. ECCO₂R therapy in the ICU: consensus of a European round table meeting. *Crit Care.* 2020;24(1):490
143. Morelli A, Del Sorbo L, Pesenti A, Ranieri VM, Fan E. Extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO₂R) in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2017 Apr;43(4):519-530.

144. Zimmermann M, Bein T, Arlt M, Philipp A, Rupperecht L, Mueller T, et al. Pumpless extracorporeal interventional lung assist in patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective pilot study. *Crit Care*. 2009;13(1):R10.
145. Taccone Fs, Malfertheiner Mv, Ferrari F, Nardo Md, Swol J, Broman Lm, et al. Extracorporeal CO₂ removal in critically ill patients: a systematic review. *Minerva Anesthesiol*. 2017 Jul;(7):762-772.
146. Karagiannidis C, Kampe K, Sipmann F, Larsson A, Hedenstierna G, Windisch W, et al. Venovenous extracorporeal CO₂ removal for the treatment of severe respiratory acidosis: pathophysiological and technical considerations. *Crit Care*. 2014 Jun 17;18(3):R124.
147. Bein T, Weber F, Philipp A, Prasser C, Pfeifer M, Schmid F-X, et al. A new pumpless extracorporeal interventional lung assist in critical hypoxemia/hypercapnia. *Crit Care Med*. 2006 May;34(5):1372-7.
148. Flörchinger B, Philipp A, Klose A, Hilker M, Kobuch R, Rupperecht L, et al. Pumpless extracorporeal lung assist: a 10-year institutional experience. *Ann Thorac Surg*. 2008 Aug;86(2):410-7.
149. Gross-Hardt S, Hesselmann F, Arens J, Steinseifer U, Vercaemst L, Windisch W, et al. Low-flow assessment of current ECMO/ECCO₂R rotary blood pumps and the potential effect on hemocompatibility. *Crit Care*. 2019 Dec;23(1).
150. Hermann A, Riss K, Schellongowski P, Bojic A, Wohlfarth P, Robak O, et al. A novel pump-driven venovenous gas exchange system during extracorporeal CO₂-removal. *Intensive Care Med*. 2015 Oct;41(10):1773-80.
151. Kolobow T, Gattinoni L, Tomlinson T, White D, Pierce J, Iapichino G. The carbon dioxide membrane lung (CDML): a new concept. *Trans Am Soc Artif Inter Organs*. 1977;23(1):17-21.
152. Duscio E, Cipulli F, Vasques F, Collino F, Rapetti F, Romitti F, et al. Extracorporeal CO₂ Removal: The Minimally Invasive Approach, Theory, and Practice. *Crit Care Med*. 2019 Jan;47(1):33-40.
153. Combes A, Tonetti T, Fanelli V, Pham T, Pesenti A, Mancebo J, et al. Efficacy and safety of lower versus higher CO₂ extraction devices to allow ultrprotective ventilation: secondary analysis of the SUPERNOVA study. *Thorax*. 2019 dec;74(12):1179-1181.
154. Peperstraete H, Eloit S, Depuydt P, De Somer F, Roosens C, Hoste E. Low flow extracorporeal CO₂ removal in ARDS patients: a prospective short-term crossover pilot study. *BMC Anesthesiol*. 2017 Dec;17(1):155
155. Grasselli G, Castagna L, Bottino N, Scaravilli V, Corcione N, Guzzardella A, et al. Practical Clinical Application of an Extracorporeal Carbon Dioxide Removal System in Acute Respiratory Distress Syndrome and Acute on Chronic Respiratory Failure. *ASAIO J*. 2020 Jun;66(6):691-697.
156. Batchinsky AI, Jordan BS, Regn D, Necsoiu C, Federspiel WJ, Morris MJ, et al. Respiratory dialysis: Reduction in dependence on mechanical ventilation by venovenous extracorporeal CO₂ removal. *Crit Care Med*. 2011 Jun;39(6):1382-7.
157. Cove ME, MacLaren G, Federspiel WJ, Kellum JA. Bench to bedside review: Extracorporeal carbon dioxide removal, past present and future. *Crit Care*. 2012;16(5):232.
158. Gattinoni L, Agostoni A, Pesenti A, Pelizzola A, Rossi GP, Langer M, et al. Treatment of acute respiratory failure with low-frequency positive-pressure ventilation and extracorporeal removal of CO₂. *Lancet*. 1980 Aug 9;2(8189):292-4.
159. Forster C, Schriewer J, John S, Eckardt K-U, Willam C. Low-flow CO₂ removal integrated into a renal-replacement circuit can reduce acidosis and decrease vasopressor requirements. *Crit Care*. 2013 Jul 24;17(4):R154.
160. Gattinoni L. Ultra-protective ventilation and hypoxemia. *Crit Care*. 2016 May 12;20(1):130.

