



HAL
open science

Impact d'une stratégie de ventilation ultra-protectrice multimodale sur le bio traumatisme chez des patients présentant un syndrome de détresse respiratoire aiguë sévère nécessitant une ECMO veino-veineuse

Théotime Fournier

► To cite this version:

Théotime Fournier. Impact d'une stratégie de ventilation ultra-protectrice multimodale sur le bio traumatisme chez des patients présentant un syndrome de détresse respiratoire aiguë sévère nécessitant une ECMO veino-veineuse. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03629484

HAL Id: dumas-03629484

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03629484v1>

Submitted on 4 Apr 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Impact d'une stratégie de ventilation ultraprotectrice multimodale sur le
biotraumatisme chez des patients présentant un syndrome de détresse
respiratoire aiguë sévère nécessitant une ECMO veino-veineuse**

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 31 Mars 2022

Par Monsieur Theotime FOURNIER

Né le 22 octobre 1991 à Bordeaux (33)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur PAPAZIAN Laurent

Président

Monsieur le Professeur LACROIX Romaric

Assesseur

Monsieur le Docteur GUERVILLY Christophe

Directeur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) HRAIECH Sami

Assesseur

Madame le Docteur (MCU-PH) GUIDON Catherine

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso-kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVIN Robert
	ALDIGHERI René		DEVRED Philippe
	ALESSANDRINI Pierre		DJIANE Pierre
	ALLIEZ Bernard		DONNET Vincent
	AQUARON Robert		DUCASSOU Jacques
	ARGEME Maxime		DUFOUR Michel
	ASSADOURIAN Robert		DUMON Henri
	AUFFRAY Jean-Pierre		ENJALBERT Alain
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAUGERE Gérard
	AZORIN Jean-Michel		FAVRE Roger
	BAILLE Yves		FIECHI Marius
	BARDOT Jacques		FARNARIER Georges
	BARDOT André		FIGARELLA Jacques
	BERARD Pierre		FONTES Michel
	BERGOIN Maurice		FRANCES Yves
	BERLAND Yvon		FRANCOIS Georges
	BERNARD Dominique		FUENTES Pierre
	BERNARD Jean-Louis		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Paul		GALINIER Louis
	BERNARD Pierre-Marie		GALLAIS Hervé
	BERTRAND Edmond		GAMERRE Marc
	BISSET Jean-Pierre		GARCIN Michel
	BLANC Bernard		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Jean-Louis		GAUTHIER André
	BOLLINI Gérard		GERARD Raymond
	BONGRAND Pierre		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONNEAU Henri		GIUDICELLI Sébastien
	BONNOIT Jean		GOUDARD Alain
	BORY Michel		GOUIN François
	BOTTA Alain		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRIMAUD Jean-Charles
	BOUBLI Léon		GRISOLI François
	BOURGADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		GUYS Jean-Michel
	BOUYALA Jean-Marie		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BREMOND Georges		HASSOUN Jacques
	BRICOT René		HEIM Marc
	BRUNET Christian		HOUEL Jean
	BUREAU Henri		HUGUET Jean-François
	CAMBOULIVES Jean		JAQUET Philippe
	CANNONI Maurice		JAMMES Yves
	CARTOUZOU Guy		JOUVE Paulette
	CAU Pierre		JUHAN Claude
	CHABOT Jean-Michel		JUIN Pierre
	CHAMLIAN Albert		KAPHAN Gérard
	CHARPIN Denis		KASBARIAN Michel
	CHARREL Michel		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHAUVEL Patrick		LACHARD Jean
	CHOUX Maurice		LAFFARGUE Pierre
	CIANFARANI François		LAUGIER René
	CLAVERIE Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CLEMENT Robert		LEGRE Régis
	COMBALBERT André		LEVY Samuel
	CONTE-DEVOLX Bernard		LOUCHET Edmond
	CORRIOL Jacques		LOUIS René
	COULANGE Christian		LUCIANI Jean-Marie
	CURVALE Georges		MAGALON Guy
	DALMAS Henri		MAGNAN Jacques
	DE MICO Philippe		MALLAN- MANCINI Josette

PROFESSEURS HONORAIRES

DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain

MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

MM MATTEI Jean François
MERCIER Claude
MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RAOULT Didier
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc

UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT

2008

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

2009

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

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

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

2012

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

2013

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

2014

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

2015

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

EMERITAT

2016

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

2017

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

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021

EMERITAT

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

2021

M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2022
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2022
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2022
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2022
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2022
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2022
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2022

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)
1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHIARONI Jacques
<i>ALBANESE Jacques Surnombre</i>	CHINOT Olivier
ALIMI Yves	CHOSSEGROS Cyrille
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice
BAILLY Daniel	DAUMAS Aurélie
BARLESI Fabrice	DAVID Thierry
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude
BARLOGIS Vincent	D'JOURNO Xavier
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle
BARTOLI Michel	DISDIER Patrick
BARTOLOMEI Fabrice	DODDOLI Christophe
BASTIDE Cyrille	DRANCOURT Michel
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUBUS Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand
BEROUD Christophe	EBBO Mikaël
BERTRAND Baptiste	EUSEBIO Alexandre
BERTUCCI François	FABRE Alexandre
BEYER-BERJOT Laura	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FAURE Alice
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence
BOISSIER Romain	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane
BREGÉON Fabienne	GABERT Jean
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad
BRUNET Philippe	GAUDART Jean
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte
CHAUMOITRE Kathia	GRANDVAL Philippe
	GREILLIER Laurent

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIS Sandrine
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUYE Maxime
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYOT Laurent
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	<i>GUY'S Jean-Michel Retraite le 24/09/2021</i>
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	HABIB Gilbert
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HARDWIGSEN Jean
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	DAUMAS Aurélie	JOUBE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DAVID Thierry	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	KARSENTY Gilles
BARLOGIS Vincent	D'JOURNO Xavier	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KRAHN Martin
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLI Michel	DISDIER Patrick	LAMBAUDIE Eric
BARTOLOMEI Fabrice	DODDOLI Christophe	LANCON Christophe
BASTIDE Cyrille	DRANCOURT Michel	LA SCOLA Bernard
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUBUS Jean-Christophe	LAUNAY Franck
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LE CORROLLER Thomas
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LECHEVALLIER Eric
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BEROUD Christophe	EBBO Mikael	LEONE Marc
BERTRAND Baptiste	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BERTUCCI François	FABRE Alexandre	LEPIDI Hubert
BEYER-BERJOT Laura	FAKHRY Nicolas	LEVY Nicolas
BLAISE Didier	FAURE Alice	MACE Loïc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	MAGNAN Pierre-Edouard
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	MANCINI Julien
BOISSIER Romain	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MEGE Jean-Louis
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MICHELET Pierre
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MILH Mathieu
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MOUTARDIER Vincent
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	NAUDIN Jean
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	NICOLLAS Richard
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	NGUYEN Karine
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	OLIVE Daniel
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OLLIVIER Matthieu
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	OUAFIK L'Houcine
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	OVAERT-REGGIO Caroline
CHAUMOITRE Kathia	GRANDVAL Philippe	PAGANELLI Franck
	GREILLIER Laurent	<i>PANUEL Michel Surnombre</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	VALERO René
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	VAROQUAUX Arthur Damien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	VELLY Lionel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	VEY Norbert
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VIDAL Vincent
PESENTI Sébastien	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PETIT Philippe	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PHAM Thao	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
PIQUET Philippe	SIELEZNEFF Igor	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
PIRRO Nicolas	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
POINSO François	STEIN Andréas	XERRI Luc
RACCAH Denis	SUISSA Laurent	ZIELEZKIEWICZ Laurent
RANQUE Stéphane	TAIEB David	
REGIS Jean	THOMAS Pascal	
REYNAUD/GAUBERT Martine	THUNY Franck	
REYNAUD Rachel	TOSELLO Barthélémy	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Alet	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
RICHERI Raphaëlle	<i>TRIGLIA Jean-Michel Surnombre</i>	
ROCHE Pierre-Hugues	TROPIANO Patrick	
ROCH Antoine	TSIMARATOS Michel	
ROCHWERGER Richard	TURRINI Olivier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

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

PROFESSEUR CERTIFIE

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES

BOUSSUGES Alain

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

DUTAU Hervé

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	GELSI/BOYER Véronique	ROBERT Thomas
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	GIUSIANO Bernard	ROMANET Pauline
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SABATIER Renaud
BEGE Thierry	GONZALEZ Jean-Michel	SARI-MINODIER Irène
BENYAMINE Audrey	GOURIET Frédérique	SAVEANU Alexandru
BIRNBAUM David	GRAILLON Thomas	SECQ Véronique
BONINI Francesca	GUERIN Carole	SOLER Raphael
BOUCRAUT Joseph	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
BOULAMERY Audrey	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
BOUSSEN Salah Michel	HAUTIER Aurélie	TOGA Isabelle
BUFFAT Christophe	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CAMILLERI Serge	IBRAHIM KOSTA Manal	TROUDE Lucas
CARRON Romain	JALOUX Charlotte	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	JARROT Pierre-André	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	VELY Frédéric
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	VENTON Geoffroy
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VION-DURY Jean
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	ZATTARA/CANNONI Hélène
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LAMBERT Isabelle	
DEGEORGES/VITTE Joëlle (<i>disponibilité</i>)	LENOIR Marien	
DEHARO Pierre	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DELLIAUX Stéphane	LOOSVELD Marie	
DELTEIL Clémence	MAAROUF Adil	
DESPLAT/JEGO Sophie	MACAGNO Nicolas	
DEVILLIER Raynier	MARLINGE Marion	
DUBOURG Grégory	MAUES DE PAULA André	
DUCONSEIL Pauline	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUFOUR Jean-Charles	MEGE Diane	
ELDIN Carole	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine	
FRANKEL Diane	PAULMYER/LACROIX Odile	
FROMNOT Julien	RADULESCO Thomas	
GASTALDI Marguerite	RESSEGUIER Noémie	
GAUDRY Marine	ROBERT Philippe	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE
MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS**

BARGIER Jacques
FIERLING Thomas
FORTE Jenny
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LAZZAROTTO Sébastien
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

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

ANATOMIE 4201

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

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

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

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

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

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH) *Surnombre*
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)
ZIELEZKIEWICZ Laurent (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

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

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

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

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

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

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

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

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MARLINGE Marion (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

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

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 TAIEB David (PU-PH)

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

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

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

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

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

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

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

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

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

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

DEHARO Pierre (MCU PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)
 MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Retraite le 24/09/2021
 FAURE Alice (PU PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 PESENTI Sébastien (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement

DARIEL Anne (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

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

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

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

LENOIR Marien (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

BERTRAND Baptiste (PU-PH)
CASANOVA Dominique (PU-PH)

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)
JALOUX Charlotte (MCU PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GAUDRY Marine (MCU PH)
SOLER Raphael (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

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

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
NGYUEN Karine (PU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

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

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

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

CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION

4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

IMMUNOLOGIE 4703I

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

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
JARROT Pierre-André (MCU PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

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

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

GERBEAUX Patrick (PU PH)
KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH)

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

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH) BENYAMINE Audrey (MCU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
EBBO Mikael (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

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

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)
VENTON (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

DELTEIL Clémence (MCU PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

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

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

(MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

(nomination au 1/10/2019)

NUTRITION 4404

BELIARD Sophie (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

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

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

TROUDE Lucas (MCU-PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

SUISSA Laurent (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

DUTAU Hervé (Pr Associé des universités à 1/2 temps)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

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

HRAIECH Sami (MCU-PH)

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

Remerciements :

Aux membres du jury

Au professeur Laurent Papazian,

J'admire vos connaissances et ce que vous êtes. Un semestre au sein de ce service d'excellence m'a beaucoup apporté et aura une grande influence sur ma future pratique. Je suis honoré que vous puissiez présider ma thèse.

Au Professeur Romaric Lacroix,

Je vous remercie sincèrement d'être présent parmi les membres du jury, ainsi que d'avoir grandement participé à ce travail.

Au Docteur Catherine Guidon,

Je tiens à vous remercier sincèrement de faire partie des membres du jury. Un semestre très enrichissant professionnellement et humainement au sein de votre service.

Au Docteur Sami Hraiech,

Tu fais partie des personnes que j'admire dans notre spécialité. Une rigueur et un dévouement incontestables. Merci d'être présent en tant que membre du jury. Ma dernière prescription à tes côtés, sans correction, a été une fierté pour le reste de mon internat.

Au Docteur Christophe Guervilly,

Merci pour ce travail difficile, que tu as su rendre abordable, et qui m'a permis d'approcher la recherche médicale. Autant humainement que professionnellement, tu resteras un médecin, et un directeur de thèse exemplaire. J'espère que la fin de ce travail n'est que le début de futures autres collaborations.

A ma famille :

A ma mère, que j'admire pour ce qu'elle est et tout ce qu'elle a fait pour ses enfants. Cette maigre confiance en toi rend discrets tout ce dévouement et cette sagesse. C'est vrai qu'il n'y a pas de plus grand bonheur que l'amour de ses enfants. Tu es une mère et une mamie formidable.

A mon père, qui a su mener la barque sans encombres. Trois enfants, et 3 petits enfants plus tard pour le moment, sans une ride. C'est une fierté d'être ton fils, et je m'inspirerai de ce que tu as fait pour nous.

A mes parents, merci pour tout.

A Lizou, une grande sœur courageuse et que j'admire pour sa force. Continuons de grandir et faire grandir nos enfants ensemble. Merci pour tous ces souvenirs.

A Lolette, une petite sœur si vive d'esprit et remplie de courage. Bravo pour ce que tu fais (je ne parle pas de tes vidéos tiktok), et merci pour tout.

A ma mamie, si courageuse et que j'admire pour la mamie et l'arrière mamie qu'elle est.

A mon grand-père, sur qui le temps ne fait rien, et qui reste si vif après 9 décennies.

A mes oncles et tantes, et tous les membres de ma famille.

A mes (futurs) beaux-parents, qui tiennent une place particulière dans ma vie. Merci pour tout ce que vous faites pour nous. Vous remplissez votre rôle de grands parents à la perfection.

A Théo, un Beauf comme on en rêve, merci pour tout ce que tu fais pour nous et pour cette superbe masquette.

A tous les membres de ma belle-famille formidable.

A Chloé, ma douce, l'amour de ma vie. Tu ne mesures probablement pas l'impact que tu as eu sur ma vie. Nous avons grandi ensemble, puis fondé une famille. Tu es une compagne de vie et une maman extraordinaire et je reste mesuré dans mes propos. Je ne le dis sûrement pas assez, mais merci pour tout. Continuons à vieillir ensemble, si tu me supportes toujours.

A Philoute, qui ne lira pas ce petit mot avant quelques années. Quel bonheur de t'avoir parmi nous, de te voir grandir (trop vite), et apprendre tous les jours. Tu rends chaque moment meilleur. Merci d'avoir intégré notre équipe. J'essaierai d'être à la hauteur.

A Malo, la dernière recrue, et qui lira ce petit mot dans encore plus longtemps. Quelques mois qu'on se connaît, et un papa déjà comblé. Tu as également passé les tests pour intégrer notre équipe, à la perfection. J'essaierai de remplir ma mission du mieux que je pourrai.

A vous trois (et aux futurs...) je vous aime.

A mes amis

L'équipe d'Avignon, restée aux origines ou qui a adopté la capitale, merci pour tous ces souvenirs et ces futurs bon moments.

L'équipe Marseillaise, arlésienne, aux parrains, aux marraines de mes enfants, aux tontons et taties, qui embellissent notre vie tous les jours.

A tous mes co-internes qui ont rendu l'internat plus doux.

A tous mes maitres, et tous ceux qui m'ont tant appris pendant ces 5 belles années.

A tous ceux qui ont participé à ce travail de près ou de loin, notamment, merci à toute l'équipe de la DRIS.

Table des matières

Partie 1 : Rappels sur les lésions induites par la ventilation mécanique	2
Glossaire	2
I - Introduction	3
II - Principes physiques	3
III - Volotraumatisme et barotraumatisme	6
IV - Atélectraumatisme	8
V – Biotraumatisme	11
VI - Comment diminuer les VILI : Stratégies ventilatoires et DV	13
1) Ventilation protectrice.....	13
2) Autres thérapeutiques.....	18
VI - Conclusion	22
VII - Références bibliographiques	23
Partie 2 : Article original	30
Résumé	31
Glossaire	32
Introduction	34
Méthodes	35
Objectif principal et critère de jugement principal	35
Conception de l'étude	35
Objectifs secondaires et mesures réalisées	36
Calcul d'effectif et analyse statistique	36
Résultats	37
Patients	37
Mécanique ventilatoire et réglages de l'ECMO	37
Evaluation des complications et du pronostic à J60	39
Discussion	39
Conclusion	43
Références bibliographiques	45
Tableaux et figures	47
Légendes des figures	47
Tableaux	53
Supplément de données en ligne	61

Partie 1 : Rappels sur les lésions induites par la ventilation mécanique

Glossaire

CC-16	Clara Cell protein
CRF	Capacité résiduelle fonctionnelle
DV	Décubitus ventral
ECMO-vv	Oxygénation par membrane extra-corporelle veino-veineuse
FiO ₂	Fraction inspiratoire en oxygène
IL	Interleukine
IL-1 ra	Antagoniste du récepteur de l'IL-1
KL-6	Krebs von den Lungen 6
LBA	Lavage broncho-alvéolaire
MCP1	Chemoattractant protein 1 ou chemokine ligand 2
P _{alv}	Pression alvéolaire
PEEP	Pression expiratoire positive
P _{es}	Pression œsophagienne
PET-TDM	Tomographie par émission de positons
P _{pl}	Pression pleurale
P _{plat}	Pression de plateau
P-SILI	Patient self-induced lung injuries
P _{tp}	Pression transpulmonaire
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SP-D	Protéine tensioactive du surfactant D
sRAGE	Forme soluble du récepteur des produits finaux de glycation avancée
TNF-alpha	Facteur de nécrose tumorale alpha
VILI	Lésions induites par la ventilation mécanique
Vt	Volume courant

I - Introduction

La ventilation mécanique reste la pierre angulaire du traitement symptomatique des formes les plus sévères d'insuffisance respiratoire aiguë, représentées par le SDRA.

En dépit de l'amélioration des connaissances physiopathologiques, la mortalité du SDRA en réanimation rapportée par la plus grande étude observationnelle Lung Safe (1) reste de l'ordre de 35 % pour les formes modérées et supérieure à 40 % pour les formes sévères.

Si la ventilation mécanique est indispensable à la prise en charge du SDRA, cette dernière peut entraîner une morbi-mortalité supplémentaire lorsqu'elle ne répond pas aux critères de ventilation mécanique protectrice (2).

Le stress (pression d'insufflation) et les contraintes (volumes pulmonaires) imposés par la ventilation mécanique sur un poumon lésé entraînent des dommages pulmonaires supplémentaires parfois irréversibles (3).

Il y a plus de 250 ans, John Fothergill (4) suspectait déjà la possibilité d'induire des lésions pulmonaires par la ventilation artificielle et postulait que le bouche à bouche pouvait être préférable à cette dernière, car les poumons d'un homme étaient capables de supporter une force aussi grande que celle exercée par les poumons d'un autre individu sans être endommagés, ce qui n'était probablement pas le cas à l'aide d'un soufflet.

Au milieu du XX^{ème} siècle, l'épidémie de poliomyélite impose le développement et la démocratisation des poumons d'acier, ancêtre de la ventilation mécanique actuelle (5). La mortalité est alors divisée par deux, mais reste proche de 40% malgré une normalisation des échanges gazeux. Ce fort taux de mortalité est en partie explicable par les complications de la ventilation artificielle. Par la suite, la généralisation de la ventilation en pression positive est associée à la découverte des lésions induites par la ventilation mécanique (VILI). On décrit alors le barotraumatisme, puis on découvre l'apparition d'un infiltrat alvéolaire diffus sur les poumons analysés en post mortem (6). Le terme de poumon de respirateur est alors utilisé. En 1974, Webb et al. (7) établissent pour la première fois un lien entre l'application de pressions inspiratoires limitées associée à une pression expiratoire positive et la réduction de l'apparition de lésions pulmonaires.

Depuis, et après trois décennies d'études sur les conséquences potentiellement délétères de la ventilation mécanique, on caractérise mieux les lésions induites par la ventilation mécanique (VILI), leur impact pronostique et les moyens de les prévenir ou de les minimiser (8–10).

II - Principes physiques

A chaque cycle respiratoire, l'air est transporté le long d'un système de voies aériennes ramifiées jusqu'aux alvéoles formant une très grande surface d'échange de gaz (9).

Le gradient de pression généré pour surmonter la résistance à l'écoulement des gaz ainsi que la déformation élastique du parenchyme et de la paroi thoracique doit donc être suffisant.

On connaît l'équation du mouvement respiratoire en ventilation artificielle contrôlée qui s'écrit de la manière suivante (10) :

$$Paw = \text{Présistive} + \text{Pélastique} + P0$$

Paw, correspond à la pression qui règne dans les voies aériennes.

Présistive, correspond à la pression liée aux résistances des voies aériennes, elle dépend du débit inspiratoire (Q) et des résistances du système respiratoire (R), et s'écrit $\text{Présistive} = Q \times R$. On sait que les résistances à l'écoulement dépendent du rayon du tuyau dans lequel circule le fluide (r), de la viscosité du fluide (η) et de la longueur du tuyau (L). Ainsi, selon Poiseuille, on peut écrire $\text{Présistive} = Q \times 8 L \eta / \pi r^4$.

Pélastique, correspond à la pression liée à la compliance du système respiratoire. Elle dépend du volume d'insufflation, ou volume courant (Vt) et de la compliance pulmonaire (C). Elle s'écrit $\text{Pélastique} = Vt / C$. L'élastance est l'inverse de la compliance.

$P0$, correspond à la pression de base régnant dans les voies aériennes en l'absence de débit inspiratoire ou expiratoire, et dépend de la PEEP intrinsèque et extrinsèque.

Cette équation du mouvement respiratoire permet de modéliser le poumon comme un modèle unicompartimental, mais en réalité celui-ci se comporte de manière beaucoup plus complexe car il est composé d'une multitude de zones hétérogènes. Cependant, la pression élastique qui est exprimée par le produit de l'élastance et du volume courant permet de comprendre les mécanismes impliqués dans les VILI.

La pression transpulmonaire (P_{tp}) (8,9) correspond à la force de distension appliquée au poumon et elle se calcule par la différence entre la pression alvéolaire et la pression pleurale. Elle est le reflet de la force mécanique appliquée au parenchyme pulmonaire tout en s'affranchissant de la force de distension de la paroi thoracique.

En ventilation mécanique artificielle, il est possible d'estimer la pression alvéolaire (P_{alv}), lors d'une occlusion en fin d'inspiration par la mesure de la pression de plateau (P_{plat}) lorsque le débit inspiratoire est nul.

Il est plus difficile d'approximer la valeur de la pression pleurale (P_{pl}). Cependant les physiologistes ont proposé depuis la fin des années 1950, la mesure de la pression œsophagienne dont les variations permettent d'approcher celles de la pression pleurale (11,12).

