



HAL
open science

Impact de la ventilation mécanique invasive dans l'exacerbation aiguë de la pneumopathie interstitielle diffuse : étude sur banc d'essai

Camille Thebaud

► **To cite this version:**

Camille Thebaud. Impact de la ventilation mécanique invasive dans l'exacerbation aiguë de la pneumopathie interstitielle diffuse : étude sur banc d'essai. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04790640

HAL Id: dumas-04790640

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04790640v1>

Submitted on 19 Nov 2024

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.

UFR SANTE DE ROUEN NORMANDIE

ANNÉE 2024

N°

**THÈSE POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE**

(Diplôme d'Etat)

Par

THEBAUD Camille

Née le 03/12/1995 à Paris (75)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 9 OCTOBRE 2024

**Impact des assistances respiratoires invasives et non invasives au cours
des exacerbations aiguës de pneumopathies interstitielles diffuses : étude
physiologique sur poumon artificiel**

PRÉSIDENT DE JURY : Monsieur le Professeur Mathieu SALAÜN

DIRECTRICE DE THÈSE : Madame le Docteur Elise ARTAUD-MACARI

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Antoine CUVELIER

Monsieur le Professeur Florian GUISIER

Monsieur le Docteur Christophe GIRAULT

ANNEE UNIVERSITAIRE 2023 - 2024

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Digestive
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)

Mr Thomas CLAVIER	HCN	Anesthésie-Réanimation
Mr Florian CLATOT	CB	Cancérologie – Radiothérapie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Sophie DENEUVE	HCN	ORL
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET (<i>disponibilité</i>)	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Franck DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Florian GUISIER	HCN	Pneumologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Vivien HEBERT	HCN	Dermatologie
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie

Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE (<i>disponibilité</i>)	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mr Mourad OULD SLIMANE	HCN	Chirurgie Orthopédique
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Frédéric ROCA	HCN	Médecine Gériatrique
Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale

Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Sébastien THUREAU	CB	Radiothérapie
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HCN	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mr Kévin ALEXANDRE	HCN	Maladies Infectieuses et Tropicales
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mr Damien COSTA	HCN	Parasitologie
Mme Ivana DABAJ	HCN	Pédiatrie
Mme Charlotte DESPREZ	HCN	Physiologie
Mr Pierre DECAZES	CB	Médecine Nucléaire
Mr Maxime FONTANILLES	GHH	Oncologie Médicale
M. Vianney GILARD (<i>disponibilité</i>)	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie

Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Médecine Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Maud ROTHARMEL	HCN	Psychiatrie Adultes
Mme Mélanie ROUSSEL	HCN	Médecine d'Urgences
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Noémie MARIE	UFR	Communication
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais
Mme Cécile POTTIER-LE GUELLEC	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique

Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Margueritta AL ZALLOUHA	Toxicologie
Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Paul BILLOIR (MCU-PH)	Hématologie Biologique
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO) (MCU-PH)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mr Romain COPPEE	Bio-Informatique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Sandrine DAHOT (MCU-PH)	Bactériologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Thomas DUFLOT (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mr Henri GONDÉ (MCU-PH)	Pharmacie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mr Chervin HASSEL	Virologie
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Biologie Cellulaire

M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mr Valentin PLATEL	Pharmacologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie officinale
M. Charles CALTOT	DEUST Pharmacie
Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Christine HAIMET-LEROY	DEUST Pharmacie
Mme Lucile LOUIN	DEUST Officine
Mme Stéphanie LAMOUREUX	DEUST Pharmacie
M. Damien SALAUZE	Pharmacie industrielle

PAU-PH

M. Pierre BOHN	Radiopharmacie
M. Mikaël DAOUPHARS	Pharmacie

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

M. Eric BARAT	Pharmacie
Mme Marine CAVELIER	Pharmacie
M. Guillaume FEUGRAY	Biochimie Générale
M. Romain LEGUILLON	Pharmacie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – ODONTOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Rénata **KOZYRAKI**

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Anne-Charlotte **BAS**

MAST

Mme Isabelle **FONTANILLES**

Mr Romain **JACQ**

Mr Benjamin **SOMMAIRE**

IV – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (PU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Lucille **PELLERIN** UFR Médecine Générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Blandine BILLET	UFR	Médecine Générale
Mr Julien BOUDIER	UFR	Médecine Générale
Mme Laëtitia BOURDON	UFR	Médecine Générale
Mme Elsa FAGOT-GRIFFIN	UFR	Médecine Générale
Mme Ségolène GUILLEMETTE	UFR	Médecine Générale
Mr Frédéric RENOU	UFR	Médecine Générale
Mme Charlotte SIEFRIDT	UFR	Médecine Générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Jonathan BRETON (med)	Nutrition
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Loïc MARTIN	Sciences Rééducation et Réadaptation
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie PEZZINO	Orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