161. Gattinoni L, Kolobow T, Tomlinson T, White D, Pierce J. Control of intermittent positive pressure breathing (IPPB) by extracorporeal removal of carbon dioxide. *Br J Anaesth.* 1978 Aug;50(8):753-8.
162. Le Huu Thien B, Huynh Quang D. Alveolar gas equation and alveolo-arterial difference in oxygen. *J Funct Vent Pulmo.* 2014;5(14):&-48
163. Diehl J-L, Mercat A, Pesenti A. Understanding hypoxemia on ECCO2R: back to the alveolar gas equation. *Intensive Care Med.* 2019 Feb;45(2):255-256.
164. Aretha D, Fligou F, Kiekkas P, Karamouzou V, Voyagis G. Extracorporeal Life Support: The Next Step in Moderate to Severe ARDS—A Review and Meta-Analysis of the Literature. *BioMed Res Int.* 2019 Sep;1-11.
165. Terragni P, Maiolo G, Ranieri VM. Role and potentials of low-flow CO₂ removal system in mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care.* 2012 Feb;18(1):93-8.
166. Gattinoni L. Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal in severe acute respiratory failure. *JAMA.* 1986 Aug 15;256(7):881-6.
167. Kalbhenn J, Neuffer N, Zieger B, Schmutz A. Is extracorporeal CO₂ Removal really “safe” and “less” invasive? Observation of blood injury and coagulation impairment during ECCO₂R. *ASAIO J.* 2017 Feb;63(5):666-71.
168. Winiszewski H, Aptel F, Belon F, Belin N, Chaignat C, Patry C, et al. Daily use of extracorporeal CO₂ removal in a critical care unit: indications and results. *J Intensive Care* 2018 Jun 28;6:36.
169. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2018 May 24;378(21):1965-75.
170. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme JF, Weaver LK, et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Feb;149(2):295-305.
171. Schmidt M, Hajage D, Lebreton G, Monsel A, Voiriot G, Levy D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2020 Nov;8(11):1121-1131.
172. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2021 Jan;47(1):60-73.
173. Saavedra-Romero R, Paz F, Litell JM, Weinkauff J, Benson CC, Tindell L, et al. Treatment of Severe Hypercapnic Respiratory Failure Caused by SARS-CoV-2 Lung Injury with ECCO₂R Using the Hemolung Respiratory Assist System. *Case Rep Crit Care.* 2021 Jun 29;2021:9958343.
174. Ding X, Chen H, Zhao H, Zhang H, He H, Cheng W, et al. ECCO₂R in 12 COVID-19 ARDS Patients With Extremely Low Compliance and Refractory Hypercapnia. *Front Med.* 2021 Jul 8;8:654658.
175. Richard JC, Marque S, Gros A, Muller M, Prat G, et al. Feasibility and safety of ultra-low tidal volume ventilation without extracorporeal circulation in moderately severe and severe ARDS patients. *Intensive Care Med.* 2019 Nov;45(11):1590-1598.
176. Hospach I, Goldstein J, Harenski K, Laffey JG, Pouchoulin D, Raible M, et al. In vitro characterization of PrismaLung+: a novel ECCO₂R device. *Intensive Care Med Exp.* 2020 Dec;8(1):14.
177. Rich PB, Reickert CA, Sawada S, Awad SS, Lynch WR, Johnson KJ, et al. Effect of rate and inspiratory flow on ventilator-induced lung injury. *J Trauma.* 2000 Nov;49(5):903-11.
178. Munoz-Bendix C, Beseoglu K, Kram R. Extracorporeal decarboxylation in patients with severe traumatic brain injury and ARDS enables effective control of intracranial pressure. *Crit*

Care. 2015 Oct 30;19(1):381.