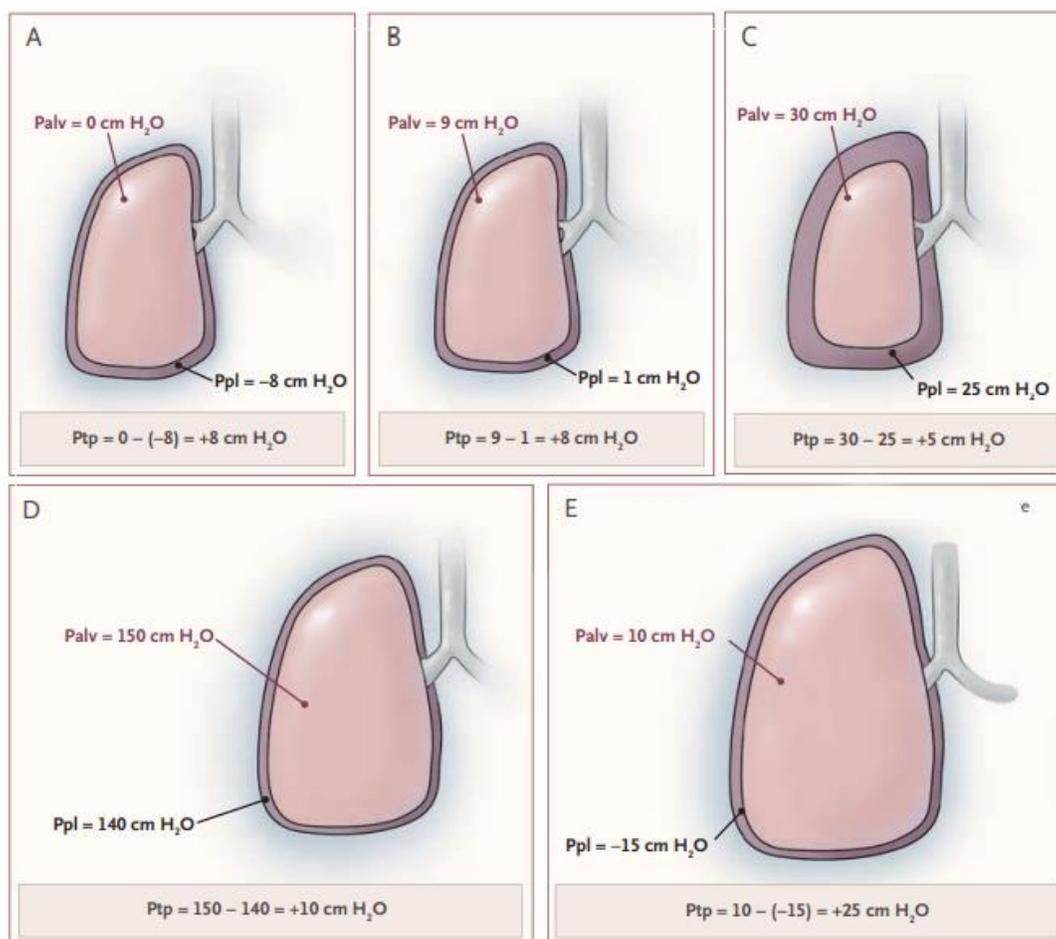


Figure 1: illustration du rôle de la pression pleurale et implication en physiologie respiratoire

La **figure 1** (9), illustre le rôle de la pression pleurale et permet de comprendre son implication en physiologie respiratoire.

Lors de l'inspiration, chez un patient présentant une fonction respiratoire normale, en ventilation spontanée, la pression alvéolaire est nulle et la pression pleurale se négative créant une pression transpulmonaire positive de 8cmH₂O dans le cas de la figure A.

Chez ce même patient, lors d'une anesthésie générale (cas B) avec une ventilation en pression positive et un volume courant identique que dans le cas A, la pression pleurale devient légèrement positive sous l'effet de l'abolition de la contraction du diaphragme, la pression appliquée par le respirateur étant positive, la P_{tp} reste identique.

En cas de rigidité de la paroi thoracique ou thoraco-abdominale (obésité morbide, déformation rachidienne, hyperpression abdominale), comme dans le cas C, la pression pleurale est augmentée. Ainsi, une partie de la pression délivrée par le respirateur est nécessaire pour distendre la paroi thoracique et non le poumon. La pression de plateau mesurée est alors augmentée, mais la pression transpulmonaire reste faible, n'entraînant pas de distension pulmonaire.

Le cas D illustre un effort important avec des pressions respiratoires élevées mais une pression

pleurale également très élevée en raison de la contraction active des muscles respiratoires permettant de maintenir une pression transpulmonaire normale (exemple du trompettiste). Enfin, le cas E est un reflet des effets délétères de la pression positive chez un patient en détresse respiratoire présentant des efforts inspiratoires importants avec une pression pleurale fortement négative mais une pression positive appliquée par le respirateur conduisant à une pression transpulmonaire très élevée entraînant une distension pulmonaire.

On décrit classiquement quatre mécanismes de VILI, le barotraumatisme, le volotraumatisme, l'atélectraumatisme et le biotraumatisme.

III - Volotraumatisme et barotraumatisme

Au début des années 2000, l'étude randomisée contrôlée ARMA conduite par le réseau Nord-Américain de l'ARDS network (13) a permis définitivement de faire évoluer les pratiques et de guider les cliniciens concernant les paramètres de réglages du respirateur lors de la ventilation mécanique.

Ainsi, un volume courant limité à 6mL/Kg de poids idéal théorique et une pression de plateau mesurée inférieure à 30 cmH₂O permettaient d'améliorer la survie des patients présentant un SDRA en comparaison à un volume courant de 12mL/Kg et une pression de plateau inférieure à 50cmH₂O.

Le barotraumatisme et le volotraumatisme correspondent respectivement aux lésions pulmonaires induites par des pressions et des volumes d'insufflation pulmonaire élevés. Ces volumes importants entraînent une surdistension, un étirement excessif du parenchyme pulmonaire responsable d'une déformation, ou strain en anglais. Il correspond au changement du volume pulmonaire rapporté à la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) du poumon lésé à PEEP nulle.

Un volume courant élevé est lui responsable d'une pression transpulmonaire élevée ou stress pulmonaire.

Le strain et le stress pulmonaire sont liés, car le strain est le produit de la compliance spécifique par le stress.

L'élastance spécifique du poumon humain normal est de l'ordre de 12-13 cm H₂O/L. Il est admis qu'une force exerçant un doublement de l'élastance spécifique du poumon entraîne un étirement irréversible du tissu pulmonaire qui ne revient plus à son volume initial (CRF) lors de l'exsufflation (14).

La surdistension peut être localisée et à l'origine d'une destruction régionale alvéolaire pouvant entraîner un pneumothorax, un pneumomédiastin, un emphysème sous cutané ou encore une embolie gazeuse. On parle alors de barotraumatisme clinique.

Longtemps, la ventilation mécanique était très souvent pourvoyeuse de complications barotraumatiques à tel point qu'à ses débuts, chez les patients ventilés pour insuffisance

respiratoire, il a été proposé la mise en place de drains thoraciques bilatéraux de façon systématique dès l'introduction de la ventilation mécanique (15).

Les résultats de l'étude ARMA ont démontré qu'en diminuant le volo-traumatisme par un V_t à 6 ml/kg/PPT et le baro-traumatisme et en limitant la pression de plateau inférieure à 30cmH₂O, il y avait une amélioration de la survie des patients en SDRA.

En réalité, la pression de plateau reflète la pression dans l'ensemble du système respiratoire alors que la pression transpulmonaire correspond à la pression réellement appliquée au poumon. Il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandation concernant le monitoring et/ou une valeur seuil de P_{tp} .

La relation entre ces deux pressions est strictement linéaire sur le plan individuel.

En revanche, la pente de cette relation varie et correspond au rapport de l'élastance pulmonaire et de l'élastance totale du système respiratoire qui est en moyenne de 0.7 (variant de 0.2 à 0.8). Il est donc facile d'en déduire qu'en cas de diminution importante de la compliance thoracique comme c'est le cas au cours de la grossesse ou en cas d'obésité, le rapport des élastances va diminuer fortement pour se rapprocher de 0.2 et ainsi une pression de plateau très élevée ne reflètera pas la réalité de la pression de distension du poumon représentée par la pression transpulmonaire, qui restera faible (15).

En 1988, le physiologiste français Georges Saumon et son élève Didier Dreyfus (16) ont conduit une expérimentation animale fondamentale chez le rat ventilé permettant de mieux intégrer les concepts de volo-traumatisme et de baro-traumatisme en utilisant trois stratégies ventilatoires. Le premier groupe recevait une ventilation avec des pressions et des volumes d'insufflation élevés.

Les animaux du deuxième groupe étaient soumis à un cerclage thoraco abdominal avec des élastiques permettant de diminuer la compliance de la paroi thoracique et étaient ainsi ventilés avec des pressions élevées mais des volumes courants faibles.

Enfin, le troisième groupe recevait des volumes courants élevés avec des pressions faibles. Ceci était obtenu grâce à une ventilation en pression négative via un poumon d'acier.

Les poumons étaient ensuite analysés. Les lésions pulmonaires étaient nettement plus importantes chez les animaux du premier et du troisième groupe, ventilés à haut volume courant comparés au groupe à haute pression et bas volume.

Ce travail, ainsi que d'autres études animales, pouvaient amener à la conclusion trompeuse que le volotraumatisme est plus important que le barotraumatisme.

Dans cette expérimentation animale, lorsqu'on appliquait une pression importante, il s'agissait de la pression des voies aériennes qui était mesurée. Or, on sait que la pression transpulmonaire, qui est le reflet de la pression de distension des poumons, est plus pertinente. Ainsi, lorsqu'on applique un cerclage thoracoabdominal, les pressions des voies aériennes sont effectivement élevées mais la pression transpulmonaire est basse. A l'inverse, en cas de ventilation à pression négative avec haut volume, la pression transpulmonaire devient importante.

La même année, Mascheroni et coll. (17) ont publié un autre travail expérimental animal chez le mouton en ventilation spontanée. Ils ont augmenté la ventilation minute provoquant une surdistension alvéolaire à chaque inspiration, en injectant une solution de salicylate de sodium dans leur cisterna magna. Ces derniers ont alors présenté une hypoxémie après quelques heures ainsi qu'une altération de leur compliance pulmonaire et des lésions du parenchyme. Ces moutons étaient en ventilation spontanée. Il s'agit donc bien de lésions induites par une surdistension.

L'effort inspiratoire spontané peut être à l'origine des mêmes mécanismes physiopathologiques lésionnels qu'en ventilation contrôlée. Lors du SDRA, l'altération de la mécanique respiratoire et de l'hématose (hypoxémie et/ou hypercapnie), augmente la commande respiratoire (appelée drive respiratoire) et ainsi les variations de pression pleurale, aboutissant à une aggravation des lésions préexistantes. Ces dernières sont la conséquence d'efforts respiratoires générés par le patient lui-même. On regroupe ces lésions sous le terme de Patient-self-induced lung injuries (P-SILI) (18).

Enfin, il existe un lien entre les lésions pulmonaires et la force cyclique appliquée provoquant une déformation du parenchyme pulmonaire liée à une augmentation de volume à une certaine fréquence. En effet, une pression maintenue pendant un temps donné génère moins de lésions qu'une pression de même amplitude appliquée de façon cyclique. Cette relation a été montrée in vitro sur des cellules épithéliales alvéolaires (19,20) et in vivo, avec une augmentation des dommages cellulaires en rapport avec une majoration des cycles du strain pulmonaire (21).

IV - Atélectraumatisme

A la fin de chaque expiration, certaines unités fonctionnelles respiratoires ne restent pas aérées mais dès l'inspiration suivante la pression appliquée permet une réouverture de ces alvéoles. L'atélectraumatisme correspond aux lésions pulmonaires causées par ces forces de cisaillement. Lors du SDRA, l'altération du surfactant et l'œdème pulmonaire lésionnel contribuent également à une augmentation des zones alvéolaires d'instabilité avec ouverture/fermeture cyclique des alvéoles. (22–25).

De plus, les poumons lésés sont très hétérogènes et ainsi la répartition du stress et du strain pulmonaire l'est également.

On peut voir ce phénomène également entre deux zones pulmonaires contiguës qui présentent une élasticité différente.

La **figure 2** illustre les VILI de type atélectraumatisme, surdistension et barotraumatisme et les conséquences sur l'architecture et la structure du parenchyme pulmonaire.

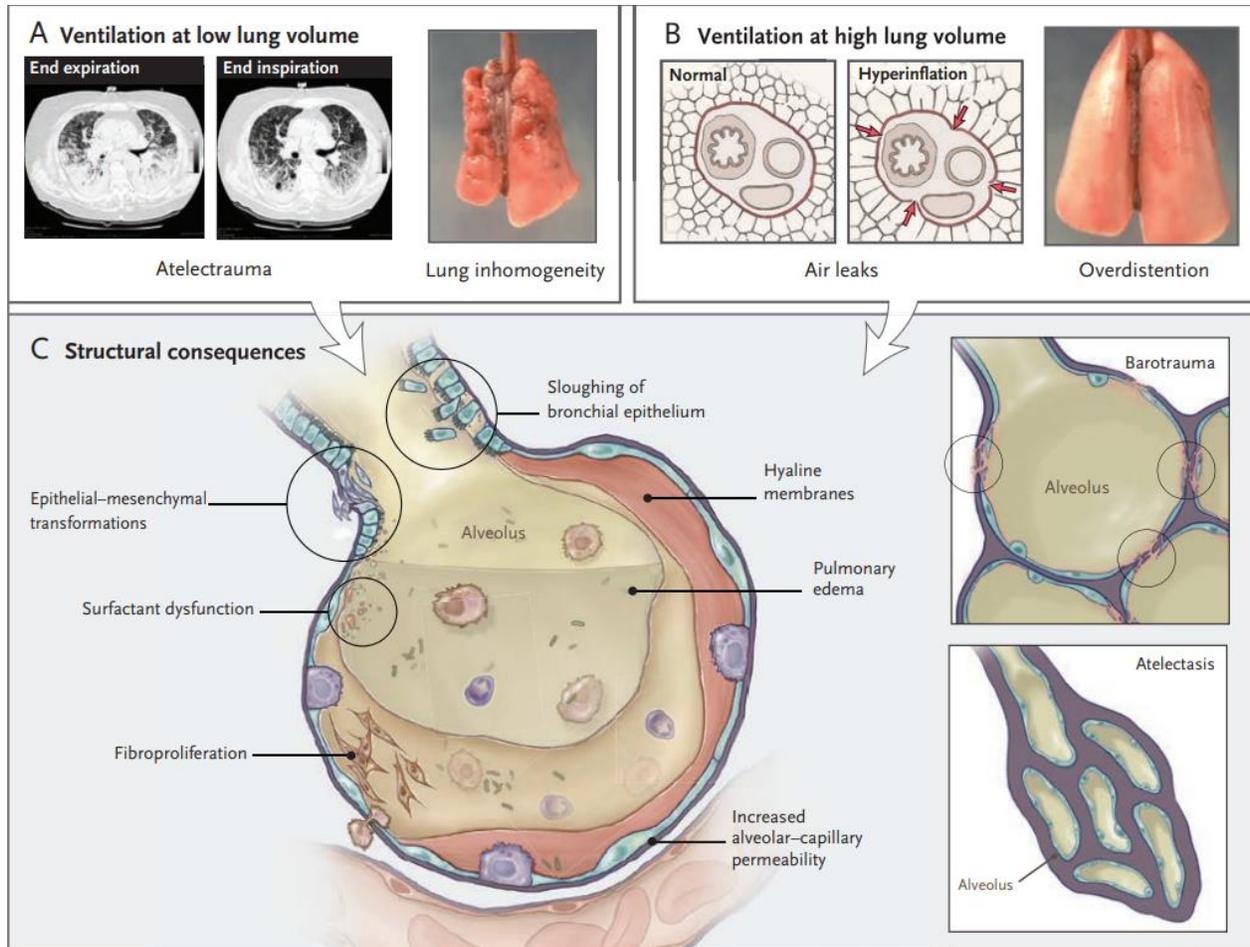


Figure 2: lésions secondaires à la ventilation mécanique, atelectraumatisme, surdistension, barotraumatisme et conséquences sur l'architecture et la structure du parenchyme pulmonaire

L'hétérogénéité de l'atteinte parenchymateuse est directement visualisable sur des images tomodensitométriques de patients atteints de SDRA (26). En schématisant la répartition de cette hétérogénéité, chez le patient en décubitus dorsal, on distingue deux zones, la zone antérieure, non dépendante de la gravité, bien aérée, et la zone postérieure et basale, dépendante de la gravité, moins bien aérée et soumise à des atelectasies (27).

Ces différences au sein même d'un même poumon rendent la mécanique complexe et participent à l'installation de lésions induites par la ventilation mécanique.

En effet, si une unité subit un effondrement, une rétraction et devient atelectasiée, l'unité voisine va en subir les conséquences avec un septum interalvéolaire étiré en direction de cette

unité atelectasiée. Ainsi, des contraintes de cisaillement supplémentaires s'exercent sur l'alvéole voisine.

La **figure 3** illustre une étude de Mead et coll. (28) qui a montré que les forces d'étirement au sein du parenchyme pulmonaire, entre les zones aérées et les zones atelectasiées pouvaient être jusqu'à cinq fois plus importantes que celles des autres zones du parenchyme.

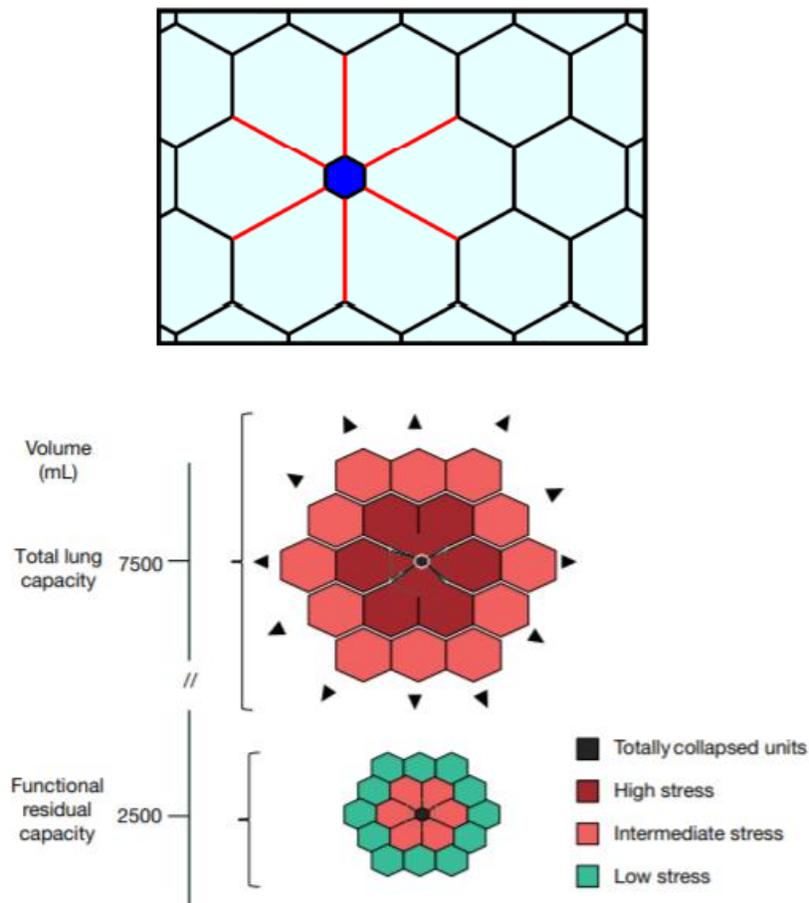


Figure 3: Forces d'étirement entre zones aérées et non aérées au sein même du parenchyme pulmonaire d'après mead et coll.

Comme illustré sur la **figure 4**, une forte contrainte de cisaillement à l'interface entre l'air et les voies aériennes (22) est exercée lors de la réouverture de l'alvéole collabée provoquant des lésions mécaniques de l'épithélium. Un stress similaire est retrouvé lors de la propagation de l'air le long des voies aériennes et des alvéoles remplies de liquide, comme c'est le cas en cas d'œdème alvéolaire.

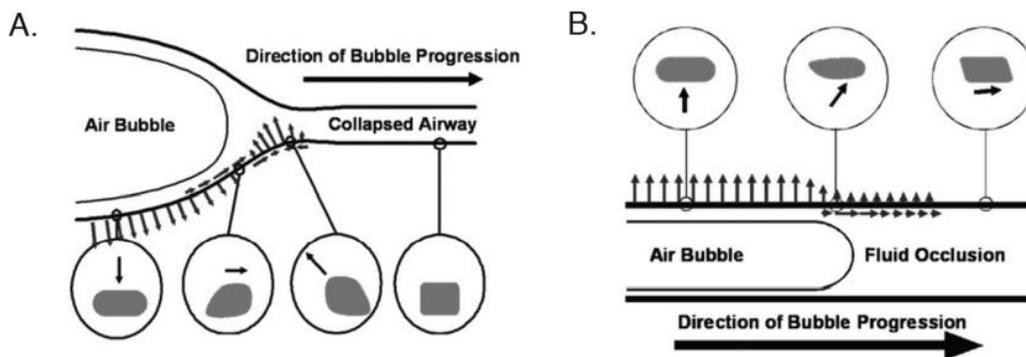


Figure 4: Lésions mécaniques de l'épithélium liées à de fortes contraintes de cisaillement à l'interface entre l'air et les voies aériennes remplies d'air ou de liquide

V – Biotraumatisme

La surdistension, la destruction de l'architecture pulmonaire et les atélectasies sont les lésions secondaires à la ventilation mécanique classiquement décrites.

A l'échelle cellulaire et moléculaire, il existe une forme plus complexe de lésions induites par la ventilation mécanique décrite depuis une vingtaine d'années et qui correspond à la libération de divers médiateurs dans le parenchyme pulmonaire, au recrutement et à l'activation de cellules et des processus inflammatoires.

Ce concept est nommé le biotraumatisme (29,30) et est illustré sur la **figure 5**.

Ces forces physiques appliquées à la surface de l'épithélium, surface qui équivaut, chez un adulte, à la moitié de la surface d'un terrain de tennis (8,9), vont libérer divers médiateurs intracellulaires, soit directement en lysant les cellules ou indirectement, par la conversion de ces forces physiques en signal d'activation de certaines voies de signalisation dans les cellules épithéliales, et endothéliales (31).

Ces médiateurs vont entraîner des lésions pulmonaires immédiates et vont également participer au développement ultérieur d'une fibrose pulmonaire comme l'ont montré sur un modèle murin Cabrera-Benitez et coll. (32).

L'augmentation de la perméabilité de la membrane alvéolo capillaire favorise le passage systémique de ces différents médiateurs inflammatoires et ainsi participe au syndrome inflammatoire systémique et aux autres défaillances d'organes (33,34).

Il existe différents marqueurs du biotraumatisme induit par la ventilation mécanique.

Frank et coll. ont montré l'existence d'une participation de la voie de signalisation de l'IL-1 dans l'altération de la barrière alvéolaire lors d'une ventilation à haut volume courant (30 mL/Kg) (35).

Le taux de forme soluble du récepteur des produits finaux de glycation avancée (sRAGE) est corrélé à la sévérité des lésions de l'épithélium pulmonaire et à l'altération de la clairance du liquide alvéolaire (36,37).

De même, Le SP-D, les CC-16 et KL-6 sont également des marqueurs de lésions épithéliales (38). L'angiopoïétine 2 est le reflet des lésions endothéliales, et est associé à la sévérité du SDRA et à son pronostic (39,40).

Tremblay et coll. (41) ont appliqué une ventilation à haut volume sans pression expiratoire positive pendant plusieurs heures sur des rats dont les poumons n'étaient pas perfusés et ont retrouvé des concentrations alvéolaires élevées de TNF-alpha, IL-1beta, IL-6, et Macrophage inflammatory peptide 2.

Ranieri et coll. ont montré l'intérêt d'une ventilation protectrice dans la limitation d'une inflammation induite par la ventilation mécanique (31).

Cette même équipe a également retrouvé un lien entre l'application d'une ventilation protectrice et l'effet protecteur sur l'apparition de défaillances d'organes associées confirmant ainsi l'effet systémique du biotraumatisme (34).