PAU

Mme Léopoldine DEHEINZELIN	Orthophonie
Mme Séverine ROBERT	Orthophonie

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

RÉSUMÉ

Introduction : L'exacerbation aiguë (EA) est une complication grave des pneumopathies interstitielles diffuses (PID), avec une mortalité élevée. L'objectif de ce travail était de modéliser l'impact des assistances respiratoires invasives (VI) et non invasives (ARNI) au cours des EA-PID et d'évaluer les risques de *ventilator induced lung injury* (VILI) et de *patient self inflicted lung injury* (PSILI).

Méthodes : Nous avons réalisé une étude physiologique sur un poumon mécanique informatisé configuré selon les caractéristiques d'une PID sévère en exacerbation aiguë. Dans une première partie, nous avons simulé plusieurs scénari en VI en mode ventilation assisté contrôlé (VAC) avec un volume courant (VT) croissant et une pression expiratoire positive (PEP) constante, puis avec un niveau croissant de PEP à VT constant. Dans une deuxième partie, nous avons étudié l'impact du type d'ARNI (masque haute concentration ou MHC, *continuous positive airway pressure* ou CPAP, ventilation non-invasive ou VNI, oxygénothérapie haut débit ou OHD) en fonction de la sévérité de la DRA.

Résultats : En VI, un VT de plus de 5ml/kg ou une PEP de plus de 4 cmH₂O était associé à une diminution significative de la compliance dynamique (C_{dyn}) et du volume pulmonaire de fin d'expiration (EELV), alors que la pression de plateau (P_{Plat}), la pression motrice (ΔP), la puissance mécanique (MP), la pression transpulmonaire de fin d'expiration, de fin d'inspiration, totale ($TP_{tél\text{-}expi}$, $TP_{tél\text{-}inspi}$, ΔPTP), et le strain alvéolaire ($Strain_{alv}$) augmentaient. En ventilation spontanée (VS), le risque de PSILI, et le soulagement des efforts respiratoires, différaient en fonction de l'ARNI selon la sévérité de la DRA.

Conclusion : En VI, l'augmentation du VT et de la PEP sont associés à un risque de VILI. En VS, le choix de l'ARNI doit être guidé par le soulagement des efforts respiratoires du patient et personnalisé en fonction de la sévérité de la DRA. Le monitoring de la capnie est une voie de recherche clinique pertinente pour l'amélioration de la prise en charge des patients en EA-PID.

Mots-clefs : exacerbation aiguë de pneumopathies interstitielles diffuses, syndrome de détresse respiratoire aiguë, *ventilator-induced lung injury*, *patient self-inflicted lung injury*, ventilation invasive, assistances respiratoires non invasives

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
I- Pneumopathies interstitielles diffuses :	1
A. Définition et classification :	1
B. Exacerbation aiguë de pneumopathies interstitielles diffuses (EA-PID) :	2
II- Généralités sur le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) :	3
A. Définition du syndrome de détresse respiratoire aiguë ou SDRA :	3
B. Stress et strain :	4
1. Stress :	4
2. Strain :	6
C. VILI / PSILI :	7
III- Du SDRA à l'EA-PID :	9
A. Caractéristiques physiopathologiques communes au SDRA et à l'EA-PID :	9
B. Particularités des pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes :	10
IV- Prise en charge ventilatoire du SDRA et des EA-PID :	12
A. Ventilation invasive et risque de <i>ventilator induced lung injury</i> :	12
B. Assistanes respiratoires non invasives et risque de <i>patient self inflicted lung injury</i> :	13
1. L'oxygénothérapie standard :	13
2. Ventilation non invasive :	14
3. Oxygénothérapie haut débit :	14
4. CPAP :	15
V- Objectif de l'étude :	15
PARTIE I : ETUDE DE L'IMPACT DE LA VI AU COURS DES EA-PID	17
PARTIE II : ETUDE DE L'IMPACT DES ARNI AU COURS DES EA-PID	48
DISCUSSION	72
I- Etude de l'impact des ARNI au cours des EA-PID :	72
II- Etude de l'impact de la ventilation mécanique au cours des EA-PID :	79
III- Limites de l'étude :	84
CONCLUSION :	85
BIBLIOGRAPHIE	86