179. Cardenas VJ, Miller L, Lynch JE, Anderson MJ, Zwischenberger JB. Percutaneous venovenous CO₂ removal with regional anticoagulation in an ovine model. *ASAIO J.* 2006 Jul-Aug;52(4):467-70.

180. Morimont P, Habran S, Desai T, Blaffart F, Lagny M, Amand T, et al. Extracorporeal CO₂ removal and regional citrate anticoagulation in an experimental model of hypercapnic acidosis. *Artif Organs.* 2019 Aug;43(8):719-727.

181. Swartz R, Pasko D, O'Toole J, Starmann B. Improving the delivery of continuous renal replacement therapy using regional citrate anticoagulation. *Clin Nephrol.* 2004 Feb;61(2):134-43.

182. Kozik-Jaromin J, Nier V, Heemann U, Kreyman B, Böhrer J. Citrate pharmacokinetics and calcium levels during high-flux dialysis with regional citrate anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Jul;24(7):2244-51.

Serment d'Hippocrate

“Au moment d’être admise 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.

Admise dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j’y manque.”

La ventilation ultra-protectrice sous décarboxylation extracorporelle chez des patients en SDRA modéré à sévère à compliance pulmonaire effondrée

Résumé : L'objectif de ce travail était de décrire de manière rétrospective la mise en œuvre monocentrique d'une stratégie ventilatoire ultraprotectrice (VUP) innovante chez des patients en Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe (SDRA) sélectionnés. La détermination de la PEP et du risque de lésions induites par la ventilation invasive (LIVI) reposaient sur la mesure des pressions transpulmonaires. En cas de stress pulmonaire élevé en ventilation protectrice conventionnelle à la « best PEP », le patient était placé en VUP grâce à la diminution du V_T pour obtenir une pression transpulmonaire inspiratoire relative inférieure à 20 cmH₂O. L'hypercapnie entraînée ou aggravée par la baisse de la ventilation minute était traitée par décarboxylation extracorporelle veino-veineuse. Pendant la crise COVID 2019-2021, 3 patients, parmi les 62 pris en charge pour SDRA dans notre service, ont bénéficié de cette stratégie. Les objectifs ventilatoires de réduction des LIVI ont tous été atteints en parallèle d'un contrôle efficace de la capnie. Aucune complication liée à la procédure n'a été retrouvée. Tous les patients sont sortis vivants de l'hôpital. Bien qu'il s'agisse d'un faible effectif, cette technique d'optimisation ventilatoire semble adaptée et faisable. Des travaux à plus grande échelle pourraient confirmer sa pertinence dans le traitement d'une population ciblée de SDRA.

Ultra-protective mechanical ventilation under ECCO₂R in patients with moderate to severe ARDS and low compliance

Abstract : The purpose of this single-centered study was to describe retrospectively the use of ultra-protective mechanical ventilation in selected patients with ARDS. Transpulmonary pressure measures were used to determine the necessary PEEP level and evaluate the risk of ventilator induced lung injury (VILI). In the event of high pulmonary stress with a protective-ventilation and “best PEEP” strategy, ultra-protective ventilation was initiated to reach an elastance-derived end-inspiratory transpulmonary pressure under 20 cmH₂O due to reduced V_T . Increase of partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂) induced or aggravated by the decrease of minute volume ventilation were treated with veno-venous extracorporeal CO₂ removal (ECCO₂R). During COVID crisis, between 2019 and 2021, 3 patients among 62 admitted in our intensive care unit were eligible for this protocol. The main outcome to reduce VILI with an effective control of PaCO₂ was achieved. No complications following this process were observed and the patients were all able to regain their homes. Despite the small sample size, this strategy seems to be safe and feasible. Complementary trials are required to evaluate its relevance in selected ARDS.

Thèse de **Doctorat en médecine** - Spécialité **Anesthésie-réanimation**

Mots clés : Syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA), ventilation ultra-protectrice (VUP), décarboxylation extracorporelle (ECCO₂R), stress pulmonaire, pression transpulmonaire relative, COVID-19

Keywords: Acute respiratory distress syndrome (ARDS), ultra-protective ventilation, extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO₂R), lung stress, elastance-derived transpulmonary pressure, COVID-19

UFR des Sciences Médicales, Université de Bordeaux 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cédex