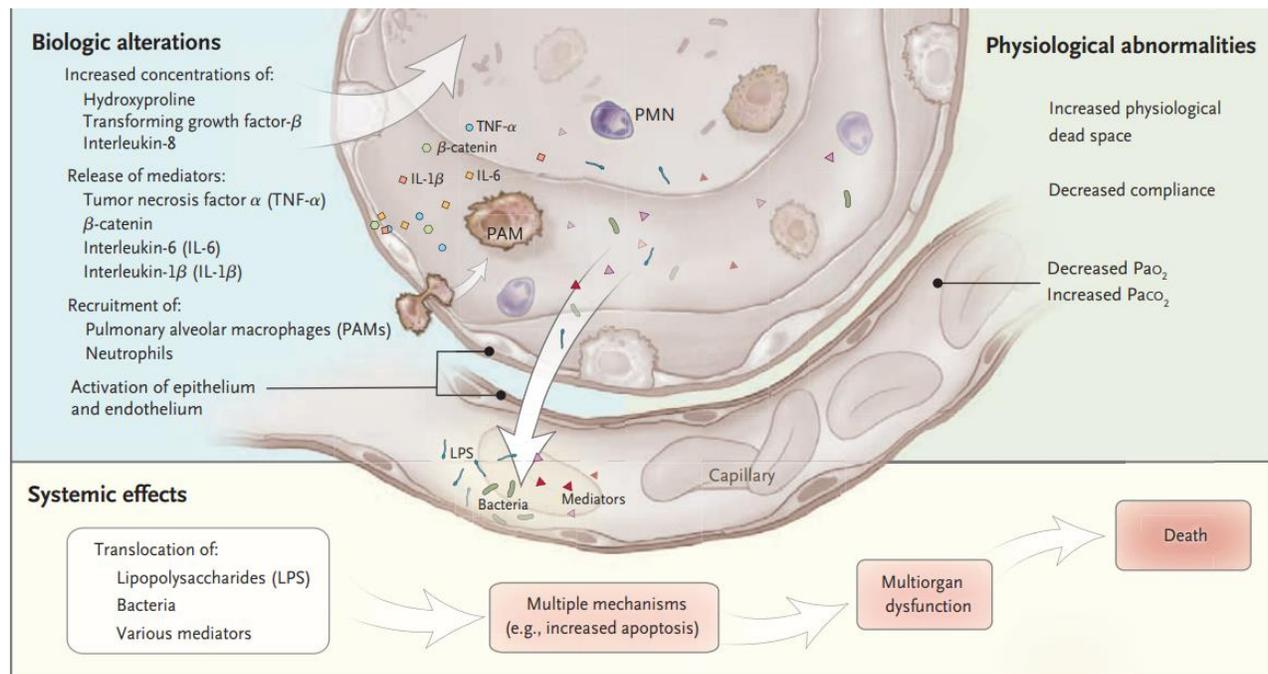


Figure 5: Biotraumatisme, libération des cytokines proinflammatoires, activation de l'épithélium et de l'endothélium, recrutement des cellules inflammatoires et effet systémique

VI - Comment diminuer les VILI : Stratégies ventilatoires et DV

La connaissance des lésions induites par la ventilation mécanique et leur impact pronostique négatif ont conduit à des évolutions importantes des réglages et objectifs de la ventilation mécanique afin de minimiser les VILI.

En effet, alors qu'il y a quelques années, l'objectif de la ventilation artificielle était de maintenir des échanges gazeux normaux, l'objectif actuel est d'assurer l'oxygénation et l'épuration du CO₂ tout en limitant les lésions secondaires à la ventilation mécanique.

Comme il a été décrit précédemment, en cas de SDRA, le poumon malade est très hétérogène. Des études animales et humaines permettant de visualiser l'inflammation du parenchyme pulmonaire par PET-TDM ont montré que l'hétérogénéité inflammatoire était liée à l'hétérogénéité du strain. (42,43).

La stratégie ventilatoire personnalisée fait donc partie de l'éventail de la prise en charge du SDRA comprenant l'optimisation de la ventilation mécanique associée à des thérapeutiques adjuvantes comme la curarisation associée ou non au décubitus ventral. L'assistance extra corporelle par ECMO-veino-veineuse (ECMO-VV) tient aussi une place importante en permettant une ventilation ultra protectrice.

1) Ventilation protectrice

1.1) Concepts généraux

L'application d'une ventilation protectrice est aujourd'hui recommandée (13). L'étude ARMA a montré une diminution de mortalité de 9% en réduisant le volume courant à 6 mL/Kg de poids prédit par la taille (contre 12 mL/kg/PPT dans le groupe contrôle) chez les patient présentant un SDRA et en limitant la pression de plateau à 30 cmH₂O.

En 1998, Amato et coll. (44) suggéraient également une réduction de la mortalité en diminuant le volume courant, mais cette baisse était associée à une augmentation de la PEEP.

Le monitoring des pressions d'insufflation reste un élément majeur afin de prévenir les VILI. En effet, le volume courant, la pression de plateau et la pression motrice participent aux VILI. L'application d'un volume courant limité ne peut se faire qu'en monitorant de façon continue la pression qui est générée dans le parenchyme pulmonaire.

Comme décrit plus haut, la pression de plateau n'est qu'un reflet très approximatif de la pression alvéolaire.

Il est montré qu'une pression de plateau élevée, supérieure à 30 cmH₂O, est un facteur de risque indépendant de mortalité (45). Elle est le reflet d'une compliance diminuée et/ou d'un volume courant trop élevé.

La pression motrice reste un élément important faisant partie du monitoring de la ventilation

mécanique au cours du SDRA. En effet, elle est une variable très fortement associée au pronostic (46,47).

Dans certaines situations cliniques, comme par exemple chez l'obèse ou lors de la grossesse, la compliance thoraco-abdominale étant diminuée, la pression de plateau est augmentée. Ainsi, une pression de plateau supérieure à cette limite de 30cmH₂O peut être tolérée.

La pression transpulmonaire est donc également un élément central de monitoring lors de la ventilation mécanique chez un sujet avec une altération de la compliance pariétale.

Les patients atteints de SDRA présentent souvent des régions pulmonaires dépendantes de la gravité, moins aérées et qui correspondent aux zones déclives, et des régions pulmonaires non dépendantes de la gravité relativement normalement aérées. Ainsi, schématiquement, le volume pulmonaire disponible, ou CRF, est réduit. Ce concept de petit poumon est appelé « baby lung » (**figure 6**) (48).

En effet, le poids du parenchyme pulmonaire œdématié associé au dysfonctionnement du surfactant, contribue aux condensations postérieures.

Ce concept n'est pas une unité fixe, car en cas de positionnement en décubitus ventral, la distribution des zones dépendantes varie.

Il explique le bénéfice d'une ventilation à volume réduit en limitant la surdistension des zones non dépendantes de la gravité.

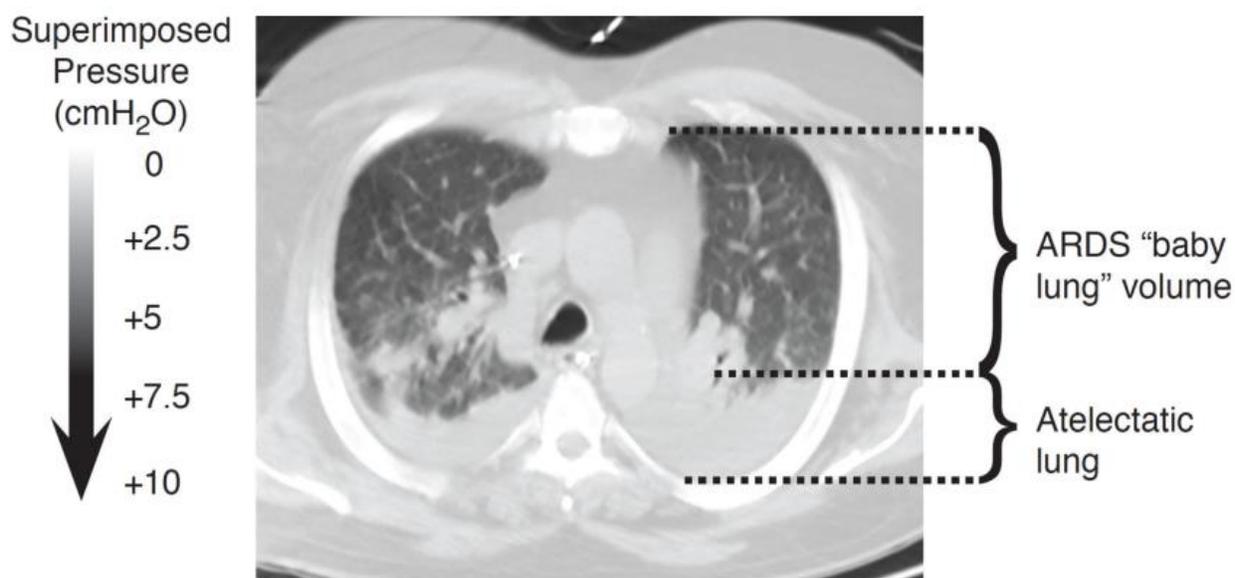


Figure 6: "Baby lung", zones dépendantes et atelectasies postérieures visualisées sur une imagerie par scanner thoracique

Ces atélectasies sont le reflet du dérecrutement pulmonaire.

Radford a publié en 1964 une étude physiologique qui montrait l'hétérogénéité de l'inflation pulmonaire lors de la ventilation mécanique. Les courbes de pressions d'insufflation correspondantes aux volumes pulmonaires permettent de comprendre ce phénomène de recrutement (**figure 7**). La pente de la courbe représente la compliance du système respiratoire (compliance de la paroi thoraco-abdominale et des poumons).

Jusqu'au point d'inflexion inférieur de la courbe de pression-volume, la compliance est faible puis le poumon commence à s'ouvrir et la pente devient raide. Au fur et à mesure que la pression augmente, le poumon est inflaté pour une faible augmentation de pression (compliance élevée) jusqu'au point d'inflexion supérieur où le poumon est recruté et où la compliance diminue.

Lors de la déflation, le poumon reste relativement bien aéré jusqu'à une pression minimale. La différence entre l'inflation et la déflation à pression égale correspond à l'hystérésis et reflète le recrutement potentiel du poumon.

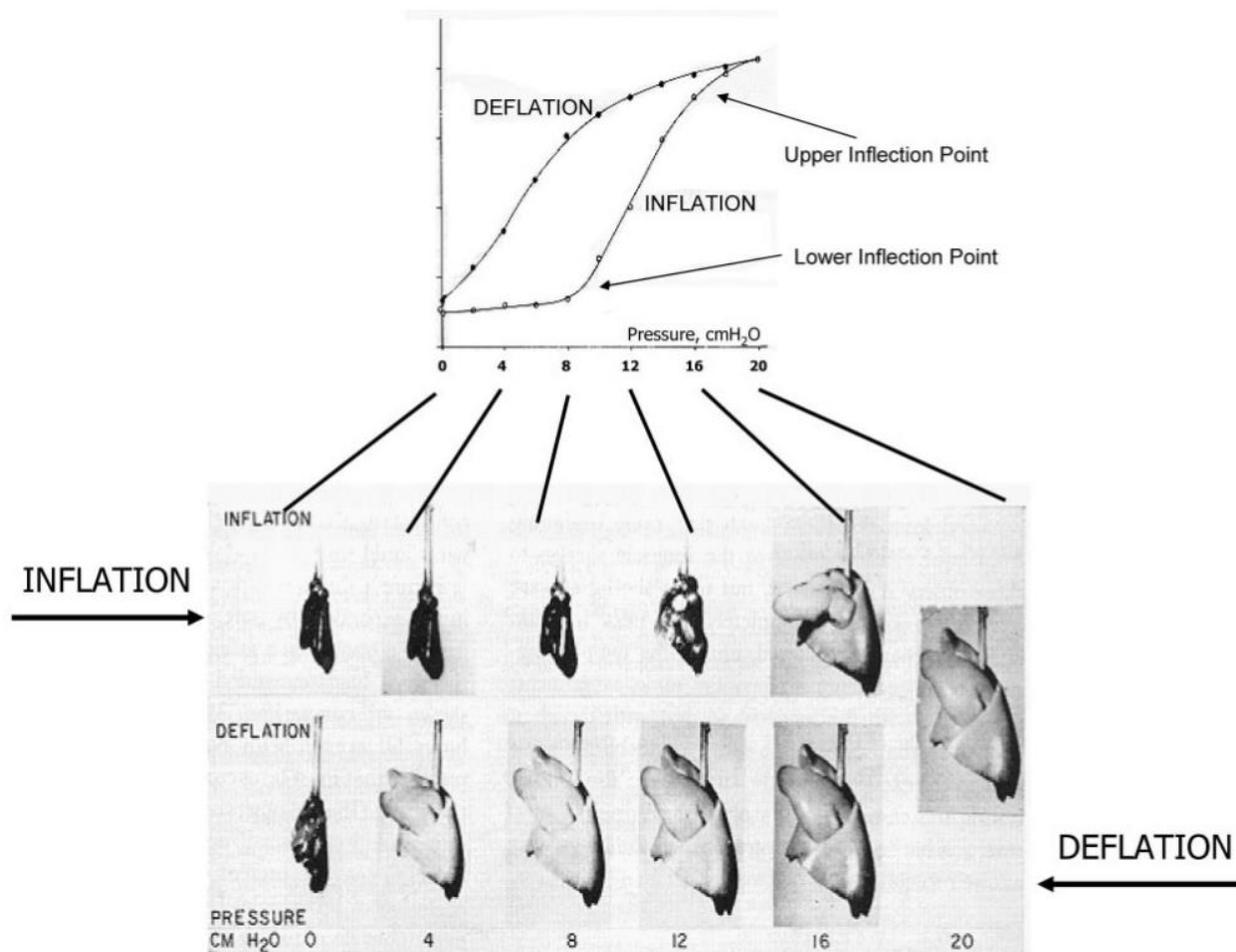


Figure 7: d'après une étude de Radford et coll., illustrant la relation entre le volume et la pression lors de la ventilation mécanique et le potentiel de recrutabilité d'un poumon

1.2) Rôle de la PEEP

La PEEP fait partie intégrante d'une stratégie de ventilation protectrice en permettant un recrutement alvéolaire et réduisant la formation d'atélectasies. Elle limite le phénomène d'ouverture-fermeture cyclique participant aux VILI en stabilisant les unités alvéolaires, améliorant ainsi l'homogénéité du parenchyme (9,49,50). La PEEP réduit le shunt intra pulmonaire permettant une meilleure oxygénation, par recrutement et par redistribution de l'œdème alvéolaire vers l'espace interstitiel (51).

Cependant, une PEEP trop élevée peut avoir des effets délétères tant au niveau hémodynamique que sur le parenchyme pulmonaire en favorisant la surdistension.

Le niveau de PEEP optimal reste difficile à déterminer et doit s'intégrer dans une stratégie individualisée.

Les études humaines dans le SDRA n'ont pas encore identifié de stratégie optimale de titration de la PEEP (52,53). De manière schématique, plus le SDRA est sévère plus une PEEP élevée semble appropriée (54).

Différentes stratégies de personnalisation de la PEEP ont été proposées.

La plus répandue propose de titrer la PEEP en fonction d'un objectif d'oxygénation en s'appuyant sur une table de rapports entre la PEEP et la FiO_2 (52).

Une autre stratégie repose sur l'étude des variations de compliance engendrées par les variations de PEEP soit en augmentant la PEEP en maintenant un volume courant identique sans dépasser une pression de plateau de 28 cmH₂O (55), soit après la réalisation de manœuvres de recrutement en diminuant la PEEP jusqu'à ce qu'une baisse de la compliance survienne (56,57). Les manœuvres de recrutement restent cependant potentiellement délétères et leur utilisation répétée est à éviter en raison de leur bénéfice limité et de leurs complications hémodynamiques et barotraumatiques potentielles (58). Leur réalisation diffère d'une étude à l'autre et doit être prudente en limitant les pressions et le temps de réalisation. Aucune réduction de mortalité n'a été observée dans les études évaluant des manœuvres de recrutement (59–61).

L'optimisation du réglage de la PEEP peut être envisagée par le monitoring et la réduction du rapport entre l'espace mort et le volume courant. Les études réalisées sont encourageantes mais aucun essai clinique n'a été réalisé chez l'Homme (62–64).

L'imagerie scanographique semble être pertinente pour évaluer l'impact d'une stratégie de recrutement pulmonaire (65,66), mais son accessibilité quotidienne reste limitée. La tomographie d'impédance électrique, ou electrical impedance tomography (EIT), disponible au lit du patient et sans irradiation, pourrait être un outil intéressant pour l'ajustement de la PEEP (67).

L'utilisation des courbes de pression-volume permet également de titrer la PEEP en cas de présence de points d'inflexion (68,69).

Sur des modèles expérimentaux, la pression œsophagienne est un bon reflet approximatif de la pression pleurale des régions dépendantes (12). Sa validation chez le patient ventilé a été réalisée (11,70) et son utilisation afin d'optimiser le réglage de la PEEP est également proposée (71).

En effet, en mesurant la pression œsophagienne télé-expiratoire, on approche la mesure de la pression pleurale télé-expiratoire et on peut déduire une pression transpulmonaire télé-expiratoire (72).

Son utilisation permet d'améliorer l'oxygénation et une diminution de la mortalité à J28 en appliquant une PEEP de manière à obtenir une pression transpulmonaire télé-expiratoire entre 0 et 10 cmH₂O et une pression transpulmonaire télé-inspiratoire inférieure à 25 cmH₂O (73).

Récemment, une approche utilisant un indice basé sur l'étude de la mécanique respiratoire permettant d'estimer le potentiel de recrutement des poumons a été décrit (rapport recrutement / inflation ou R/I ratio). Il varie de 0 à 2, avec un R/I évoluant dans le sens du potentiel de recrutement pulmonaire. Il estime la répartition de l'augmentation du volume pulmonaire en fin d'expiration induit par la PEEP entre le poumon recruté et le poumon non recruté « baby lung ». Il semble être un indice pratique permettant de déterminer un niveau de PEEP initial au lit du malade (74–76).

Le concept de mechanical power (MP), correspond à l'énergie physique délivrée aux poumons par le respirateur. Il est associé à l'apparition de lésions pulmonaires (77). La MP est définie comme l'aire sous la courbe comprise entre la partie inspiratoire de la courbe de pression et du volume (15). Il se mesure en Joules/minute, dépend du volume courant, des pressions (P_{plat} et PEEP), du débit inspiratoire et de la fréquence respiratoire.

Il se calcule selon la formule suivante :

$$MP = 0.098 \times V_t \times FR \times (\text{pression de crête} - 1/2 \times \text{pression motrice})$$

MP, correspond à la mechanical power, en Joules/minutes.

V_t , correspond au volume courant, en L.

FR, correspond à la fréquence respiratoire, en cycle/minute.

Pression de crête, mesurée sur le respirateur, en cmH_2O .

Pression motrice, correspond à $P_{\text{plat}} - \text{PEEP}$, en cmH_2O .

Ce concept englobe l'ensemble des variables qui participent aux VILI, mais son application reste limitée. En effet, cette puissance est en réalité appliquée à une quantité de tissu pulmonaire aérée non prise en compte dans le calcul et elle reflète une puissance délivrée à l'ensemble du système respiratoire et non réellement celle appliquée au poumon (78).

Il n'existe pas de seuil retenue pour limiter les lésions pulmonaires, mais il semble raisonnable que cette valeur soit maintenue aussi basse que possible tout en maintenant des échanges gazeux satisfaisants afin de limiter les lésions pulmonaires secondaires à la ventilation mécanique (79).

2) Autres thérapeutiques

Les réglages du volume courant, de la PEEP, et le monitoring des pressions d'insufflation (P_{plat} et pression motrice) restent primordiaux dans le SDRA sévère afin d'assurer les échanges gazeux et de limiter les VILI. Cependant, d'autres interventions sont indispensables et répondent aux mêmes objectifs. Parmi elles, le décubitus ventral, la curarisation continue, et l'assistance respiratoire extra-corporelle de type ECMO sont les principales thérapeutiques adjuvantes de la ventilation mécanique.

2.1) Décubitus ventral

Le positionnement en décubitus ventral a été décrit il y a plus de 40 ans chez les patients en insuffisance respiratoire aiguë et est associé à une amélioration de l'oxygénation (80,81).

En décubitus dorsal, les régions dépendantes se distribuent en région postéro-basale du parenchyme pulmonaire. Cela est lié aux contraintes gravitationnelles et à la forme de la cavité thoracique (82), auxquelles s'ajoute la masse accrue du poumon œdémateux du SDRA.

Le positionnement en décubitus ventral, en redistribuant les forces gravitationnelles dans les zones antérieures, favorise la ré-aération des régions dorsales non dépendantes de la gravité en DV, de manière homogène, et permet ainsi une redistribution homogène du strain (83,84). Cet effet aboutit à une diminution des lésions induites par la ventilation mécanique (85). En effet, Cornejo et coll., observent une réduction de l'atélectraumatisme et de la surdistension après la mise en décubitus ventral chez des patients en SDRA chez qui une PEEP élevée était également appliquée (86).

Le DV permet également une diminution du bio-traumatisme. (87).

L'amélioration de l'oxygénation est également expliquée par une diminution du shunt intra-pulmonaire car la perfusion reste prédominante dans les zones postéro-basales en DV (88).

L'étude française multicentrique randomisée contrôlée PROSEVA publiée en 2013 (89), a montré un bénéfice sur la survie lorsque des séances de décubitus ventral d'au moins 16 heures par jour sont répétées, comparé à une stratégie où le patient reste en décubitus dorsal, pour des patients présentant un SDRA modéré à sévère tant que le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ reste < 150 mmHg pour une $\text{FiO}_2 \geq 0.6$ et une $\text{PEEP} \geq 8$ cmH₂O. Il faut noter qu'une ventilation protectrice était appliquée dans les 2 groupes et que 90 % des patients du groupe DV, recevaient une curarisation continue de 48 h.

Le bénéfice du DV sur la survie est indépendant de la réponse sur l'oxygénation.

Les recommandations actuelles des sociétés savantes françaises et nord-américaines (90) préconisent la réalisation de séances de DV pour les patients présentant un SDRA modéré à sévère.

2.2) Curarisation précoce continue et de courte durée

En dépit d'une sédation profonde et des échanges gazeux satisfaisants, certains patients présentent une demande ventilatoire ou « drive » élevée, responsable d'efforts musculaires diaphragmatiques importants potentiellement délétères et responsables d'asynchronies patient-respirateur et de VILI.

Les curares non dépolarisants, en bloquant la transmission neuro-musculaire et en inhibant tout effort du diaphragme, diminuent les asynchronies (91). Sur des modèles animaux, Yoshida et coll. ont démontré l'intérêt des curares en diminuant le volotraumatisme et le barotraumatisme par inhibition des efforts inspiratoires importants (92).

La curarisation pourrait également être associée à une réduction de l'atélectraumatisme en inhibant les efforts expiratoires et le dérecrutement, et en permettant l'application et le maintien d'une pression transpulmonaire expiratoire positive (93,94).

Enfin, certaines données cliniques et expérimentales sous-tendent un rôle anti-inflammatoire propre de certaines molécules (cis-atracurim et pancuronium) sur la réduction du bio-traumatisme (95).

Deux essais randomisés de grande envergure ont évalué une stratégie en associant à la ventilation protectrice l'utilisation d'une curarisation précoce, continue et de courte durée, chez des patients présentant un SDRA modéré à sévère.

L'étude *princeps*, ACURASYS (96), publiée en 2010 portait sur 339 patients en SDRA modéré à sévère dont la ventilation appliquée était protectrice et comparait de manière prospective, multicentrique et en double aveugle, l'effet sur la mortalité à 90 jours de l'administration précoce de cisatracurium par rapport à un placebo.

L'étude a retrouvé une réduction significative de la mortalité, ajustée sur le rapport $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$, calculé à l'inclusion. Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du risque de neuromyopathie dans le bras curare.

L'étude randomisée multicentrique nord-américaine ROSE (97), publiée plus récemment souligne l'importance de l'association de la curarisation dans le cadre d'une stratégie de ventilation protectrice associant optimisation de la sédation et l'implémentation du DV si nécessaire.

Les deux études retrouvent un taux de mortalité similaire dans le groupe contrôle mais en optant pour une stratégie de prise en charge globale associant curarisation précoce continue et de courte durée, recours au DV, et optimisation ventilatoire comme dans ACURASYS, le bénéfice de la curarisation est accru.

La synergie des effets cliniques de l'association curarisation et DV doit être évaluée par des études prospectives randomisées.

2.3) Circulation extracorporelle

La ventilation artificielle dans le SDRA est pourvoyeuse de lésions pulmonaires secondaires dont la morbi-mortalité est démontrée. Ainsi, même si l'objectif de la ventilation mécanique reste d'assurer les échanges gazeux pour maintenir une oxygénation et une épuration du CO_2 satisfaisantes, la limitation des VILI par une réduction de l'impact de la ventilation mécanique en utilisant une circulation extracorporelle assurant tout ou partie des échanges gazeux est un concept séduisant. Les premières études utilisant une circulation extracorporelle (de type ECMO) réalisées à la fin des années 1970 (98) avaient démontré la faisabilité mais également l'existence de complications hémorragiques majeures liées à l'anticoagulation indispensable.