LISTE DES ABRÉVIATIONS :

AI : aide inspiratoire

ARNI : assistance respiratoire non invasive

ASL 5000 : *active servo lung 5000*

C_{dyn} : compliance dynamique

CPAP : *continuous positive airway pressure*

Cpm : cycles par minute

CPT : capacité pulmonaire totale

CRF : capacité résiduelle fonctionnelle

C_{rs} : compliance du système respiratoire

Ct_1 : compartiment 1

Ct_2 : compartiment 2

DAD : dommages alvéolaires diffus

DRA : détresse respiratoire aiguë

EA-PID : exacerbation aiguë de pneumopathies interstitielles diffuses

ECMO : *extracorporeal membrane oxygenation* ou épuration extra-corporelle

EELV : *end-expiratory lung volume*

E_l : élastance pulmonaire

E_{rs} : élastance du système respiratoire

ETCO₂ : *end-tidal CO2*

E_w : élastance de la paroi thoracique

FiO₂ : fraction inspirée en oxygène

FPI : fibrose pulmonaire idiopathique

FR : fréquence respiratoire

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire

IRA : insuffisance respiratoire aiguë

K : élastance spécifique

LBA : lavage broncho-alvéolaire

MEC : matrice extracellulaire

MHC : masque haute concentration

O₂ : oxygène

OHD : oxygénothérapie haut débit

PaCO₂ : pression artérielle en CO₂

P_{alv} télé-expi : pression alvéolaire télé-expiratoire

P_{alv} télé-inspi : pression alvéolaire télé-inspiratoire

PaO₂ : pression partielle artérielle en oxygène

PEP : pression expiratoire positive

PEP_{tot} : pression expiratoire positive totale

PHS : pneumopathie d'hypersensibilité

PIC : pneumopathie interstitielle commune

PID : pneumopathie interstitielle diffuse

PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique

PM : puissance mécanique

P_{mus} : pression musculaire

P_{oeso} télé-expi : pression oesophagienne télé-expiratoire

P_{oeso} télé-inspi : pression oesophagienne télé-inspiratoire

P_{plat} : pression de plateau

PPT : poids prédit par la taille

PSILI : *patient self-inflicted lung injury*

PTP_{es} : *pressure time product*

R₁ : résistance du compartiment 1

R₂ : résistance du compartiment 2

R_{tot} : résistance totale des voies aériennes respiratoires

R_{trach} : résistance trachéale

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

Strain_{alv} : strain alvéolaire

Ti : temps inspiratoire

TP_{télé-expi} : pression trans-pulmonaire de fin d'expiration

TP_{télé-inspi} : pression trans-pulmonaire de fin d'inspiration

V₀ : volume de repos en fin d'expiration

VAC : ventilation assistée contrôlée

VI : ventilation invasive

VILI : *ventilator-induced lung injury*

VNI : ventilation non invasive

VT : *tidal volume* ou volume courant

WOB : *work of breathing* ou travail respiratoire

WOB_{ARNI} : travail respiratoire sous assistance respiratoire non invasive

WOB_{MHC} : travail respiratoire sous masque haute concentration

ΔP : *driving pressure* ou pression motrice

ΔP_{alv} : pression alvéolaire

ΔP_{oeso} : pression oesophagienne

$\Delta P_{pleurale}$: pression pleurale

ΔPTP : pression trans-pulmonaire motrice

ΔT_{Q1-Q2} : décalage temporel de débit entre les compartiments 1 et 2

ΔV_t : variation de volume

ΔV : volume d'air transmis-reçu par le compartiment 1

ΔV_{PEP} : volume télé-expiratoire induit par la PEP

INTRODUCTION

I- Pneumopathies interstitielles diffuses :

A. Définition et classification :

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) regroupent les pathologies caractérisées par une infiltration de l'interstitium pulmonaire, qui constitue le tissu de soutien des axes broncho-vasculaires et des septas inter/intra lobulaires. Elles peuvent avoir une présentation aiguë, subaiguë ou chronique (1,2). Les formes subaiguës et chroniques sont classées en plusieurs groupes : PID idiopathiques, PID auto-immune, pneumopathie d'hypersensibilité (PHS), PID associées aux granulomatoses et histiocytoses, PID associées aux expositions médicamenteuses, professionnelles, PID à éosinophile, lymphangioléiomyomatose... (3) (**Figure 1**)