L'amélioration de l'hémocompatibilité des circuits, dont les oxygénateurs, les améliorations techniques majeures et la pandémie H1N1 de 2009 ont remis au premier plan l'ECMO pour les formes les plus sévères de SDRA.

Deux études prospectives multicentriques randomisées ont évaluées depuis l'intérêt de l'ECMO pour les SDRA sévères.

Dans l'étude CESAR (99), parue en 2009, les auteurs retrouvaient une réduction de la mortalité et de l'incapacité fonctionnelle à 6 mois entre deux groupes de patients recevant soit une stratégie de ventilation conventionnelle, soit une stratégie de prise en charge comprenant si besoin le recours à l'ECMO-VV. Cependant l'interprétation des résultats peut être critiquée par un nombre important de patients du groupe ECMO n'ayant pas reçu d'ECMO et par un plus faible taux de patients recevant une ventilation protectrice dans le groupe contrôle.

L'étude EOLIA a confirmé l'intérêt du recours à l'ECMO pour les formes les plus sévères de SDRA en cas d'échec du DV. Cette étude prospective multicentrique randomisée a inclus 249 patients (100). Elle retrouve une diminution non significative de la mortalité à J60 dans le groupe ECMO précoce comparé au groupe ventilation protectrice seule, incluant systématiquement le recours au DV et pouvant, en cas d'échec, recourir à l'ECMO de sauvetage (28 % des patients). Pour pallier à l'absence de différence significative en analyse statistique fréquentielle, une analyse « bayésienne » a été secondairement réalisée et confirme une forte probabilité de réduction de la mortalité après mise en place de l'ECMO en tenant compte des hypothèses à priori.

Les réglages de l'ECMO sont standardisés mais, le réglages des paramètres ventilatoires ainsi que le recours aux traitements adjuvants reste très hétérogène (101). Le bénéfice de la poursuite du décubitus ventral chez les patients présentant un SDRA sévère et assistés par ECMO veino-veineuse est probable (102,103) mais nécessite une confirmation par des études prospectives randomisées.

Lors de l'ECMO veino-veineuse, le recours à une ventilation ultra-protectrice, avec un volume courant inférieur à 4mL/Kg de poids prédit par la taille et une pression de plateau inférieure à 25cmH₂O, semble un objectif raisonnable, mais aucune étude n'a retrouvé un seuil de limite inférieure concernant les pressions et les volumes courants (104,105). Une méta analyse récente retrouve une baisse de 30 % du volume courant et d'environ 20% de la pression de plateau et de la pression motrice après l'initiation de l'ECMO-vv avec probablement une prévention des VILI et de la réponse fibroproliférative (106,107).

La principale limite à la ventilation ultra-protectrice se trouve dans l'apparition ou l'aggravation d'une acidose respiratoire. Sa faisabilité a été évaluée chez des patients sous épuration extra-corporelle à faible débit de CO₂ et semble réalisable (108).

Cette stratégie de ventilation ultra-protectrice pourrait permettre de limiter les lésions induites par la ventilation mécanique, notamment le biotraumatisme. En effet une étude réalisée sur l'animal et publiée en 2018 (109) retrouvait une baisse des lésions histologiques et de la réponse fibroproliférative dans le groupe où une ventilation ultra-protectrice était appliquée (PEEP à 10 cmH₂O, pression motrice à 10 cmH₂O, FR 5/minute) comparé aux groupes où une ventilation protectrice conventionnelle ou non protectrice était appliquée.

Une récente étude clinique humaine a évalué trois stratégies ventilatoires différentes chez des patients assistés par ECMO VV, à savoir, une stratégie à basse PEEP et basse pression motrice, une stratégie à basse PEEP et haute pression motrice et enfin une stratégie à très haute PEEP et très basse pression motrice, après une période commune de douze heures de ventilation à haute PEEP et basse pression motrice. Chaque patient recevait une période de 12 heures

consécutives de stratégie ventilatoire différentes les unes à la suite des autres (110). Le taux de sRAGE dans le plasma était significativement abaissé, mais aucune baisse significative n'était retrouvé dans le LBA ou concernant les autres biomarqueurs analysés dans le plasma (IL-6, CCL2, MCP1) à la fin de l'étude.

Une autre étude, publiée en 2021 (111), et portant sur 17 patients présentant un choc cardiogénique nécessitant la mise en place d'une assistance extra-corporelle de type veino-artérielle, a évalué deux stratégies ventilatoires différentes. Les patients étaient ventilés pendant deux périodes consécutives de 24 heures avec un volume courant de 3 et de 6 mL/Kg de poids prédit par la taille. Il n'y avait aucune différence des concentrations de cytokines pro-inflammatoires entre les deux groupes à la fin de l'étude. Cependant, chez les patients avec une concentration d'IL-6 élevée avant le protocole, on retrouvait une baisse significative de l'IL-6 et de l'IL-8 dans le LBA après la période de ventilation ultra-protectrice, avec une baisse proportionnelle de la pression motrice.

Enfin, une étude portant sur 10 patients présentant un SDRA sévère sous ECMO-vv (112) retrouve une relation linéaire entre l'augmentation de la pression motrice et le biotraumatisme. Cette étude suggère qu'une stratégie de ventilation utilisant une pression positive continue dans les voies aériennes (CPAP) seule, réduit le strain et permet de minimiser le biotraumatisme et les VILI.

VI - Conclusion

La ventilation mécanique doit permettre des échanges gazeux proches de la physiologie normale tout en limitant les VILI car ces lésions ont un impact majeur sur la morbi-mortalité des patients présentant un SDRA.

La curarisation précoce, continue et de courte durée, le positionnement en décubitus ventral, et la ventilation protectrice avec un réglage personnalisé de la PEEP permettent de limiter les VILI. Le recours à l'assistance respiratoire extracorporelle de type ECMO veino-veineuse est parfois nécessaire, et permet une réduction drastique du volume minute et des pressions ventilatoires. Les réglages des paramètres du respirateur et le recours associé aux traitements adjuvants sont hétérogènes et ne sont pas consensuels.

La ventilation ultra-protectrice possible lors de l'ECMO veino-veineuse en limitant la pression motrice (stress) et le volume courant (strain) réduit le biotraumatisme.

VII - Références bibliographiques

1. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E. The LUNG SAFE study: a presentation of the prevalence of ARDS according to the Berlin Definition! *Crit Care*. 9 sept 2016;20(1):268.
2. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 10 août 2017;377(6):562-72.
3. Slutsky AS. History of Mechanical Ventilation. From Vesalius to Ventilator-induced Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 mai 2015;191(10):1106-15.
4. XI. Observations on a case published in the last volume of the medical essays, of recovering a man dead in appearance, by distending the lungs with air. Printed at Edinburgh, 1744; by John Fothergill, Licent. Coll. Med. Lond. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London [Internet]*. 31 déc 1744; Disponible sur: <https://royalsocietypublishing.org/doi/abs/10.1098/rstl.1744.0061>
5. Avignon PD, Hedenstrom G, Hedman C. Pulmonary complications in respirator patients. *Acta Med Scand Suppl*. 1956;316:86-90.
6. Respirator lung syndrome. *Minn Med*. nov 1967;50(11):1693-705.
7. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. nov 1974;110(5):556-65.
8. Beitler JR, Malhotra A, Thompson BT. Ventilator-induced Lung Injury. *Clinics in Chest Medicine*. déc 2016;37(4):633-46.
9. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 28 nov 2013;369(22):2126-36.
10. Bates JHT, Smith BJ. Ventilator-induced lung injury and lung mechanics. *Ann Transl Med*. oct 2018;6(19):378.
11. Tilmont A, Coiffard B, Yoshida T, Daviet F, Baumstarck K, Brioude G, et al. Oesophageal pressure as a surrogate of pleural pressure in mechanically ventilated patients. *ERJ Open Res*. janv 2021;7(1):00646-2020.
12. Yoshida T, Amato MBP, Grieco DL, Chen L, Lima CAS, Roldan R, et al. Esophageal Manometry and Regional Transpulmonary Pressure in Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 avr 2018;197(8):1018-26.
13. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 4 mai 2000;342(18):1301-8.
14. 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*. 15 août 2008;178(4):346-55.
15. Tonetti T, Vasques F, Rapetti F, Maiolo G, Collino F, Romitti F, et al. Driving pressure and mechanical power: new targets for VILI prevention. *Ann Transl Med*. juill 2017;5(14):286.
16. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. mai 1988;137(5):1159-64.
17. Mascheroni D, Kolobow T, Fumagalli R, Moretti MP, Chen V, Buckhold D. Acute respiratory failure following pharmacologically induced hyperventilation: an experimental animal study. *Intensive Care Med*. 1988;15(1):8-14.
18. Madahar P, Beitler JR. Emerging concepts in ventilation-induced lung injury. *F1000Res*. 31 mars 2020;9:F1000 Faculty Rev-222.

19. Ye H, Zhan Q, Ren Y, Liu X, Yang C, Wang C. Cyclic deformation-induced injury and differentiation of rat alveolar epithelial type II cells. *Respir Physiol Neurobiol*. 15 mars 2012;180(2-3):237-46.
20. Tschumperlin DJ, Oswari J, Margulies AS. Deformation-induced injury of alveolar epithelial cells. Effect of frequency, duration, and amplitude. *Am J Respir Crit Care Med*. août 2000;162(2 Pt 1):357-62.
21. Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi C, Massari D, Algieri I, Amini M, et al. Mechanical Power and Development of Ventilator-induced Lung Injury. *Anesthesiology*. mai 2016;124(5):1100-8.
22. Ghadiali SN, Gaver DP. Biomechanics of liquid-epithelium interactions in pulmonary airways. *Respir Physiol Neurobiol*. 30 nov 2008;163(1-3):232-43.
23. Bilek AM, Dee KC, Gaver DP. Mechanisms of surface-tension-induced epithelial cell damage in a model of pulmonary airway reopening. *J Appl Physiol* (1985). févr 2003;94(2):770-83.
24. Taskar V, John J, Evander E, Robertson B, Jonson B. Surfactant dysfunction makes lungs vulnerable to repetitive collapse and reexpansion. *Am J Respir Crit Care Med*. janv 1997;155(1):313-20.
25. Albert RK. The role of ventilation-induced surfactant dysfunction and atelectasis in causing acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 avr 2012;185(7):702-8.
26. Cressoni M, Cadringer P, Chiurazzi C, Amini M, Gallazzi E, Marino A, et al. Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 janv 2014;189(2):149-58.
27. Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M, Baglioni S, Rivolta M, Rossi F, et al. Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology*. déc 1988;69(6):824-32.
28. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol*. mai 1970;28(5):596-608.
29. Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from barotrauma to biotrauma. *Respir Care*. mai 2005;50(5):646-59.
30. Curley GF, Laffey JG, Zhang H, Slutsky AS. Biotrauma and Ventilator-Induced Lung Injury: Clinical Implications. *Chest*. nov 2016;150(5):1109-17.
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*. 7 juill 1999;282(1):54-61.
32. Cabrera-Benítez NE, Parotto M, Post M, Han B, Spieth PM, Cheng W-E, et al. Mechanical stress induces lung fibrosis by epithelial-mesenchymal transition. *Crit Care Med*. févr 2012;40(2):510-7.
33. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med*. juin 1998;157(6 Pt 1):1721-5.
34. Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 5 juill 2000;284(1):43-4.
35. Frank JA, Pittet J-F, Wray C, Matthay MA. Protection from experimental ventilator-induced acute lung injury by IL-1 receptor blockade. *Thorax*. févr 2008;63(2):147-53.
36. Jabaudon M, Blondonnet R, Roszyk L, Bouvier D, Audard J, Clairefond G, et al. Soluble Receptor for Advanced Glycation End-Products Predicts Impaired Alveolar Fluid Clearance in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juill 2015;192(2):191-9.
37. Jabaudon M, Hamroun N, Roszyk L, Guérin R, Bazin J-E, Sapin V, et al. Effects of a recruitment maneuver on plasma levels of soluble RAGE in patients with diffuse acute respiratory distress syndrome: a prospective randomized crossover study. *Intensive Care Med*. mai 2015;41(5):846-55.
38. Determann RM, Royakkers AANM, Haitsma JJ, Zhang H, Slutsky AS, Ranieri VM, et al. Plasma levels of surfactant protein D and KL-6 for evaluation of lung injury in critically ill mechanically ventilated patients. *BMC Pulm Med*. 16 févr 2010;10:6.

39. Calfee CS, Gallagher D, Abbott J, Thompson BT, Matthay MA, NHLBI ARDS Network. Plasma angiopoietin-2 in clinical acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *Crit Care Med*. juin 2012;40(6):1731-7.
40. Agrawal A, Matthay MA, Kangelaris KN, Stein J, Chu JC, Imp BM, et al. Plasma angiopoietin-2 predicts the onset of acute lung injury in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 avr 2013;187(7):736-42.
41. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest*. 1 mars 1997;99(5):944-52.
42. Bellani G, Messa C, Guerra L, Spagnolli E, Foti G, Patroniti N, et al. Lungs of patients with acute respiratory distress syndrome show diffuse inflammation in normally aerated regions: a [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET/CT study. *Crit Care Med*. juill 2009;37(7):2216-22.
43. Cressoni M, Chiumello D, Chiurazzi C, Brioni M, Algieri I, Gotti M, et al. Lung inhomogeneities, inflation and [18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake rate in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J*. janv 2016;47(1):233-42.
44. Amato MB, Barbas CS, 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*. 5 févr 1998;338(6):347-54.
45. Villar J, Pérez-Méndez L, Basaldúa S, Blanco J, Aguilar G, Toral D, et al. A risk tertiles model for predicting mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: age, plateau pressure, and $P(aO_2)/F(IO_2)$ at ARDS onset can predict mortality. *Respir Care*. avr 2011;56(4):420-8.
46. Guérin C, Papazian L, Reignier J, Ayzac L, Loundou A, Forel J-M, et al. Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. *Crit Care*. 29 nov 2016;20(1):384.
47. 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*. 19 févr 2015;372(8):747-55.
48. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of « baby lung ». *Intensive Care Med*. juin 2005;31(6):776-84.
49. 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*. 1 juin 2017;195(11):1429-38.
50. Gattinoni L, Pelosi P, Crotti S, Valenza F. Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. juin 1995;151(6):1807-14.
51. Malo J, Ali J, Wood LD. How does positive end-expiratory pressure reduce intrapulmonary shunt in canine pulmonary edema? *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. oct 1984;57(4):1002-10.
52. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 13 févr 2008;299(6):637-45.
53. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 22 juill 2004;351(4):327-36.
54. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 3 mars 2010;303(9):865-73.
55. 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*. 13 févr 2008;299(6):646-55.

56. Rodriguez PO, Bonelli I, Setten M, Attie S, Madorno M, Maskin LP, et al. Transpulmonary pressure and gas exchange during decremental PEEP titration in pulmonary ARDS patients. *Respir Care*. mai 2013;58(5):754-63.
57. Ferrando C, Mugarra A, Gutierrez A, Carbonell JA, García M, Soro M, et al. Setting individualized positive end-expiratory pressure level with a positive end-expiratory pressure decrement trial after a recruitment maneuver improves oxygenation and lung mechanics during one-lung ventilation. *Anesth Analg*. mars 2014;118(3):657-65.
58. Brower RG, Morris A, MacIntyre N, Matthay MA, Hayden D, Thompson T, et al. Effects of recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome ventilated with high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med*. nov 2003;31(11):2592-7.
59. Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, Montiel R, Ferrando C, Blanco J, et al. Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot, Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. janv 2016;44(1):32-42.
60. Jabaudon M, Godet T, Futier E, Bazin J-É, Sapin V, Roszyk L, et al. Rationale, study design and analysis plan of the lung imaging morphology for ventilator settings in acute respiratory distress syndrome study (LIVE study): Study protocol for a randomised controlled trial. *Anaesth Crit Care Pain Med*. oct 2017;36(5):301-6.
61. Huh JW, Jung H, Choi HS, Hong S-B, Lim C-M, Koh Y. Efficacy of positive end-expiratory pressure titration after the alveolar recruitment manoeuvre in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2009;13(1):R22.
62. Yang Y, Huang Y, Tang R, Chen Q, Hui X, Li Y, et al. Optimization of positive end-expiratory pressure by volumetric capnography variables in lavage-induced acute lung injury. *Respiration*. 2014;87(1):75-83.
63. Tusman G, Suarez-Sipmann F, Böhm SH, Pech T, Reissmann H, Meschino G, et al. Monitoring dead space during recruitment and PEEP titration in an experimental model. *Intensive Care Med*. nov 2006;32(11):1863-71.
64. Maisch S, Reissmann H, Fuellekrug B, Weismann D, Rutkowski T, Tusman G, et al. Compliance and dead space fraction indicate an optimal level of positive end-expiratory pressure after recruitment in anesthetized patients. *Anesth Analg*. janv 2008;106(1):175-81, table of contents.
65. Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri M, Quintel M, Russo SG, et al. Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 mars 2010;181(6):578-86.
66. Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M, Baglioni S, Rivolta M, Rossi F, et al. Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology*. déc 1988;69(6):824-32.
67. 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). *ICMx*. déc 2017;5(1):8.
68. Albaiceta GM, Taboada F, Parra D, Luyando LH, Calvo J, Menendez R, et al. Tomographic study of the inflection points of the pressure-volume curve in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 nov 2004;170(10):1066-72.
69. Schiller HJ, Steinberg J, Halter J, McCann U, DaSilva M, Gatto LA, et al. Alveolar inflation during generation of a quasi-static pressure/volume curve in the acutely injured lung. *Crit Care Med*. avr 2003;31(4):1126-33.
70. Pasticci I, Cadringer P, Giosa L, Umbrello M, Formenti P, Macri MM, et al. Determinants of the esophageal-pleural pressure relationship in humans. *J Appl Physiol* (1985). 1 janv 2020;128(1):78-86.
71. 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*. août 2019;13(8):737-46.

72. 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.* nov 2014;40(11):1670-8.
73. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med.* 13 nov 2008;359(20):2095-104.
74. Beloncle FM, Pavlovsky B, Desprez C, Fage N, Olivier P-Y, Asfar P, et al. Recruitability and effect of PEEP in SARS-Cov-2-associated acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care.* 12 mai 2020;10(1):55.
75. Pan C, Chen L, Lu C, Zhang W, Xia J-A, Sklar MC, et al. Lung Recruitability in COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome: A Single-Center Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mai 2020;201(10):1294-7.
76. Chen L, Del Sorbo L, Grieco DL, Junhasavasdikul D, Rittayamai N, Soliman I, et al. Potential for Lung Recruitment Estimated by the Recruitment-to-Inflation Ratio in Acute Respiratory Distress Syndrome. A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 janv 2020;201(2):178-87.
77. Samary CS, Silva PL, Gama de Abreu M, Pelosi P, Rocco PRM. Ventilator-induced Lung Injury: Power to the Mechanical Power. *Anesthesiology.* nov 2016;125(5):1070-1.
78. Gattinoni L, Marini JJ, Collino F, Maiolo G, Rapetti F, Tonetti T, et al. The future of mechanical ventilation: lessons from the present and the past. *Crit Care.* 12 juill 2017;21(1):183.
79. Cruz FF, Ball L, Rocco PRM, Pelosi P. Ventilator-induced lung injury during controlled ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome: less is probably better. *Expert Rev Respir Med.* mai 2018;12(5):403-14.
80. Langer M, Mascheroni D, Marcolin R, Gattinoni L. The prone position in ARDS patients. A clinical study. *Chest.* juill 1988;94(1):103-7.
81. Piehl MA, Brown RS. Use of extreme position changes in acute respiratory failure. *Crit Care Med.* févr 1976;4(1):13-4.
82. Pelosi P, D'Andrea L, Vitale G, Pesenti A, Gattinoni L. Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* janv 1994;149(1):8-13.
83. Gattinoni L, Taccone P, Carlesso E, Marini JJ. Prone position in acute respiratory distress syndrome. Rationale, indications, and limits. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 déc 2013;188(11):1286-93.
84. Gattinoni L, Pesenti A, Carlesso E. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure: impact and clinical fallout through the following 20 years. *Intensive Care Med.* nov 2013;39(11):1909-15.
85. Broccard A, Shapiro RS, Schmitz LL, Adams AB, Nahum A, Marini JJ. Prone positioning attenuates and redistributes ventilator-induced lung injury in dogs. *Crit Care Med.* févr 2000;28(2):295-303.
86. Cornejo RA, Díaz JC, Tobar EA, Bruhn AR, Ramos CA, González RA, et al. Effects of prone positioning on lung protection in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 août 2013;188(4):440-8.
87. Papazian L, Gannier M, Marin V, Donati S, Arnal J-M, Demory D, et al. Comparison of prone positioning and high-frequency oscillatory ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* oct 2005;33(10):2162-71.
88. Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, Hodgson CL, Wunsch H, Meade MO, et al. Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc.* oct 2017;14(Supplement_4):S280-8.
89. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 6 juin 2013;368(23):2159-68.
90. 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.* 1 mai 2017;195(9):1253-63.

91. Bourenne J, Guervilly C, Mechat M, Hraiech S, Fraise M, Bisbal M, et al. Variability of reverse triggering in deeply sedated ARDS patients. *Intensive Care Med.* mai 2019;45(5):725-6.
92. Yoshida T, Nakahashi S, Nakamura MAM, Koyama Y, Roldan R, Torsani V, et al. Volume-controlled Ventilation Does Not Prevent Injurious Inflation during Spontaneous Effort. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 sept 2017;196(5):590-601.
93. Slutsky AS. Neuromuscular blocking agents in ARDS. *N Engl J Med.* 16 sept 2010;363(12):1176-80.
94. Guervilly C, Bisbal M, Forel JM, Mechat M, Lehingue S, Bourenne J, et al. Effects of neuromuscular blockers on transpulmonary pressures in moderate to severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* mars 2017;43(3):408-18.
95. Forel J-M, Roch A, Marin V, Michelet P, Demory D, Blache J-L, et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* nov 2006;34(11):2749-57.
96. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 16 sept 2010;363(12):1107-16.
97. National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network, Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, et al. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 23 mai 2019;380(21):1997-2008.
98. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA.* 16 nov 1979;242(20):2193-6.
99. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 17 oct 2009;374(9698):1351-63.
100. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 24 mai 2018;378(21):1965-75.
101. Combes A, Brodie D, Bartlett R, Brochard L, Brower R, Conrad S, et al. Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 1 sept 2014;190(5):488-96.
102. Papazian L, Schmidt M, Hajage D, Combes A, Petit M, Lebreton G, et al. Effect of prone positioning on survival in adult patients receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 17 janv 2022;1-11.
103. Giani M, Rezoagli E, Guervilly C, Rilinger J, Duburcq T, Petit M, et al. Prone positioning during venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a pooled individual patient data analysis. *Crit Care.* 6 janv 2022;26:8.
104. 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.* 5 avr 2012;344:e2124.
105. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG, ARDS Clinical Trials Network. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 nov 2005;172(10):1241-5.
106. Serpa Neto A, Schmidt M, Azevedo LCP, Bein T, Brochard L, Beutel G, et al. Associations between ventilator settings during extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxemia and

- outcome in patients with acute respiratory distress syndrome: a pooled individual patient data analysis : Mechanical ventilation during ECMO. *Intensive Care Med.* nov 2016;42(11):1672-84.
107. Schmidt M, Pellegrino V, Combes A, Scheinkestel C, Cooper DJ, Hodgson C. Mechanical ventilation during extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care.* 21 janv 2014;18(1):203.
108. 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.* mai 2019;45(5):592-600.
109. Araos J, Alegria L, Garcia P, Cruces P, Soto D, Erranz B, et al. Near-Apneic Ventilation Decreases Lung Injury and Fibroproliferation in an Acute Respiratory Distress Syndrome Model with Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 mars 2019;199(5):603-12.
110. Rozencajg S, Guihot A, Franchineau G, Lescroat M, Bréchet N, Hékimian G, et al. Ultra-Protective Ventilation Reduces Biotrauma in Patients on Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* nov 2019;47(11):1505-12.
111. Amado-Rodríguez L, Del Busto C, López-Alonso I, Parra D, Mayordomo-Colunga J, Arias-Guillén M, et al. Biotrauma during ultra-low tidal volume ventilation and venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in cardiogenic shock: a randomized crossover clinical trial. *Ann Intensive Care.* 28 août 2021;11(1):132.
112. Del Sorbo L, Goffi A, Tomlinson G, Pettenuzzo T, Facchin F, Vendramin A, et al. Effect of Driving Pressure Change During Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adults With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Crossover Physiologic Study. *Crit Care Med.* déc 2020;48(12):1771-8.

Partie 2 : Article original

Impact d'une stratégie de ventilation ultraprotectrice multimodale sur le biotraumatisme chez les patients atteints de SDRA sévère sous ECMO veino-veineuse : une étude prospective randomisée et contrôlée

Christophe Guervilly*^{1,2}, Théotime Fournier*¹, Juliette Chomeloux^{3,4}, Laurent Arnaud⁵, Camille Pinglis^{1,2}, Karine Baumstarck², Mohamed Boucekine², Sophie Tardoski-Leblanc⁶, Sabine Valera^{1,2}, Celine Sanz^{1,2}, Mélanie Adda^{1,2}, Mickael Bobot^{1,5,7}, Florence Daviet^{1,2}, Ines Gragueb^{1,2}, Jean-Marie Forel^{1,2}, Antoine Roch^{1,2}, Sami Hraiech^{1,2}, Matthieu Schmidt^{3,4}, Romaric Lacroix⁵, Laurent Papazian^{1,2}

*Co-premiers auteurs

Affiliations :

¹ Service de Médecine Intensive Réanimation, Hôpital Nord, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille

² Centre d'Etudes et de Recherches sur les Services de Santé et qualité de vie EA 3279, 13005, Marseille

³ Service de Médecine Intensive-Réanimation, Institut de Cardiologie, APHP, Sorbonne Université Hôpital Pitié- Salpêtrière, Paris

⁴ Sorbonne Université, INSERM, UMRS_1166-ICAN, Institute of Cardiometabolism and Nutrition, Paris

⁵ Université Aix-Marseille, INSERM 1263, Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement (INRAE), Centre de Recherche en CardioVasculaire et Nutrition (C2VN) et Laboratoire d'Hématologie et de Biologie Vasculaire Marseille

⁶ Direction de la recherche et de l'innovation, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, 13005, Marseille

⁷ Centre de Néphrologie et Transplantation Rénale, AP-HM, Hôpital de la Conception, CHU de la Conception, 13005, Marseille

Résumé

Justification : La ventilation ultra-protectrice dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) sévère chez les patients sous membrane d'oxygénation extra-corporelle veino-veineuse (ECMO-vv) permettrait de limiter les lésions induites par la ventilation mécanique et notamment le biotraumatisme.

Objectifs : L'objectif principal était de démontrer qu'une ventilation ultra protectrice multimodale pendant 48 heures était associée à une diminution de biomarqueurs alvéolaires et sériques pré-spécifiés.

Méthodes : Il s'agissait d'un essai contrôlé, randomisé, bicentrique chez des adultes présentant un SDRA sévère recevant une assistance par ECMO-vv depuis moins de 24 heures, répartis en deux groupes, un groupe de ventilation ultra-protectrice multimodale (VUPM) et un groupe de ventilation protectrice (VP). Dans le groupe VUPM, les patients étaient curarisés pendant 48 heures ventilés en mode volumétrique assisté contrôlé avec un volume courant (V)_t de 1-2mL/Kg/ de poids prédit par la taille , une fréquence respiratoire entre 5 et 10 cycles/min, une PEEP réglée afin de maintenir une pression transpulmonaire expiratoire positive. Les patients du groupe VUPM étaient positionnés en décubitus ventral pendant au moins 12 heures au cours des 48 heures du protocole. Dans le groupe VP, les patients étaient maintenus en décubitus dorsal et les réglages du ventilateur étaient similaires au bras ECMO précoce de l'étude EOLIA.

Mesures et principaux résultats : Trente-neuf patients ont été randomisés. Trente-huit patients ont été retenus dans l'analyse. Pendant les 48 heures de l'étude, les patients du groupe VUPM étaient ventilés avec un V_t et une fréquence respiratoire diminués comparativement aux patients du groupe VP, permettant une réduction de la puissance mécanique et de la pression de plateau. Nous n'avons pas mis en évidence de différences de concentrations alvéolaires d'IL1-Bêta, d'IL- 6, d'IL-8, et sériques de sRAGE, SP-D, et angiopoïétine 2 après 48 heures de stratégie de ventilation (VUPM ou VP). Les concentrations des autres biomarqueurs alvéolaires ou sériques étaient comparables également.

Conclusion : Une stratégie de ventilation ultra-protectrice multimodale pendant 48 h, chez des patients présentant un SDRA sévère sous ECMO-vv, comprenant une ventilation ultra-protectrice associée à une curarisation continue, au positionnement en décubitus ventral et au maintien d'une pression transpulmonaire positive n'était pas associée à une réduction du biotraumatisme.

Glossaire

Abréviations principales :

DV	Décubitus ventral
ECMO	Oxygénation par membrane extra-corporelle
FiO ₂	Fraction inspiratoire en oxygène
FR	Fréquence respiratoire
LBA	Lavage broncho-alvéolaire
NMB	Neuromuscular blockers ou curares
NO	Monoxyde d'azote
P _{alv}	pression alvéolaire
PBW	Poids prédit par la taille
PEEP	Pression expiratoire positive
P _{es}	pression œsophagienne
P _{L expi}	Pression transpulmonaire expiratoire
P _{pl}	Pression pleurale
P _{plat}	Pression de plateau
P _{tp}	Pression transpulmonaire
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aigüe
VILI	Lésions induites par la ventilation mécanique
VP	Ventilation protectrice
Vt	Volume courant
VUPM	Ventilation ultra-protectrice multimodale

Biomarqueurs :

CC-16	Clara Cell protein
IL	Interleukine
IL-1 ra	Antagoniste du récepteur de l'IL-1
IP10	Proteine 10 induite par l'Interferon gamma
KL-6	Krebs von den Lungen 6
MCP1	Monocyte chemoattractant protein 1 ou chemokine ligand 2
MMP 9	Métalloprotéase matricielle 9
SP-D	Protéine tensioactive D
sRAGE	Forme soluble du récepteur des produits finaux de glycation avancée
TNF-alpha	Facteur de nécrose tumorale
VEGF	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
vWF	Facteur de VonWillebrand

Aspect réglementaire et procédure de consentement

L'étude a été autorisée par le comité d'éthique "comité de protection des personnes Ouest VI" le 23 mai 2019. Conformément à la loi Française, le consentement éclairé et écrit a été obtenu des patients ou de leur personne de confiance avant l'inclusion dans l'étude. Pour les patients non aptes au consentement au moment de l'inclusion, le consentement de poursuite a été recueilli au moment du recouvrement des compétences.

Introduction

L'oxygénation par membrane extracorporelle veino-veineuse (ECMO-vv) permet de diminuer le volume courant (V_t), les pressions inspiratoires des voies aériennes et la fréquence respiratoire (FR), chacun participant aux lésions induites par la ventilation (VILI) (1). Cependant, des données expérimentales et cliniques suggèrent que les lésions pulmonaires induites par la ventilation peuvent survenir malgré une stratégie de ventilation protectrice (VP) (2–4) comprenant un faible V_t (4-6 mL/kg) par rapport au poids prédit par la taille (PPT), une pression de plateau (P_{plat}) inférieure à 28 cm H₂O et une pression expiratoire positive (PEEP) modérée. En outre, le positionnement prolongé et répété en décubitus ventral (DV), recommandé dans les patients présentant un SDRA modéré à sévère (5,6), atténue les VILI, notamment en favorisant une distribution plus homogène de la contrainte (ou stress) et de la déformation (ou strain) (7) et en réduisant le biotraumatisme (8). Enfin, une stratégie individualisée de PEEP visant une pression transpulmonaire expiratoire ($P_{L\text{ expi}}$) positive est proposée pour minimiser l'atélectraumatisme (9).

Au cours de l'ECMO-vv, lorsque les échanges gazeux sont principalement réalisés avec la membrane, les données cliniques issues d'études prospectives randomisées suggèrent un possible intérêt à maintenir une $P_{L\text{ expi}}$ positive par le réglage de la PEEP (10) et à utiliser une ventilation ultra-protectrice (VUP) visant à minimiser à la fois le V_t et la pression motrice (11,12). Des données rétrospectives récentes suggèrent également un bénéfice potentiel à la poursuite du positionnement en DV chez les patients sous ECMO-vv (13,14).

Pendant l'ECMO-vv, il n'existe pas de recommandations officielles sur la manière de ventiler les poumons ou d'optimiser le repos pulmonaire. Cependant, en l'absence de preuves solides, une approche basée sur le protocole de ventilation du bras ECMO précoce de l'essai randomisé contrôlé EOLIA est suggérée, comprenant des objectifs de $P_{plat} \leq 24$ cm H₂O, et de pression motrice ≤ 14 cm H₂O tout en maintenant un niveau de PEEP ≥ 10 cm H₂O (15). Dans cette étude, la fréquence respiratoire, qui est une composante de la puissance mécanique, était réglée entre 15 et 30 cycles par minute, après initiation de l'ECMO (16).

Notre hypothèse est qu'un protocole de ventilation ultra-protectrice multimodale (VUPM), comprenant un Vt plus faible (1-2 mL/kg /PPT), une fréquence respiratoire de l'ordre de 5-10 cycles/min, une PEEP permettant de maintenir une pression transpulmonaire positive et un positionnement en DV pourrait être associé à une diminution des VILI et notamment du biotraumatisme par rapport à une stratégie de ventilation protectrice (VP) correspondant au protocole de ventilation du bras ECMO précoce de l'essai EOLIA.

Méthodes

Nous avons réalisé une étude prospective randomisée ouverte répondant aux directives CONSORT 2010 dans deux centres hospitalo-universitaires réalisant un nombre annuel > 50 ECMO-vv à Paris (Service de Médecine Intensive Réanimation, Hôpital La Pitié-Salpêtrière) et à Marseille (Service de Médecine Intensive Réanimation, Hôpital Nord). Nous avons inclus des adultes intubés et ventilés mécaniquement avec un SDRA sévère (17) sous ECMO-vv depuis moins de 24 heures sans critères d'exclusion. Chaque patient ou sa personne de confiance a donné son consentement éclairé écrit. L'étude a été enregistrée dans la base de données ClinicalTrial.gov le 17 avril 2019 sous le numéro NCT03918603.

Objectif principal et critère de jugement principal

L'objectif principal était de démontrer qu'une ventilation ultra protectrice multimodale pendant 48 heures était associée à une diminution de biomarqueurs pré-spécifiés dans le LBA et le sang. Le critère de jugement principal concernait les concentrations d'interleukine-1-bêta (IL-1-bêta), d'interleukine-6 (IL-6), d'interleukine-8 (IL-8) et de protéine D du surfactant (SP-D) dans le lavage broncho-alvéolaire (LBA) et les concentrations sanguines des produits finaux de glycation avancée (sRAGE) et de l'angiopoïétine-2 48 heures après la randomisation.

Conception de l'étude

Les patients étaient randomisés dans un rapport de 1:1 soit dans le groupe VP soit dans le groupe VUPM à l'aide d'un système en ligne, par bloc de 4. Ensuite, des échantillons de LBA et de sang étaient prélevés dans les 6 premières heures de la mise sous ECMO (T0) et répétés au jour 2 (T48). Les échantillons biologiques étaient centrifugés et conservés à -80°C jusqu'à leur analyse. Un cathéter à ballonnet œsophagien (Nutrivent TM, Sidam, Mirandola, Italie) était

inséré et gonflé avec un volume minimal d'air (2-3 ml). La validité de la mesure de la pression œsophagienne était évaluée (supplément). Dans le groupe VP, les patients étaient maintenus en décubitus dorsal pendant les 48 heures du protocole. Les réglages du ventilateur étaient ceux du bras ECMO précoce de l'étude EOLIA. Un arrêt précoce de la perfusion de curares (NMB) était recommandé avec changement du mode ventilatoire par un mode barométrique par relâchement de la pression des voies aériennes (APRV) visant une $P_{\text{plat}} < 25 \text{ cmH}_2\text{O}$, une PEEP $\geq 10 \text{ cm H}_2\text{O}$, une fréquence respiratoire (FR) comprise entre 15 et 30 cycles/min. Dans le groupe VUPM, les curares étaient poursuivis pendant les 48 heures du protocole, les patients restaient ventilés en mode volumétrique à volume assisté contrôlé (VAC) avec un V_t de 1-2 mL/kg/PPT, une FR de 5-10 cycles/min. La PEEP était réglée pour maintenir une pression transpulmonaire expiratoire positive (P_L). Les patients étaient positionnés en DV pendant au moins 12 heures au cours du protocole (**Figure 1**).

Objectifs secondaires et mesures réalisées

Les objectifs secondaires étaient les concentrations de biomarqueurs dans le LBA et le sang à T0 et T48. La liste complète des biomarqueurs (**tableau 1**) avec leur spécificité, les méthodes de dosage et de pré-analytique sont détaillées (supplément). La mécanique respiratoire, les gaz du sang artériel, les paramètres de l'ECMO et l'hémodynamique ont été colligés lors de l'implantation de l'ECMO (ligne de base), à T0, au jour 1 (T24) et à T48. Les pourcentages de barotraumatismes (pneumothorax, pneumomédiastin), de dysfonction ventriculaire droite, d'escarres et d'obstruction du tube endotrachéal ont été colligés pendant les 48 heures du protocole de ventilation.

Calcul d'effectif et analyse statistique

Nous avons anticipé une différence entre les groupes de $8 \pm 10 \text{ pg/mL}$ de l'IL-1-beta dans le LBA à T48 sur la base d'études précédentes (8,18). La taille de l'échantillon était de 52 patients pour une puissance de 80 % et un risque α de 5 %. Nous avons prévu d'inclure 60 patients afin d'éviter les données manquantes dues aux décès précoces ($< 48 \text{ h}$ après l'inclusion) et les problèmes techniques dus à l'échantillon de LBA. Nous avons prévu une analyse intermédiaire après l'inclusion de deux tiers de la taille de l'échantillon.

Résultats

Patients

Durant la période de l'étude, 310 patients atteints de SDRA sévère sous ECMO-vv ont été examinés pour inclusion potentielle (**Figure 2**). Nous avons randomisé 39 patients, 20 dans le groupe VUPM et 19 dans le groupe VP. Les inclusions ont été stoppées pour futilité après résultat de l'analyse intermédiaire du critère de jugement principal (concentration alvéolaire d'IL-1 Bêta à H48). Le premier patient a été recruté le 1er juillet 2019 et le dernier patient le 23 avril 2021. Le suivi du dernier patient inclus s'arrête le 22 juin 2021. Le recrutement a été interrompu pendant la première vague de la pandémie de COVID-19 en France. Pour des raisons logistiques, aucun patient COVID-19 n'a été inclus au centre de la Pitié-Salpêtrière. Un patient du groupe VP a retiré son consentement. Aucun patient n'a été perdu de vue. Trente-huit patients (20 dans le groupe VUPM et 18 dans le groupe VP) ont été inclus dans l'analyse primaire.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion (**tableau 2**) étaient similaires avec un score SAPS 2 médian à 44 (IQR (35-52)) et un score SOFA médian à 8 (IQR (4-10)). La principale étiologie à l'origine du SDRA était les pneumopathies bactériennes et virales (81%) avec 50% de pneumopathies à SARS-COV-2 réparties équitablement entre les groupes. Avant l'implantation de l'ECMO, la durée médiane de ventilation mécanique avant la randomisation était de 7 jours, 47% des patients recevaient des amines vasopressives, 52% recevaient du NO inhalé, et chez une grande majorité des patients (87%), au moins une séance de décubitus ventral avait été réalisée.

Mécanique ventilatoire et réglages de l'ECMO

Avant l'implantation de l'ECMO-vv (**tableau 2**), le volume courant était significativement plus faible dans le groupe VUPM soit 5.6 ml/kg/PPT, IQR (5.4-6.1) vs 6.5 ml/kg/PPT, IQR (5.9-6.9) dans le groupe VP. Il n'y avait pas de différence significative concernant la ventilation minute et les autres paramètres de la mécanique ventilatoire.

L'ECMO-vv était implantée en fémoro-jugulaire majoritairement (79%) et le mode ventilatoire initial était la ventilation en volume assisté contrôlé. Dans le groupe VP, 6 patients (33 %) ont été basculés en mode APRV et 12 patients (67 %) sont restés en VAC au jour 3.

Après implantation de l'ECMO (**tableau 3**), à T0, le volume courant, la ventilation minute (VM) et la puissance mécanique (PM) étaient significativement plus faibles dans le groupe VUPM (Vt 2.6 ml/kg/PPT, IQR (1.9-3.8) dans le groupe VUPM vs 3.5 ml/kg/PPT, IQR (2.8-4.2) dans le groupe VP ; VM 2.2 l/min IQR (1.4-3.0) dans le groupe VUPM vs 3.1 l/min, IQR (2.2-6.1) dans le groupe VP ; PM 2.7 J/min, IQR (1.7-3.9) dans le groupe VUPM vs 3.9 J/min, IQR (2.9-5.6) dans le groupe VP). A T48 et J3, dans le groupe VUPM, une baisse significative concernant les paramètres de la mécanique ventilatoire persistait dans le temps après la mise en place de l'ECMO-vv. Les paramètres concernés étaient le Vt, la PM, la Pplat, la FR et la VM. La pression motrice, la PEEP, et la $P_{L_{expir}}$ n'étaient pas différentes entre les groupes (**tableau 4, figure 3**). Dans le groupe VUPM, 15 patients (75%) ont été positionnés en décubitus ventral une fois et 5 patients (25%) deux fois dans les 48h de l'étude. La durée moyenne de la séance de décubitus ventral était de 16 heures. La fraction inspirée en O₂ était réduite de 100 % à $\approx 75 \pm 30$ % à la 48^{ème} heure dans les 2 groupes (p=0.97). Au cours des 48h du protocole de ventilation, le débit sanguin de l'ECMO-vv, le débit de gaz frais et la fraction en O₂ de la membrane n'étaient pas différents entre les groupes.

Biomarqueurs

Au moment de la randomisation, les concentrations des différents biomarqueurs étudiés n'étaient pas différentes entre les groupes permettant leurs comparaisons ultérieures (**tableau 5**).

Concernant le critère de jugement principal évalué à T48, c'est-à-dire les concentrations alvéolaires d'IL1-Bêta, d'IL- 6, d'IL-8, et de SP-D ainsi que les concentrations sériques de sRAGE et d'angiopoïétine 2 dans le sang, aucune différence significative n'était observée entre les groupes (**tableau 6**).

Une comparaison portant sur les différences entre la valeur des biomarqueurs à T48 et T0 (**tableau 7**) a été réalisée et retrouve une diminution plus importante des concentrations sériques de TNF-alpha et de VEGF dans le groupe VUPM.

Nous avons réalisé une analyse *post-hoc* des concentrations des biomarqueurs en fonction de l'étiologie COVID-19. A T0, les concentrations sériques de TNFR1, d'Angiopoïétine 2, de sRAGE, d'Interleukine-8, d'Interleukine-10, ainsi que les concentrations alvéolaires de TNFR1, de TNF-

alpha, d'Interleukine-8, d'Interleukine-10 et de VEGF étaient significativement plus faibles chez les patients présentant un SDRA due à une pneumopathie à SARS-CoV-2, par rapports aux autres étiologies (**tableau 8**). En revanche, les concentrations sériques de de CC-16 et alvéolaires de procollagène 3, CC-16 et étaient significativement plus élevées chez les patients présentant un SDRA secondaire à une pneumopathie à SARS-COV 2.

Evaluation des complications et du pronostic à J60

Pendant les 48 h du protocole, aucun patient n'a présenté de dysfonction ventriculaire droite, un patient dans chaque groupe a présenté un barotraumatisme (5% et 5.6 %, $p=0.94$) dans les groupes VUPM et VP respectivement. Deux patients ont présenté une escarre dans le groupe VUP (10 %) contre un seul dans le groupe VP (5.6 %), $p=0.61$. Aucun patient n'a présenté d'obstruction du tube endo-trachéal pendant les 48 h du protocole de ventilation.

L'évaluation à J60 (**tableau 9**) retrouvait un taux de mortalité de 31% sans différence statistiquement significative entre les groupes. Tous les décès sont survenus avant leur sortie de l'hôpital, et parmi eux un seul patient est décédé après sa sortie de réanimation.

Soixante-huit pourcents des patients ont été sevré de l'ECMO-vv, avec une durée médiane d'ECMO de 10 jours chez les survivants, et 45% des survivants étaient sevrés de la ventilation mécanique à J60.

Discussion

Chez des patients sous ventilation mécanique et ECMO-vv pour SDRA sévère, une stratégie de ventilation ultra protectrice multimodale pendant 48 h ne diminue pas le biotraumatisme comparativement à une stratégie de ventilation protectrice similaire à celle utilisée dans le bras ECMO précoce de l'étude EOLIA.

Nous retrouvons cependant une diminution plus importante des concentrations sériques de TNF-alpha et de VEGF dans le groupe VUPM après 48 h.

Les patients du groupe VUPM étaient ventilés pendant les 48 h du protocole avec un volume courant, une fréquence, une ventilation minute et une puissance mécanique significativement moindres que les patients du groupe VUP. La pression de plateau était également plus basse dans le groupe VUPM pendant 48 h. Par contre, la PEEP et la pression motrice n'étaient pas

différentes entre les groupes. Conformément au protocole, la pression transpulmonaire expiratoire était maintenue positive dans le groupe VUPM.

La ventilation protectrice ($V_t < 6\text{mL/Kg/PPT}$, $P_{\text{plat}} < 30\text{cm H}_2\text{O}$) est recommandée au cours SDRA (19,20). Cependant des lésions induites par la ventilation mécanique persistent malgré son application (3). Le bénéfice clinique de la réduction du volume courant persiste même lorsque que l'objectif de pression de plateau est contrôlée ($< 25\text{ cm H}_2\text{O}$) (21).

Les données de la littérature suggèrent également qu'une pression motrice élevée ($>15\text{cm H}_2\text{O}$) est associé à une surmortalité au cours du SDRA (22). Le bénéfice de la réduction de la pression motrice est d'autant plus important que la compliance du système respiratoire est diminuée (23).

L'ECMO-vv à haut débit permet grâce aux échanges gazeux extracorporels de réduire drastiquement les effets néfastes de la ventilation mécanique sur les poumons lésés en diminuant chaque composante du volo/baro-traumatisme. Gattinoni et Pesenti (24) ont été parmi les pionniers à réaliser, dans une étude non randomisée, chez des patients en insuffisance respiratoire aiguë, une ventilation quasi-apnéique (trois à cinq cycles par minute à une pression de 35 à 45 cm H₂O) en utilisant une épuration extra-corporelle de CO₂. Le même groupe de chercheurs a modélisé la réduction maximale de puissance mécanique que permettrait une utilisation maximale de l'ECMO-vv associée à une réduction maximale de la ventilation mécanique (25). Dans cette hypothèse, l'ECMO associée à une ventilation quasi-apnéique permettrait, chez un patient de 70 kgs, une réduction de la puissance mécanique de 22.7 à 1.3 J/min. Dans notre étude, la puissance mécanique est réduite de 90 %, passant de 30 J/min à 3.2 J/min en médiane après implantation de l'ECMO. Après inclusion dans notre étude, celle-ci est encore minimisée dans le bras VUPM (2.4 J/min en médiane) et légèrement augmenté dans le bras VUP (5.4 J/min) à la fin du protocole de ventilation. Nous pouvons en déduire que la stratégie ventilatoire utilisée dans le bras VUPM, bien qu'utilisant une fréquence respiratoire plus élevée (≈ 10 cycles par minute) ne transfère que peu ou pas d'avantage d'énergie qu'une ventilation quasi-apnéique. A l'inverse, la fréquence respiratoire utilisée dans le bras VUP (≈ 15 cycles par minute) est plus faible que celle utilisée dans le bras ECMO précoce de l'étude EOLIA (≈ 23 cycles par minute). Ainsi, il est donc possible en ayant également réduit (d'un facteur 6) la

puissance mécanique dans le bras VP d'avoir masqué le possible effet bénéfique sur le bio-traumatisme de stratégie de VUPM.

Par ailleurs, les effets d'une stratégie de ventilation ultra-protectrice sur le bio-traumatisme sont contradictoires. Araos J et coll. (3) retrouvent sur un modèle de cochons ventilés avec SDRA et assistés par ECMO-vv, qu'une stratégie de ventilation quasi-apnéique minimisant la pression motrice et la puissance mécanique est associée à une réduction des lésions histologiques de dommages alvéolaires diffus et des marqueurs de fibro-prolifération par rapport à une stratégie de ventilation protectrice conventionnelle (V_t à 6 ml/kg, PEEP 10 cmH₂O, fréquence respiratoire à 20 cycles par minute).

Dans une étude en cross-over chez des patients en SDRA sévère sous ECMO-vv, Rozencwajg et coll. (12) ont montré qu'une stratégie de ventilation protectrice (APRV, 24cm H₂O de pression inspiratoire maximale, 12 cm H₂O de PEEP) permise après implantation d'une ECMO-vv était associée à une réduction du bio-traumatisme (diminution de 60 à 70% des concentration sériques de sRAGE) par rapport aux réglages pré-ECMO. Cependant les auteurs ne retrouvent pas d'effet ultérieur sur le bio-traumatisme de la variation de pression inspiratoire maximale (intervalle de 17 à 24 cm H₂O) et/ou de pression motrice (intervalle de 4 à 19 cm H₂O)

En 2020, Del Sorbo et coll. (11) retrouvaient, dans une étude en cross-over chez des patients présentant un SDRA sévère sous ECMO-vv, une augmentation significative et proportionnelle des concentrations plasmatiques d'IL-6, de sRAGE, d'IL-1 ra, de TNF alpha, de SPD, et d'IL-10, avec l'augmentation de la pression motrice, même si le volume courant était très faible, suggérant un effet de la déformation ou strain sur le bio-traumatisme.

En 2021, Amado-Rodríguez (26) et coll. ne retrouvaient pas de différences significatives sur les concentrations de cytokines pro-inflammatoires alvéolaires et sériques après application d'une ventilation ultra-protectrice chez des patients sous ECMO-veino-artérielle dans le cadre d'un choc cardiogénique. Cependant, comme dans notre étude, cet essai suggérait qu'il existait probablement une limitation du bio-traumatisme qui préexistait à l'intervention. En effet, après 24 heures de ventilation avec un volume courant de 3mL/Kg/PPT, chez les patients présentant une concentration élevée d'IL-6 avant le protocole, les auteurs retrouvaient une baisse significative du taux d'IL-6 et d'IL-8 dans le LBA en lien avec une baisse proportionnelle de la

pression motrice.

Dans notre étude, aucune baisse significative des biomarqueurs impliqués dans le biotraumatisme, que ça soit en rapport avec l'inflammation, ou avec les marqueurs endothéliaux ou épithéliaux, n'était retrouvée à l'issue des 48 heures du protocole. On ne peut cependant exclure un effet de la ventilation ultra-protectrice sur le biotraumatisme et plus largement sur les VILI pour plusieurs raisons.

L'intervention modifiait significativement les réglages du ventilateur et la mécanique ventilatoire dès son application, avec une réduction du V_t , de la VM, de la puissance mécanique, de la fréquence respiratoire et de la P_{plat} dans le groupe VUPM, sans différence significative en matière de critère de jugement primaire ou secondaire. Nous avons mis en évidence une diminution plus importante de la concentration sérique de TNF-alpha et de la concentration alvéolaire de VEGF dans le groupe VUPM.

Une ventilation ultra-protectrice était appliquée dans les deux groupes dès la randomisation avec une baisse drastique du volume minute ($< 3L/min$ dès la randomisation) et de la puissance mécanique, avec une réduction par un facteur 10 dans le groupe VUPM et 6 dans le groupe VP, pouvant diminuer l'effet observé de l'intervention.

Par ailleurs, il est possible que le phénotype inflammatoire spécifique des patients présentant un SDRA secondaire à une pneumonie à SARS-COV-2 soit différent des autres étiologies et ait pu modifier les effets de la stratégie ventilatoire. D'une part, le concept d'orage cytokinique (ou « cytokine storm ») qui a prévalu dans la littérature au début de la pandémie reste largement débattu (27), d'autre part un grand nombre de thérapeutiques immunomodulatrices, anti-inflammatoires ciblées (anti-IL6, anti-IL1) ou non ciblées (corticostéroïdes) ont été repositionnées et validées pour certaines d'entre-elles. Il faut cependant noter qu'un traitement $> 0.5 \text{ mg/kg/j}$ d'équivalent de méthylprednisolone au moment de l'éligibilité représentait un critère d'exclusion. Nous ne pouvons cependant exclure qu'une corticothérapie préalable chez les patients COVID-19 ait pu influencer les résultats. Par ailleurs, aucun patient COVID-19 ne recevait un autre traitement immunomodulateur au moment de l'éligibilité. Nous retrouvons également un profil moins pro-inflammatoire chez les patients COVID-19 (concentrations plus faibles dans le sérum de TNFR1, angiopoïétine 2, sRAGE, IL-8, IL-10 et alvéolaires de TNFR1, TNF-

alpha, IL-8 et IL-10) à l'inclusion. A l'inverse, un marqueur de fibro-prolifération précoce tel le procollagène 3 alvéolaire était plus élevé chez les patients COVID-19.

Aucune différence significative n'était observée en matière de complications à savoir l'incidence des barotraumatismes (pneumothorax, pneumomédiastin), de la dysfonction ventriculaire droite, des escarres et de l'obstruction du tube trachéal pendant les 48 heures du protocole.

Forces et limites de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective, randomisée ouverte. L'absence d'aveugle n'a probablement pas influencé le critère de jugement principal.

Nous avons étudié un large panel de biomarqueurs sériques et alvéolaires avec des spécificités propres. Les stratégies de ventilation ont été respectées pendant les 48 heures du protocole et ont permis de mettre en évidence des différences sur les composantes physiques du volo-baro traumatisme.

L'interruption précoce pour futilité après analyse intermédiaire limite la taille de l'échantillon. Nous ne pouvons exclure qu'une durée de ventilation (VUPM ou VP) plus longue ait pu conduire à des résultats différents. La multiplicité des interventions dans le groupe VUPM (réduction de la puissance mécanique, poursuite systématique de la curarisation, décubitus ventral et pression trans-pulmonaire expiratoire positive) complexifie l'interprétation des résultats.

Par ailleurs, la possibilité d'efforts respiratoires et de ventilation spontanée partielle dans le groupe VP a pu exercer également des effets bénéfiques sur le biotraumatisme. Cependant, seule une minorité de patients du groupe VP (33%) étaient en mode APRV à la fin du protocole de ventilation.

Enfin, le profil spécifique des patients COVID-19 a pu également influencer les résultats.

Conclusion

Une stratégie de ventilation ultra-protectrice multimodale pendant 48 h, chez des patients présentant un SDRA sévère sous ECMO-vv, comprenant une ventilation ultra-protectrice associée à une curarisation continue, au positionnement en décubitus ventral et au maintien

d'une pression transpulmonaire positive n'était pas associée à une réduction du bio-traumatisme.

Chez des patients placés sous ECMO-*vv* pour SDRA sévère, l'optimisation des réglages du ventilateur ainsi que le recours à des thérapeutiques adjuvantes (poursuite de la curarisation, décubitus ventral) nécessite des investigations futures ([NCT04607551](#), NCT04139733).

Références bibliographiques

1. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 28 nov 2013;369(22):2126-36.
2. Frank JA, Gutierrez JA, Jones KD, Allen L, Dobbs L, Matthay MA. Low tidal volume reduces epithelial and endothelial injury in acid-injured rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 janv 2002;165(2):242-9.
3. Araos J, Alegria L, Garcia P, Cruces P, Soto D, Erranz B, et al. Near-Apneic Ventilation Decreases Lung Injury and Fibroproliferation in an Acute Respiratory Distress Syndrome Model with Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 mars 2019;199(5):603-12.
4. 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*. 15 janv 2007;175(2):160-6.
5. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 6 juin 2013;368(23):2159-68.
6. 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*. 1 mai 2017;195(9):1253-63.
7. Gattinoni L, Taccone P, Carlesso E, Marini JJ. Prone position in acute respiratory distress syndrome. Rationale, indications, and limits. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 déc 2013;188(11):1286-93.
8. Papazian L, Gainnier M, Marin V, Donati S, Arnal J-M, Demory D, et al. Comparison of prone positioning and high-frequency oscillatory ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. oct 2005;33(10):2162-71.
9. Sarge T, Baedorf-Kassis E, Banner-Goodspeed V, Novack V, Loring SH, Gong MN, et al. Effect of Esophageal Pressure-guided Positive End-Expiratory Pressure on Survival from Acute Respiratory Distress Syndrome: A Risk-based and Mechanistic Reanalysis of the EPVent-2 Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 nov 2021;204(10):1153-63.
10. Wang R, Sun B, Li X, Tang X, He H, Li Y, et al. Mechanical Ventilation Strategy Guided by Transpulmonary Pressure in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Treated With Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med*. sept 2020;48(9):1280-8.
11. Del Sorbo L, Goffi A, Tomlinson G, Pettenuzzo T, Facchin F, Vendramin A, et al. Effect of Driving Pressure Change During Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adults With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Crossover Physiologic Study. *Crit Care Med*. déc 2020;48(12):1771-8.
12. Rozencwajg S, Guihot A, Franchineau G, Lescroat M, Bréchet N, Hékimian G, et al. Ultra-Protective Ventilation Reduces Biotrauma in Patients on Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. nov 2019;47(11):1505-12.
13. Giani M, Rezoagli E, Guervilly C, Rilinger J, Duburcq T, Petit M, et al. Prone positioning during venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a pooled individual patient data analysis. *Crit Care*. 6 janv 2022;26:8.
14. Papazian L, Schmidt M, Hajage D, Combes A, Petit M, Lebreton G, et al. Effect of prone positioning on survival in adult patients receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* [Internet]. 17 janv 2022 [cité 21 janv 2022]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06604-x>
15. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 24 mai 2018;378(21):1965-75.

16. 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.* 1 mars 2020;201(5):514-25.
17. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 20 juin 2012;307(23):2526-33.
18. Forel J-M, Roch A, Marin V, Michelet P, Demory D, Blache J-L, et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* nov 2006;34(11):2749-57.
19. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 4 mai 2000;342(18):1301-8.
20. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche J-D, Combes A, Dreyfuss D, et al. Management of early Acute Respiratory Distress Syndrome in adults. :34.
21. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG, ARDS Clinical Trials Network. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 nov 2005;172(10):1241-5.
22. 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.* 19 févr 2015;372(8):747-55.
23. Goligher EC, Costa ELV, Yarnell CJ, Brochard LJ, Stewart TE, Tomlinson G, et al. Effect of Lowering Vt on Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome Varies with Respiratory System Elastance. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juin 2021;203(11):1378-85.
24. Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, Marcolin R, Fumagalli R, Rossi F, et al. Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal in severe acute respiratory failure. *JAMA.* 15 août 1986;256(7):881-6.
25. Gattinoni L, Tonetti T, Quintel M. How best to set the ventilator on extracorporeal membrane lung oxygenation. *Curr Opin Crit Care.* févr 2017;23(1):66-72.
26. Amado-Rodríguez L, Del Busto C, López-Alonso I, Parra D, Mayordomo-Colunga J, Arias-Guillén M, et al. Biotrauma during ultra-low tidal volume ventilation and venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in cardiogenic shock: a randomized crossover clinical trial. *Ann Intensive Care.* 28 août 2021;11(1):132.
27. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med.* déc 2020;8(12):1233-44.
28. Baydur A, Behrakis PK, Zin WA, Jaeger M, Milic-Emili J. A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique. *Am Rev Respir Dis.* nov 1982;126(5):788-91.
29. Ware LB, Calfee CS. Biomarkers of ARDS: what's new? *Intensive Care Med.* mai 2016;42(5):797-9.
30. Terpstra ML, Aman J, van Nieuw Amerongen GP, Groeneveld ABJ. Plasma biomarkers for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis*. *Crit Care Med.* mars 2014;42(3):691-700.
31. van der Zee P, Rietdijk W, Somhorst P, Endeman H, Gommers D. A systematic review of biomarkers multivariately associated with acute respiratory distress syndrome development and mortality. *Crit Care.* 24 mai 2020;24(1):243.

Tableaux et figures

Légendes des figures

Figure 1: Schéma de l'étude

Définition des abréviations: ECMO= Oxygénation par membrane extra-corporelle; NMB = neuromuscular blocker = curares; APRV = airway pressure release ventilation; Vt = volume courant; PEEP =Pression expiratoire positive; FR= Fréquence respiratoire; VAC= Ventilation assistée contrôlée; LBA= Lavage broncho-alvéolaire

Figure 2: Diagramme de flux présentant la sélection des patients

Définition des abréviations : VUPM, Ventilation ultra-protectrice multimodale ; VP, Ventilation protectrice

Figure 3: Boîtes à moustaches comparant les paramètres de la mécanique ventilatoire de l'inclusion à J7

Figure 3.1: Boîtes à moustaches comparant le Volume courant entre les groupes VUPM et VP de l'inclusion à J7.

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$.

Figure 3.2: Boîtes à moustaches comparant la fréquence respiratoire entre les groupes VUPM et VP de l'inclusion à J7.

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$.

Figure 3.3: Boîtes à moustaches comparant la PEEP entre les groupes VUPM et VP de l'inclusion à J7.

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$.

Figure 3.4: Boîtes à moustaches comparant la Pression de plateau entre les groupes VUPM et VP de l'inclusion à J7.

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$.

Figure 3.5 : Boîtes à moustaches comparant la Ventilation minute entre les groupes VUPM et VP de l'inclusion à J7.

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$.

Figure 3.6: Boîtes à moustaches comparant la Pression motrice entre les groupes VUPM et VP de l'inclusion à J7.

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$.

Figure 3.7: Boîtes à moustaches comparant la fréquence respiratoire entre les groupes VUPM et VP de l'inclusion à J7.

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$.

Figure 3.8: Boîtes à moustaches comparant la Puissance mécanique entre les groupes VUPM et VP de l'inclusion à J7.

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$.

Figure 1

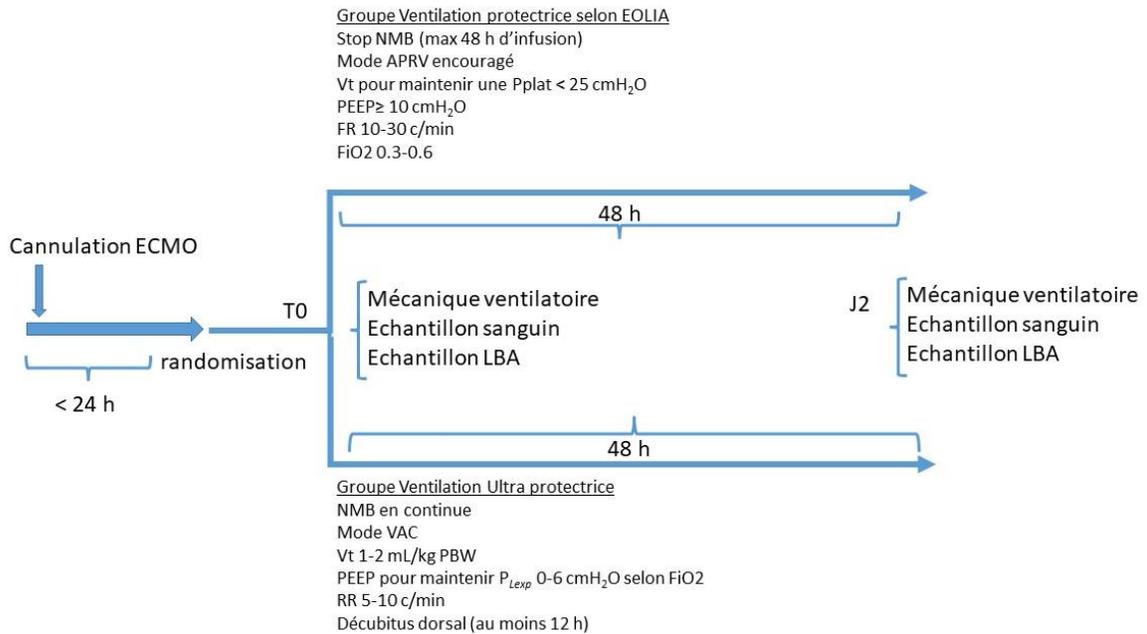


Figure 2

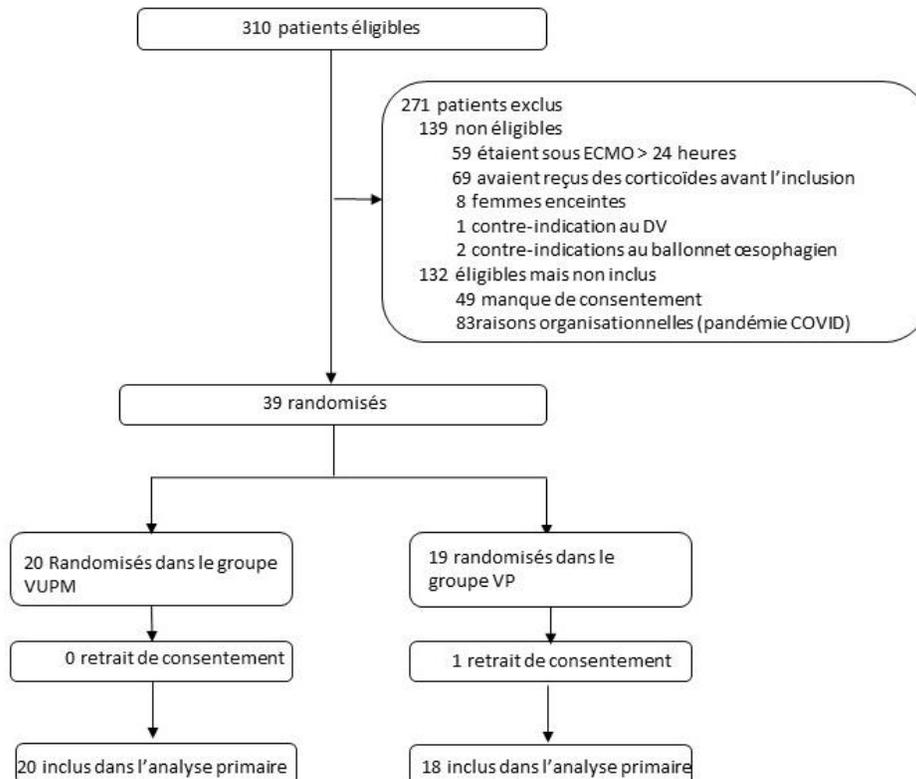


Figure 3.1

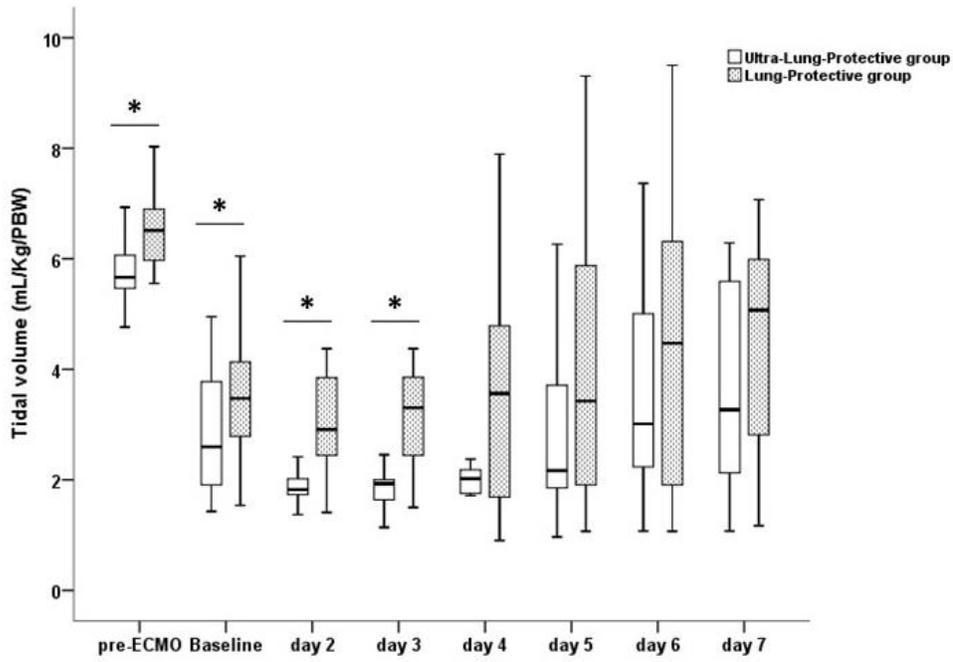


Figure 3.2

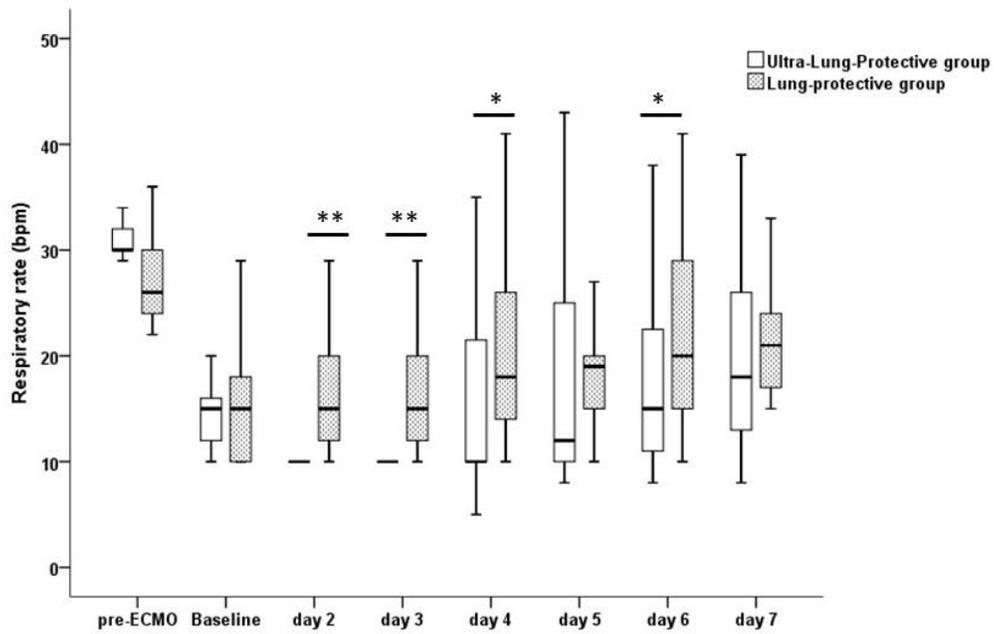


Figure 3.3

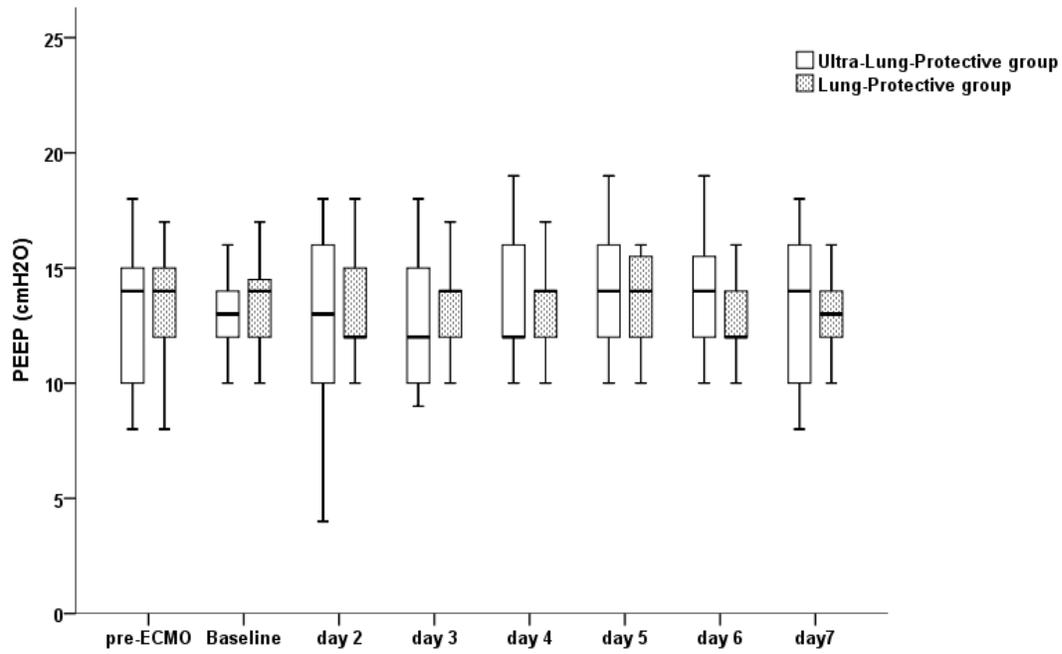


Figure 3.4

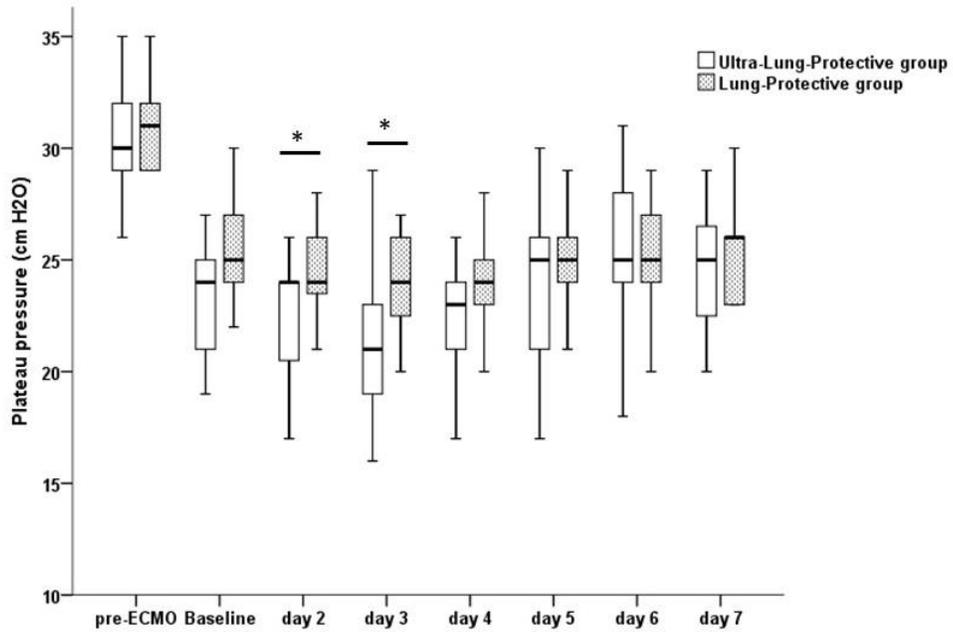


Figure 3.5

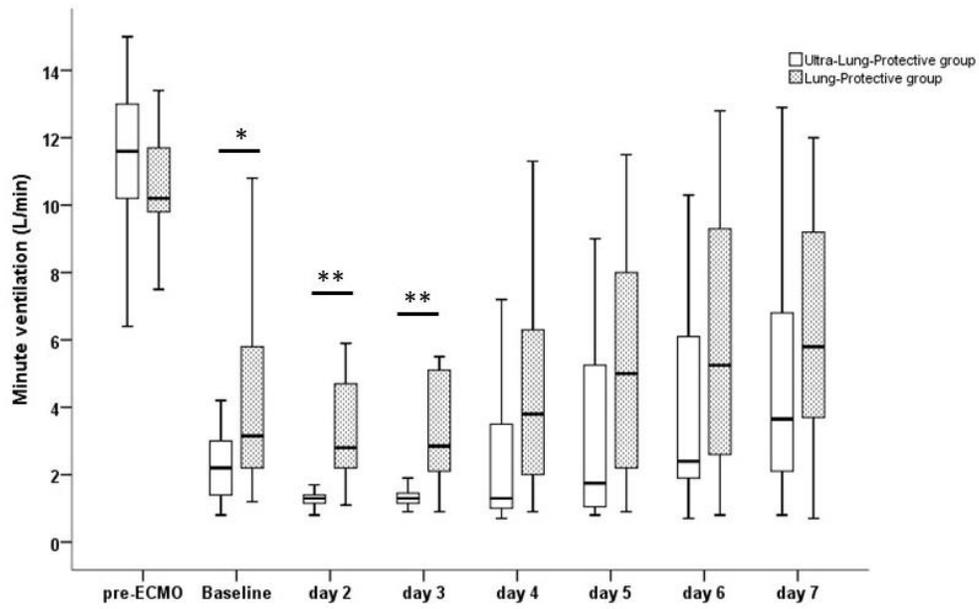


Figure 3.6

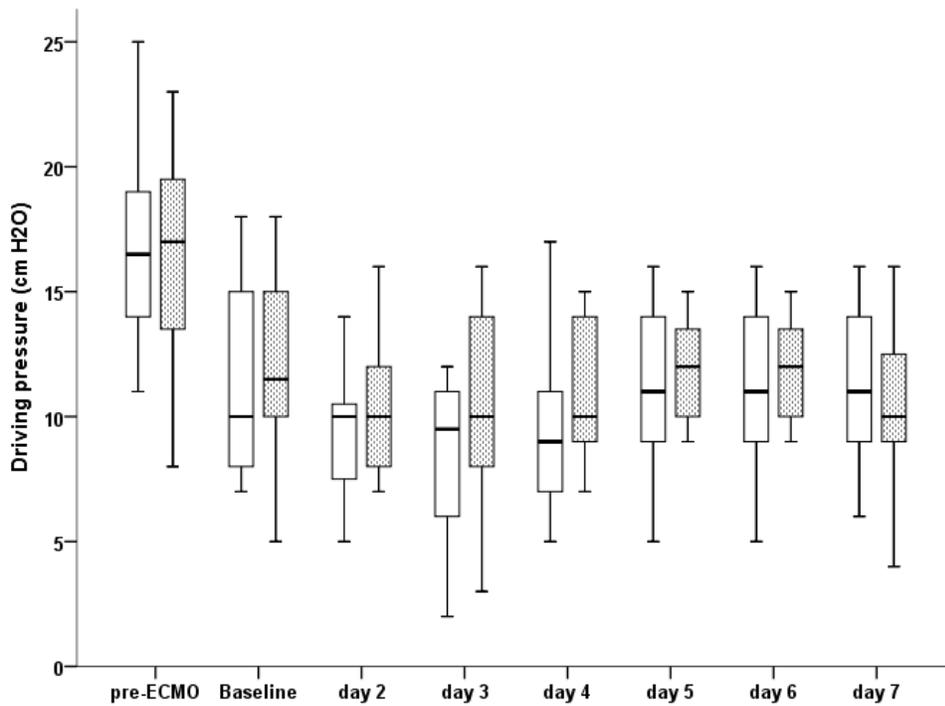


Figure 3.7

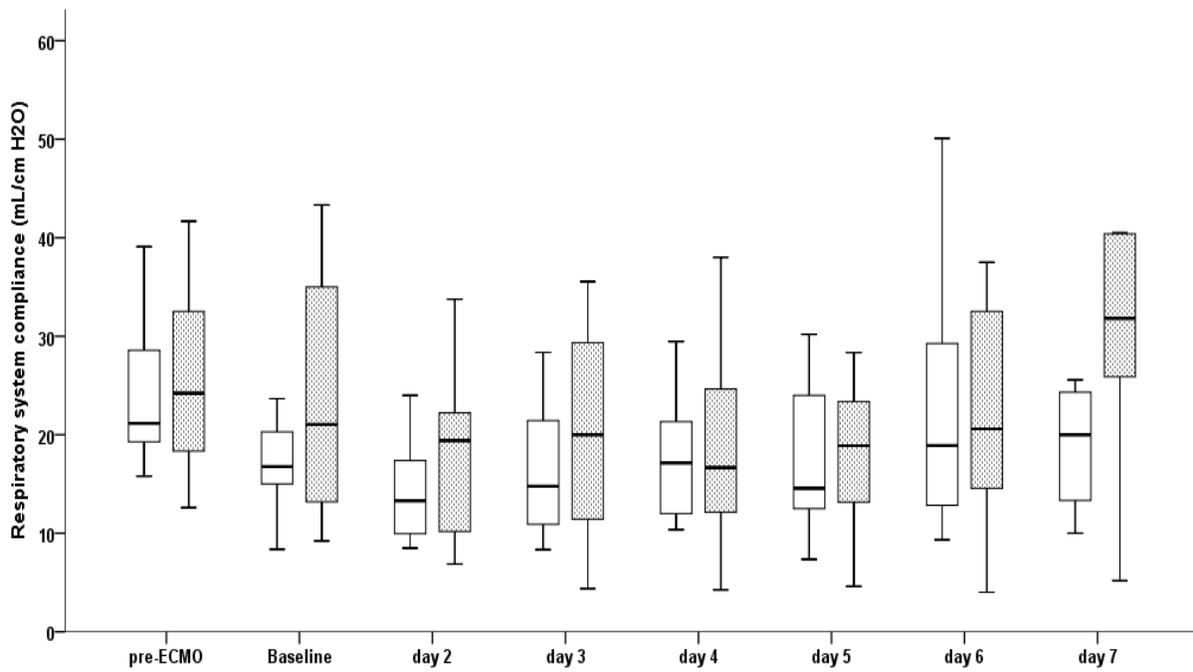
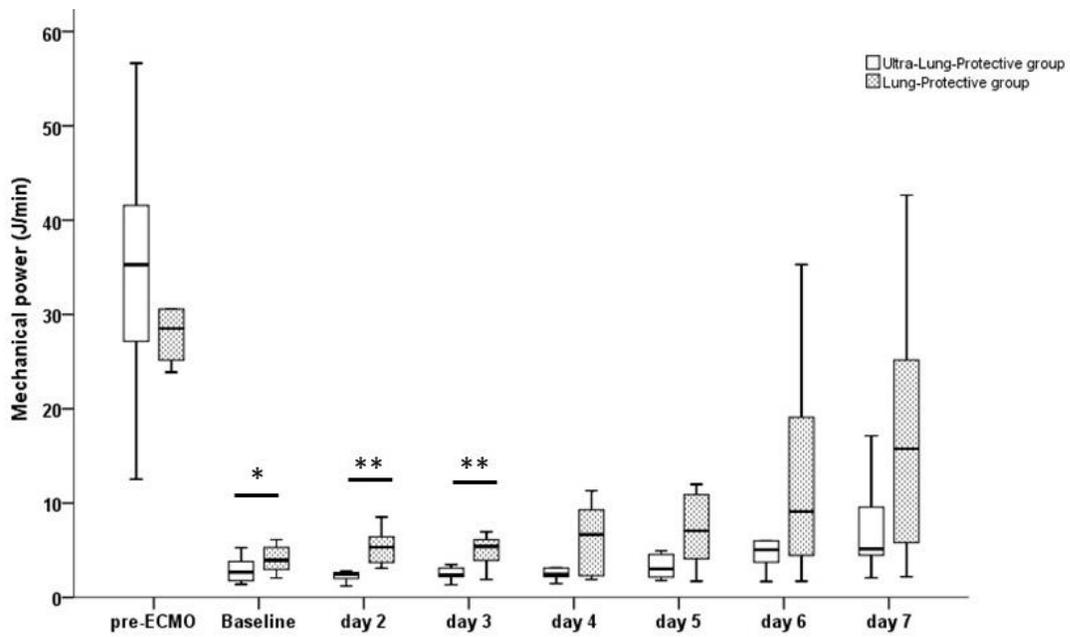


Figure 3.8



Tableaux

Tableau 1: Biomarqueurs étudiés en tant que critère d'évaluation principal de l'étude et critères secondaires, type de lésion associée

Type de lésion	site de prélèvement			
	alvéolaire	sérique		
Biotraumatisme	IL-1 Beta, IL-6 et IL-8			Objectif primaire
Lésions épithéliales (pneumocytes de type 1)		sRAGE		
Lésions épithéliales (pneumocytes de type 2)		SP-D		
lésions endothéliales		Angiopoietine-2		
Inflammation systémique et pulmonaire	TNF alpha, TNFR1, IL-1-Beta, IL-1ra, IL-6, IL-8, IL-10	TNF alpha, TNFR1, IL-1-Beta, IL-1ra, IL-6, IL-8, IL-10		Objectif secondaire
Remodelage tissulaire pulmonaire	Procollagene-3, MMP-9			
Lésions épithéliales pulmonaires	sRAGE, SP-D	sRAGE, SP-D		
Activation et lésions endothéliales	Facteur de Willebrand et angiopoietine 2	MPE, cellules circulantes endothéliales, endocan		
Lésions de la membrane alvéolo-capillaire	Protéine CC-16	Protéine CC-16, VEGF-alpha		

Tableau 2: Caractéristiques initiales des patients

Variable	Tous les patients, n=38	VUPM, n=20	VP, n=18	Valeur de P
Age, années, médiane (IQR)	57 (43-62)	56 (41-65)	57 (48-61)	0.92
Sexe, n (%)				0.91
Masculin	25 (66)	13 (65)	12 (67)	
Féminin	13 (34)	7 (35)	6 (33)	
IMC (kg/m ²), médiane (IQR)	29 (26-33)	28 (25-33)	31 (27-36)	0.24
SAPS 2 à l'admission, médiane (IQR)	44 (35-52)	41 (35-49)	45 (32-56)	0.42
Score SOFA à l'inclusion, médiane (IQR)	8 (4-10)	8 (4-11)	8 (5-9)	0.87
Etiologie du SDRA, n (%)				0.65
COVID-19	19 (50)	10 (50)	9 (50)	
PAC non COVID-19	12 (31)	7 (35)	5 (28)	
Inhalation	5 (13)	2 (10)	3 (17)	
Contusion pulmonaire	1 (3)	1 (5)	0 (0)	
Sepsis extra-pulmonaire	1 (3)	0 (0)	1 (5)	
Comorbidités, n (%)				
Cardiopathie ischémique	1 (3)	1 (5)	0 (0)	0.33
Diabète	7 (18)	5 (25)	2 (11)	0.27
Insuffisance rénale chronique	1 (3)	0 (0)	1 (5)	0.28
Insuffisance respiratoire chronique	5 (13)	3 (15)	2 (11)	0.72
Immunodépression	2 (6)	1 (5)	1 (5)	0.94
Avant ECMO				
Durée de la ventilation mécanique, jours, médiane (IQR)	7 (2-12)	8 (6-12)	4 (1-12)	0.13
Vasopresseur, n (%)	18 (47)	10 (50)	8 (44)	0.73
Epurateur extra-rénal, n (%)	1 (3)	0 (0)	1 (5)	0.28
Traitements adjuvants avant ECMO				
Tous, n (%)	38 (100)	20 (100)	18 (100)	1
Perfusion continue de NMB, n (%)	35 (92)	18 (90)	17 (94)	0.23
DV, n (%)	33 (87)	17 (85)	16 (89)	0.63
NO inhalé, n (%)	20 (52)	10 (50)	10 (55)	0.73
Perfusion d'almitrine, n (%)	4 (10)	2 (10)	2 (11)	0.91
Mécanique ventilatoire avant ECMO				
PaO ₂ : FiO ₂ , mmHg, médiane (IQR)	79 (61-99)	74 (55-106)	83 (72-94)	0.28
FiO ₂ , %, médiane (IQR)	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (100-100)	0.78
PEEP, cm H ₂ O, médiane (IQR)	14 (11-15)	14 (10-15)	14 (12-15)	0.62
Volume courant, mL/PPT, médiane (IQR)	6 (5.6-6.8)	5.6 (5.4-6.1)*	6.5 (5.9-6.9)*	0.005
Fréquence respiratoire, cycles/min, médiane (IQR)	29 (25-30)	30 (27-30)	26 (24-30)	0.16
Ventilation minute, L/min, médiane (IQR)	11.1 (9.6-12.6)	11.6 (9.7-13.1)	10.1 (9.3-12.1)	0.23
Pression de plateau, cm H ₂ O, médiane (IQR)	30 (28-32)	30 (28-32)	31 (25-33)	0.63
Pression de crête, cmH ₂ O, médiane (IQR)	38 (37-42)	38 (37-45)	39 (37-41)	0.88
Pression motrice, cm H ₂ O, médiane (IQR)	17 (14-19)	16 (14-19)	17 (13-20)	0.90
Compliance SR, mL/cm H ₂ O, médiane (IQR)	23 (19-29)	21 (19-29)	24 (18-34)	0.70
Puissance mécanique, J/min, médiane (IQR)	30 (25-40)	35 (25-43)	28 (25-33)	0.30
Rapport ventilatoire, médiane (IQR)	2.6 (2.4-3)	2.6 (2.4-3.1)	2.5 (1.93-5)	0.38
Gaz du sang artériel avant ECMO				
pH, médiane (IQR)	7.27 (7.20-7.33)	7.27 (7.21-7.33)	7.24 (7.18-7.37)	0.63
PaO ₂ , mmHg, médian (IQR)	75 (61-96)	68 (55-99)	80 (72-94)	0.17
PaCO ₂ , mmHg, médiane (IQR)	61 (55-72)	68 (55-72)	59 (50-71)	0.42
HCO ₃ ⁻ , mmol/L, médiane (IQR)	28 (23-36)	30 (27-35)	24 (20-39)	0.65
SaO ₂ , %, médiane (IQR)	94 (87-97)	92 (84-97)	94 (88-97)	0.92
Lactates, mmol/L, médiane (IQR)	1.5 (1.1-2.3)	1.8 (1.0-2.5)	1.5 (1.1-2.0)	0.74

Les résultats sont exprimés sous la forme de médiane (écart interquartile, IQR), ou d'un nombre (%)

Définition des abréviations : PEEP pression expiratoire positive; PPT, Poids prédit par la taille; PAC, Pneumopathie aigue Communautaire; NMB, neuromuscular blockers (curares); SR, système respiratoire.

La pression motrice était définie par $P_{plat} - PEEP$. La compliance statique était définie par le rapport $V_t/Pression\ motrice$. La

puissance mécanique (PM) était calculée comme suit : $PM = 0.098 \times Vt \times FR \times (pression\ de\ crête - \frac{1}{2} \times pression\ motrice)$. Le rapport ventilatoire était défini par $[Ventilation\ minute\ (ml/min) \times PaCO_2\ (mmHg)] / (Poids\ idéal\ théorique \times 100 \times 37.5)$

Tableau 3: Caractéristiques des patients après implantation de l'ECMO à T0

Variable	Tous patients n=38	VUPM n=20	VP n=18	Valeur P
Mode ventilatoire, n (%)				0.055
Ventilation en volume assisté contrôlé (VAC)	32 (84)	19 (95)	13 (72)	
Airway pressure release ventilation (APRV)	6 (16)	1 (5)	5 (28)	
Mécanique ventilatoire et paramètres du respirateur à J1				
FiO ₂ , %, médiane (IQR)	100 (60-100)	100 (77-100)	100 (50-100)	0.68
PEEP, cm H ₂ O, médiane (IQR)	13 (12-14)	13 (12-15)	14 (12-15)	0.38
Volume courant, mL/PPT, médiane (IQR)	3 (2.2-4)	2.6 (1.9-3.8)	3.5 (2.8-4.2)	0.04
Fréquence respiratoire, Cycles/min, médiane (IQR)	15 (10-16)	13 (10-15)	15 (11-21)	0.34
Ventilation minute, L/min, médiane (IQR)	2.4 (1.8-4.1)	2.2 (1.4-3.0)	3.1 (2.2-6.1)	0.03
Pression de plateau, cm H ₂ O, médiane (IQR)	24 (22-26)	24 (21-25)	25 (24-27)	0.07
Pression de crête, cmH ₂ O, médiane (IQR)	28 (24-35)	28 (24-30)	29 (24-36)	0.35
Pression motrice, cm H ₂ O, médiane (IQR)	11 (8-15)	10 (7-15)	11 (9-15)	0.60
Compliance SR, mL/cm H ₂ O, médiane (IQR)	18 (13-28)	17 (14-21)	21 (13-35)	0.2
Puissance mécanique, J/min, médiane (IQR)	3.2 (2.1-4.5)	2.7 (1.7-3.9)	3.9 (2.9-5.6)	0.04
Sites d'implantation de l'ECMO				0.15
Fémoro-jugulaire, n (%)	30 (79)	14 (70)	16 (89)	
Fémoro-fémorale, n (%)	8 (21)	6 (30)	2 (11)	
Paramètres de l'ECMO				
Débit sanguin de l'ECMO L/min, médiane (IQR)	4.3 (3.8-5.2)	4 (3.7-5.0)	4.6 (3.9-5.2)	0.31
Débit de gaz frais, L/min, médiane (IQR)	3.5 (3-5)	4 (3-5)	3.5 (3-5)	0.91
FmO ₂ , médiane (IQR)	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (100-100)	1
Gazométrie artérielle à J1				
pH, médiane (IQR)	7.40 (7.36-7.45)	7.40 (7.36-7.44)	7.40 (7.34-7.45)	0.88
PaO ₂ , mmHg, médiane (IQR)	84 (71-118)	82 (69-115)	97 (73-118)	0.71
PaCO ₂ , mmHg, médiane (IQR)	45 (38-54)	49 (40-56)	43 (37-51)	0.23
HCO ₃ ⁻ , mmol/L, médiane (IQR)	29 (23-33)	30 (25-33)	27 (22-31)	0.24
SaO ₂ , %, médiane (IQR)	99 (97-99)	98 (96-99)	99 (97-99)	0.40
Lactates, mmol/L, médiane (IQR)	1.7 (1.2-3.2)	1.7 (1.2-3.2)	1.5 (1.0-3.1)	0.63

Les résultats sont exprimés sous la forme de médiane (écart interquartile, IQR), ou d'un nombre (%)

Définition des abréviations : PEEP pression expiratoire positive; PPT, poids idéal théorique; NMB, curares; SR, système respiratoire.

La pression motrice était définie par $P_{plat} - PEEP$. La compliance statique était définie par le rapport $Vt/Pression\ motrice$. La puissance mécanique (PM) était calculée comme suit : $PM = 0.098 \times Vt \times FR \times (pression\ de\ crête - \frac{1}{2} \times pression\ motrice)$. Le rapport ventilatoire était défini par $[Ventilation\ minute\ (ml/min) \times PaCO_2\ (mmHg)] / (Poids\ idéal\ théorique \times 100 \times 37.5)$

Tableau 4: paramètres ventilatoires, et mécanique ventilatoire de l'implantation de l'ECMO à J7

Variable	Groupe	Baseline	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
Mode ventilatoire, n (%) VAC/APRV/VSAI	VUPM	19(95)/1(5)/0(0)	19(95)/1(5)/0(0)	17(85)/6(15)/0(0)	16(80)/4(20)/0(0)	14(70)/5(25)/1(5)	16(80)/4(20)/0(0)	13(65)/6(30)/1(5)
	VP	13(72)/5(28)/0(0)	3(72)/5(28)/0(0)	12(67)/6(33)/0(0)	9(50)/9(50)/0(0)	9(50)/6(33)/3(17)	8(44)/9(50)/1(6)	7(39)/10(55)/1(6)
Volume courant (mL/PPT)	VUPM	2.6 (1.9-3.8)*	1.8 (1.7-2.0)*	1.9 (1.6-2.0)*	2.0 (1.7-2.4)	2.1 (1.8-2.8)	3.0 (2.2-5.3)	3.2 (2.1-5.7)
	VP	3.5 (2.8-4.2) *	2.9 (2.4-3.9) *	3.3 (2.4-3.8)*	3.5 (1.6-4.8)	3.4 (1.9-5.9)	4.5 (1.9-6.3)	5.1 (2.4-6.0)
Fréquence respiratoire (cycles/min)	VUPM	13 (10-15)	10 (10-13)*	10 (10-10)*	10 (10-22)*	12 (10-25)	15 (10-23)*	18 (12-26)
	VP	15 (11-21)	15 (12-20) *	15 (11-20) *	18 (14-27) *	19 (15-21)	20 (15-30)*	21 (17-24)
PEEP (cmH ₂ O)	VUPM	13 (11-14)	13 (10-16)	12(10-15)	12 (12-16)	14 (12-16)	14 (12-16)	14 (10-16)
	VP	14 (12-15)	12 (12-15)	14 (12-14)	14 (12-14)	14 (12-16)	12 (12-14)	13 (12-14)
Pression de plateau (cmH ₂ O)	VUPM	24 (21-25)	24 (20-24)*	21 (18-23)*	23 (21-24)	25 (21-26)	25 (24-28)	25 (22-27)
	VP	25 (24-27)	24 (23-26)*	24 (22-26)*	24 (22-25)	25 (24-26)	25 (24-27)	26 (23-27)
Ventilation minute (L/min)	VUPM	2.2 (1.4-3.0)*	1.3 (1.1-1.4)*	1.3 (1.1-1.5)*	1.3 (1.0-3.6)	1.7 (1.0-5.5)	2.4 (1.9-7.6)	3.6 (2.1-7)
	VP	3.1 (2.2-6.1) *	2.8 (2.1-4.9)*	2.8 (2.1-5.1)*	3.8 (1.8-6.4)	5 (2.1-8.1)	5.2 (2.5-9.3)	5.8 (3.3-9.4)
Pression motrice (cmH ₂ O)	VUPM	10 (7-15)	10 (7-11)	9 (6-11)	9 (7-11)	11 (8-14)	10 (9-13)	11 (8-14)
	VP	11 (9-15)	10 (8-13)	10 (8-14)	10 (9-14)	12 (9-14)	12 (9-14)	10 (8-14)
Compliance du SR (mL/cmH ₂ O)	VUPM	17 (14-21)	13 (10-19)	15 (11-22)	17 (12-23)	15 (12-24)	19 (12-30)	20 (13-25)
	VP	21 (13-35)	19 (10-24)	20 (11-32)	17 (10-25)	19 (12-24)	21 (13-33)	32 (22-40)
P _{L exp} (cmH ₂ O)	VUPM	3 (1-4)	3 (2-5)	2 (1-3)	0.5 (-1- +3)	-	-	-
	VP	6 (4-6)	-2 (-4 - +5)	1.5 (-2-+5)	0 (-3.5- +2.5)	-	-	-
Puissance mécanique (J/min)	VUPM	2.7 (1.7-3.9)*	2.5 (2.0-2.6)*	2.4 (2.2-3.2)*	2.4 (2.2-4.0)	3.0 (2.1-4.6)	5.0 (3.7-6.9)	5.1 (4.0-11.4)
	VP	3.9 (2.9-5.6)*	5.3 (3.7-6.5)*	5.4 (3.3-6.5)*	6.6 (2.3-11.3)	7.0 (2.6-11.9)	9.1(2.4-19.9)	15.7 (4.9-29.5)

* : p<0.05

Les résultats sont exprimés sous la forme de médiane (écart interquartile, IQR), ou d'un nombre (%). Définition des abréviations : PEEP pression expiratoire positive; PPT, poids idéal théorique; P_{L exp}, pression transpulmonaire expiratoire; SR, système respiratoire.

La pression motrice était définie par P_{plat} - PEEP. La compliance statique était définie par le rapport Vt/Pression motrice. La puissance mécanique (PM) était calculée comme suit : PM= 0.098 x Vt x FR x (pression de crête⁻¹/2 x pression motrice). Le rapport ventilatoire était défini par [Ventilation minute (ml/min) x PaCO₂ (mmHg)] / (Poids idéal théorique x 100 x 37.5)

Tableau 5: valeurs des biomarqueurs à T0 en fonction des groupes VUPM et VP

Biomarqueur	Origine de l'échantillon	Technique de mesure, unité	VUPM, n =20	VP, n=18	Valeur P
Interleukine-1 Beta	LBA	pg/mL	40 (15-1140)	79 (17-270)	0.83
Interleukine-1 Beta	Sang	pg/mL	0.45 (0.2-0.97)	0.4 (0.2-0.9)	0.78
sRAGE	LBA	ELISA, pg/mL	167 (57-5170)	912 (50-20507)	0.78
sRAGE	Sang	ELISA, pg/mL	1045 (335-1402)	565 (356-4203)	0.76
Angiopoiétine 2	Sang	pg/mL	8642 (6575-14175)	8168 (6306-18584)	0.90
TNF récepteur 1	LBA	ELISA, pg/mL	951±499	741±472	0.19
TNF récepteur 1	Sang	ELISA, pg/mL	5985±3598	6208±5341	0.88
TNF alpha	LBA	Luminex, pg/mL	6.9 (2.8-39.2)	10.8 (1.4-59.5)	0.94
TNF alpha	Sang	Luminex, pg/mL	27.5 (12.7-37.6)	22.1 (10.9-34.4)	0.42
Interleukine-1ra	LBA	Luminex, pg/mL	4.5 (1.4-9.5)	4.5 (1.1-15.1)	0.72
Interleukine-6	LBA	Luminex, pg/mL	254 (57-1275)	170 (100-415)	0.90
Interleukine-8	Sang	Luminex, pg/mL	50 (19-284)	62 (24-92)	0.83
Interleukine-8	LBA	Luminex, pg/mL	512 (211-1265)	710 (220-2155)	0.57
Interleukine-10	Sang	Luminex, pg/mL	30.4 (12.3-58.4)	26.3 (10.2-72.8)	0.42
Interleukine-10	LBA	Luminex, pg/mL	7.3 (3.9-29)	10.2 (2.7-76.2)	0.96
IP10	LBA	Luminex, pg/mL	253 (31-1021)	211 (42-3062)	0.83
Procollagène 3	LBA	ELISA, ng/mL	3.6 (1.5-17.9)	1.1 (1-5.3)	0.08
MMP 9	LBA	ELISA, ng/mL	252 (87-1516)	348 (147-988)	0.87
Protéine tensioactive D	LBA	ELISA, ng/mL	3 (0.4-33.8)	3.8 (0.3-13.1)	0.78
Clara cell protein 16	LBA	ELISA, ng/mL	1462 (425-4892)	1276 (337-5687)	0.99
Clara cell protein 16	Sang	ELISA, ng/mL	58±38	61±39	0.87
VEGF	LBA	ELISA, pg/mL	76 (47-157)	48 (16-149)	0.32
Antigène vWF	LBA	ELISA, mU/mL	5.3 (1-41.8)	4.3 (0.5-21.6)	0.53

Les résultats sont exprimés en médiane (écarts interquartiles) pour les données ne suivant pas une distribution normale ou en Moyenne +/-DS pour les variables à distribution normale. Les comparaisons sont effectuées selon le test le plus approprié, U Mann-Whitney ou Test de Student.

Tableau 6: valeurs des biomarqueurs à T48 en fonction des groupes VUPM et VP

Biomarqueur	Origine de l'échantillon	Technique de mesure, unité	VUPM, n=20	VP, n=18	Valeur P
Interleukine-1 Beta	LBA	pg/mL	73 (5-548)	71 (28-349)	0.83
Interleukine-1 Beta	Sang	pg/mL	0.7 (0.3-0.8)	0.4 (0.3-1)	0.38
sRAGE	LBA	ELISA, pg/mL	114 (50-2002)	715 (395-2736)	0.29
sRAGE	Sang	ELISA, pg/mL	831±796	1249±1541	0.29
Angiopoiétine 2	Sang	pg/mL	10735±6356	8753±4084	0.27
TNF récepteur 1	LBA	ELISA, pg/mL	815±593	792±418	0.89
TNF récepteur 1	Sang	ELISA, pg/mL	5756±3308	6425±5106	0.63
TNF alpha	LBA	Luminex, pg/mL	5.6 (1.6-16.8)	6.9 (1.9-32.6)	0.87
TNF alpha	Sang	Luminex, pg/mL	32±28	36±30	0.69
Interleukine-1ra	LBA	Luminex, pg/mL	4.9 (1-16.3)	3.2 (2.1-7.9)	0.94
Interleukine-6	LBA	Luminex, pg/mL	153 (52-935)	256 (136-599)	0.33
Interleukine-8	Sang	Luminex, pg/mL	47 (20-69)	52 (27-204)	0.55
Interleukine-8	LBA	Luminex, pg/mL	563 (165-8963)	432 (156-1525)	0.49
Interleukine-10	Sang	Luminex, pg/mL	38±45	50±67	0.51
Interleukine-10	LBA	Luminex, pg/mL	9.4 (2.6-32.5)	7.1 (2.9-16.9)	0.72
IP10	LBA	Luminex, pg/mL	214 (45-682)	538 (144-1534)	0.33
Procollagène 3	LBA	ELISA, ng/mL	2.6 (1-16.3)	2.4 (1-13.4)	0.92
MMP 9	LBA	ELISA, ng/mL	650±737	683±559	0.88
Protéine tension active D	LBA	ELISA, ng/mL	2.5 (0.5-15.2)	11.1 (0.3-66.6)	0.59
Clara cell protein 16	LBA	ELISA, ng/mL	5635±5637	4489±5638	0.57
Clara cell protein 16	Sang	ELISA, ng/mL	56±37	58±39	0.91
VEGF	LBA	ELISA, pg/mL	61 (20-78)	60 (26-194)	0.53
Antigène vWF	LBA	ELISA, mU/mL	1.8 (0.6-19.1)	9.4 (0.4-25.1)	0.59

Les résultats sont exprimés en médiane (écarts interquartiles) pour les données ne suivant pas une distribution normale ou en Moyenne +/-DS pour les variables à distribution normale.

Les comparaisons sont effectuées selon le test le plus approprié, U Mann-Whitney ou Test de Student.

Tableau 7: Différence (T48 - T0) des biomarqueurs en fonction des groupes VUPM et VP

Biomarqueur	Origine du prélèvement	Technique de mesure, unité	VUPM, n=20	VP, n=18	Valeur P
Interleukine-1 Beta	LBA	pg/mL	-19 (-730 ; 21)	-8 (-212 ; 223)	0.53
Interleukine-1 Beta	Sang	pg/mL	0 (-0.3 ; 0.35)	0 (-0.2 ; 0.3)	0.80
sRAGE	LBA	ELISA, pg/mL	-30 (-3758 ;172)	-10 (-2021 ; 420)	1
sRAGE	Sang	ELISA, pg/mL	-151 (-745 ;14)	-106 (-463 ; 44)	0.48
Angiopoïétine 2	Sang	pg/mL	-12.5 (-2386 ; 3287)	-529 (-5546 ; 110)	0.18
TNF récepteur 1	LBA	ELISA, pg/mL	-87 (-491 ; 333)	74 (-154 ; 207)	0.34
TNF récepteur 1	Sang	ELISA, pg/mL	-288 (-1441 ; 1030)	594 (-162 ; 1483)	0.12
TNF alpha	LBA	Luminex, pg/mL	-0.3 (-5.1 ; 5.4)	-0.4 (-18.5 ; 0.3)	0.41
TNF alpha	Sang	Luminex, pg/mL	-3.7 (-21.2 ; 7.3)*	4.4 (-1.8 ; 21.1)*	0.05
Interleukine-1ra	LBA	Luminex, pg/mL	-0.1 (-3 ; 7.8)	-0.1 (-5.3 ; 1.3)	0.65
Interleukine-6	LBA	Luminex, pg/mL	-24 (-219 ; 42)	3 (-189 ; 139)	0.63
Interleukine-8	Sang	Luminex, pg/mL	-19 (-218 ; 8)	-1 (-16 ; 31)	0.07
Interleukine-8	LBA	Luminex, pg/mL	-41 (-231 ; 844)	-58 (-1712 ; 207)	0.33
Interleukine-10	Sang	Luminex, pg/mL	-7.6 (-19.3 ; 5.2)	0.1 (-11.5 ; 15.1)	0.15
Interleukine-10	LBA	Luminex, pg/mL	-1.8 (-5.9 ; 15.3)	-0.5 (-14.9 ; 1)	0.30
IP10	LBA	Luminex, pg/mL	0 (-145 ; 213)	20 (-285 ; 1009)	0.60
Procollagène 3	LBA	ELISA, ng/mL	-0.25 (-4.7 ; 6.3)	1.4 (0 ; 9.2)	0.13
MMP 9	LBA	ELISA, ng/mL	-74 (-245 ; 48)	103 (-138 ; 506)	0.15
Protéine tensioactive D	LBA	ELISA, ng/mL	0.1 (-20.4 ; 3.8)	5.3 (-1.6 ; 29)	0.15
Clara cell protein 16	LBA	ELISA, ng/mL	859 (-588 ; 5913)	919 (-589 ; 2029)	0.65
Clara cell protein 16	Sang	ELISA, ng/mL	0 (-12 ; 11)	-0.5 (-15 ; 11)	0.96
VEGF	LBA	ELISA, pg/mL	-26 (-63 ; 5)*	10.5 (-1.2 ; 48.5)*	0.004
Antigène vWF	LBA	ELISA, mU/mL	-0.4 (-7.1 ; 4.6)	-0.3 (-3 ; 11)	0.53

Les résultats sont exprimés en médiane (écarts interquartiles) pour les données ne suivant pas une distribution normale ou en Moyenne +/-DS pour les variables à distribution normale.

Les comparaisons sont effectuées selon le test le plus approprié, U Mann-Whitney ou Test de Student.

* :p<0.05

Tableau 8 : Valeurs des biomarqueurs en fonction de l'étiologie COVID-19

Biomarqueur	Origine de l'échantillon	Technique de mesure, unité	SDRA classique, n=19	COVID19-SDRA, n=19	Valeur P
Interleukine-1 Beta	LBA	pg/mL	129 (15-1254)	28 (17-295)	0.66
Interleukine-1 Beta	Sang	pg/mL	0.8 (0.2-1.6)	0.4 (0.2-0.6)	0.16
sRAGE	LBA	ELISA, pg/mL	661 (50-21038)	202 (61-2567)	0.58
sRAGE	Sang	ELISA, pg/mL	1350 (912-4539)*	374 (211-778)*	<0.001
Angiopoïétine 2	Sang	pg/mL	12741 (7456-19081)*	7425 (6086-9863)*	0.01
TNF récepteur 1	LBA	ELISA, pg/mL	1041 ± 474*	662 ± 442*	0.01
TNF récepteur 1	Sang	ELISA, pg/mL	7790 ± 4916*	4391 ± 3218*	0.01
TNF alpha	LBA	Luminex, pg/mL	15.1 (6.9-90.6)*	3.6 (1.2-7.7)*	<0.001
TNF alpha	Sang	Luminex, pg/mL	32.5 (19-64.1)	16.4 (10.3-27.8)	0.06
Interleukine-1ra	LBA	Luminex, pg/mL	6.2 (1.3-19.4)	3.4 (1-6.5)	0.26
Interleukine-6	LBA	Luminex, pg/mL	320 (101-1385)	114 (67-307)	0.14
Interleukine-8	Sang	Luminex, pg/mL	86 (36-442)*	31 (18-64)*	0.02
Interleukine-8	LBA	Luminex, pg/mL	1019 (459-10609)*	232 (156-987)*	0.006
Interleukine-10	Sang	Luminex, pg/mL	49 (25-104)*	14 (11-37)*	0.01
Interleukine-10	LBA	Luminex, pg/mL	21 (7-93)*	3.3 (2.3-8.3)*	<0.001
IP10	LBA	Luminex, pg/mL	245 (9-37000)	218 (181-711)	0.86
Procollagène 3	LBA	ELISA, ng/mL	1 (1-4.5)*	3.8 (1.5-14.2)*	0.03
MMP 9	LBA	ELISA, ng/mL	315 (134-1424)	270 (126-804)	0.54
Surfactant protéine D	LBA	ELISA, ng/mL	3.1 (0.2-29.5)	3.8 (1.2-12.1)	0.68
Clara cell protein 16	LBA	ELISA, ng/mL	518 (131-2179)*	3517 (1227-6774)*	0.006
Clara cell protein 16	Sang	ELISA, ng/mL	48 ± 36*	71 ± 37*	0.05
VEGF	LBA	ELISA, pg/mL	98 (51-168)*	46 (15-76)*	0.02
Antigène vWF	LBA	ELISA, mU/mL	20.3 (1.9-46.7)	2.7 (0.7-10.3)	0.06

Les résultats sont exprimés en médiane (écarts interquartiles) pour les données ne suivant pas une distribution normale ou en Moyenne +/- DS pour les variables à distribution normale.

Les comparaisons sont effectuées selon le test le plus approprié, U Mann-Whitney ou Test de Student.

* :p<0.05

Tableau 9: Evaluation à J60

Variable	Tous les patients n=38	VUPM n=20	VP n=18	Valeur de P
Sevré de l'ECMO à J60, n (%)	26 (68)	12 (60)	14 (78)	0.24
Durée de l'ECMO chez les survivants, en jours, médiane (IQR)	10 (8-21)	10 (7-20)	11 (8-23)	0.56
Sevré de la ventilation mécanique à J60, n (%)	17 (45)	8 (40)	9 (50)	0.53
Mortalité à J60, n (%)	12 (31)	9 (45)	3 (17)	0.06
Mortalité en réanimation, n (%)	11 (29)	8 (40)	3 (17)	0.11
Mortalité hospitalière, n (%)	12 (31)	9 (45)	3 (17)	0.06

Les résultats sont exprimés sous la forme de médiane (écart interquartile, IQR), ou d'un nombre (%).

Supplément de données en ligne

Méthodes

Indication de l'ECMO-w :

La décision d'initier une ECMO-vv était basée sur les critères suivants :

- Hypoxémie persistante, définie par un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 70$ mm Hg avec FiO_2 à 100 % et PEEP > 10 cm H₂O pendant au moins 2 heures, malgré une ventilation mécanique optimisée (V_t réglée à 6 mL/kg PBW) et le recours à des thérapies adjuvantes (curares, décubitus ventral, NO inhalé).
- Ou rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mm Hg avec acidose respiratoire ($\text{pH} < 7,20$) et $\text{Pplat} > 35$ cm H₂O.

L'ECMO était assurée par le modèle Cardiohelp de Maquet, disponible dans tous les centres, permettant une standardisation des équipements.

Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Assistance par ECMO-veino-artérielle
- assistance par ECMO-veino-veineuse pendant plus de 24 heures
- contre-indication au décubitus ventral
- contre-indication au monitoring de la pression œsophagienne
- patients recevant des stéroïdes (> 0,5mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone)
- grossesse
- patients privés de liberté
- absence d'assurance sociale

Déclaration éthique et processus de consentement

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique "comité de protection des personnes Ouest VI" le 23 mai 2019. Conformément à la loi française, le consentement éclairé et écrit a été obtenu des patients ou de leur personne de confiance avant l'inclusion dans l'étude. Pour les patients non aptes au consentement, le consentement de poursuite a été recueilli au moment du recouvrement des compétences.

Validité des mesures de la pression œsophagienne (P_{es}), de la gestion de la sédation et des formules de mécanique respiratoire utilisées

La position adéquate du ballon dans la partie inférieure de l'œsophage a été confirmée par la présence d'artefacts cardiaques sur la courbe œsophagienne et un test d'occlusion positif (maintien expiratoire sur le ventilateur) dans des conditions passives avec une légère compression thoracique selon la manœuvre de Baydur (28). Le test d'occlusion a été considéré comme positif si la relation entre la pression œsophagienne et la pression des voies aériennes correspondait à une pente de $1,0 \pm 0,2$ cmH₂O. À l'inclusion, tous les patients ont été profondément sédatisés pour obtenir un score de -5 sur l'échelle d'agitation-sédation de Richmond (RASS) et ont reçu une perfusion continue de curares pour viser un train-sur-quatre de 0 sur 4 secousses.

La pression motrice était définie par la différence $P_{\text{plat}} - \text{PEEP}$. La compliance statique du système respiratoire était définie par le rapport $V_t / \text{Pression motrice}$. La puissance mécanique (PM) était calculée comme suit : $PM = 0.098 \times V_t \times FR \times (\text{pression de crête} - 1/2 \times \text{pression motrice})$. Le rapport ventilatoire était défini par $[\text{Ventilation minute (ml/min)} \times \text{PaCO}_2 \text{ (mmHg)}] / (\text{poids idéal théorique} \times 100 \times 37.5)$.

Réalisation des prélèvements :

Les patients étaient préoxygénés avec une fraction d'oxygène inspirée de 1 pendant dix minutes. L'examen était réalisé par un opérateur expérimenté.

Deux aliquots successifs de solution saline étaient administrés et après chaque instillation, une aspiration douce de 20-30cmH₂O était appliquée afin de recueillir le produit du LBA. Le gradient d'urée entre le plasma et le liquide recueilli grâce au LBA était utilisé pour évaluer la dilution et corriger les données.

Pour les marqueurs solubles, les échantillons de sang étaient centrifugés à 2500G (4725 RPM), les LBA à 300G. Pour les microparticules, les échantillons de sang étaient centrifugés deux fois à 2500G. Les deux échantillons étaient ensuite aliquotés et le surnageant était conservé à -80°C sur place (dans l'unité de soins intensifs) avant d'être envoyés ensemble pour analyse.

Liste des biomarqueurs et détails des tests

La liste des biomarqueurs et leur spécificité en matière de biotraumatisme sont présentées dans le **tableau 1**. Ils ont été choisis pour leur pertinence dans la littérature antérieure (29–31).

Analyse statistique

Les données sont exprimées en médiane (IQR, intervalles interquartiles) ou en moyenne \pm SD selon leur distribution. Les comparaisons entre groupes sont effectuées avec le test U de Mann-Whitney ou le test T de Student, selon le cas. Les données longitudinales ont été comparées avec le test de Wilcoxon par

paires. Une valeur P inférieure à 0,05 a été considérée comme significative. Toutes les statistiques et figures ont été réalisées avec le logiciel SPSS 20.0.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Résumé

Justification : La ventilation ultra-protectrice dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) sévère chez les patients sous membrane d'oxygénation extra-corporelle veino-veineuse (ECMO-vv) permettrait de limiter les lésions induites par la ventilation mécanique et notamment le biotraumatisme.

Objectifs : L'objectif principal était de démontrer qu'une ventilation ultra protectrice multimodale pendant 48 heures était associée à une diminution de biomarqueurs alvéolaires et sériques pré-spécifiés.

Méthodes : Il s'agissait d'un essai contrôlé, randomisé, bicentrique chez des adultes présentant un SDRA sévère recevant une assistance par ECMO-vv depuis moins de 24 heures, répartis en deux groupes, un groupe de ventilation ultra-protectrice multimodale (VUPM) et un groupe de ventilation protectrice (VP). Dans le groupe VUPM, les patients étaient curarisés pendant 48 heures ventilés en mode volumétrique assisté contrôlé avec un volume courant (V)_t de 1-2mL/Kg/ de poids prédit par la taille , une fréquence respiratoire entre 5 et 10 cycles/min, une PEEP réglée afin de maintenir une pression transpulmonaire expiratoire positive. Les patients du groupe VUPM étaient positionnés en décubitus ventral pendant au moins 12 heures au cours des 48 heures du protocole. Dans le groupe VP, les patients étaient maintenus en décubitus dorsal et les réglages du ventilateur étaient similaires au bras ECMO précoce de l'étude EOLIA.

Mesures et principaux résultats : Trente-neuf patients ont été randomisés. Trente-huit patients ont été retenus dans l'analyse. Pendant les 48 heures de l'étude, les patients du groupe VUPM étaient ventilés avec un V_t et une fréquence respiratoire diminués comparativement aux patients du groupe VP, permettant une réduction de la puissance mécanique et de la pression de plateau. Nous n'avons pas mis en évidence de différences de concentrations alvéolaires d'IL1-Bêta, d'IL-6, d'IL-8, et sériques de sRAGE, SP-D, et angiopoïétine 2 après 48 heures de stratégie de ventilation (VUPM ou VP). Les concentrations des autres biomarqueurs alvéolaires ou sériques étaient comparables également.

Conclusion : Une stratégie de ventilation ultra-protectrice multimodale pendant 48 h, chez des patients présentant un SDRA sévère sous ECMO-vv, comprenant une ventilation ultra-protectrice associée à une curarisation continue, au positionnement en décubitus ventral et au maintien d'une pression transpulmonaire positive n'était pas associée à une réduction du biotraumatisme.

Mots clés : Lésions induites par la ventilation mécanique (VILI), Biotraumatisme, ventilation ultraprotectrice multimodale, Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ECMO-veino-veineuse.