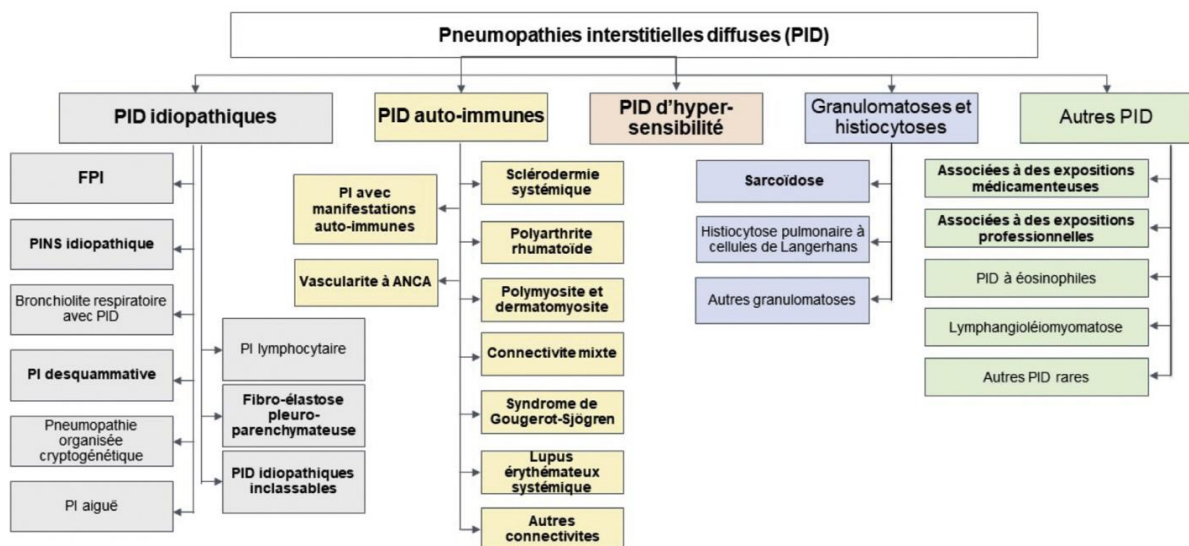


Figure 1 : classification des pneumopathies interstitielles diffuses. Sur ce schéma les formes fibrosantes sont représentées en gras. D'après la référence (3).

Au sein des PID subaiguës et chroniques, on distingue les formes non-fibrosantes des formes fibrosantes. Ces dernières sont peu fréquentes et concernent davantage les PID au cours de la sarcoïdose, associées aux connectivites et la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). La FPI est l'entité la plus représentée au sein des PID fibrosantes avec une prévalence estimée de 8,2 cas pour 100 000 habitants et une incidence annuelle de 2,8 pour 100 000 habitants (3). Parmi les PID fibrosantes non FPI, 13 à

40% présentent également un phénotype de fibrose pulmonaire progressive (2). Celles-ci sont caractérisées par une aggravation clinique, fonctionnelle et scannographique sur une période de 12 à 24 mois. Comme au cours de la FPI, l'évolution est chronique, irréversible et habituellement progressive jusqu'à l'insuffisance respiratoire (2).

La prise en charge thérapeutique doit prendre en compte deux composantes des PID : l'inflammation et la fibrose. L'inflammation peut être ciblée par la corticothérapie systémique dont la posologie dépend de la sévérité de la PID. Elle permet d'obtenir une réponse rapide, voire complète pour certains types de PID. Un traitement immunosuppresseur peut y être associé, notamment en cas de PID non FPI. Ces traitements permettent une stabilisation voire une amélioration de la maladie (4). La composante fibrosante est irréversible mais peut être ralentie par des thérapeutiques anti-fibrosantes comme la pirfenidone et le nintedamide au cours de la FPI, mais aussi au cours de certaines PID associées à un phénotype de fibrose pulmonaire progressive (3–5).

B. Exacerbation aiguë de pneumopathies interstitielles diffuses (EA-PID) :

L'exacerbation aiguë de pneumopathies interstitielles diffuses (EA-PID) entraîne un déclin subaiguë de la fonction respiratoire qui peut marquer l'évolution des PID. Parfois, elle peut accompagner la découverte d'une PID (3). La définition de l'EA-PID correspond à " une détérioration respiratoire aiguë, cliniquement manifeste depuis moins de 1 mois, de cause parenchymateuse, avec à l'imagerie un aspect en verre dépoli bilatéral non totalement expliqués par une insuffisance cardiaque ou une surcharge hydrosodée éventuellement associé à des condensations" (3,6). Le diagnostic d'EA-PID doit faire éliminer une cause aiguë réversible parenchymateuse ou extra-parenchymateuse.

D'un point de vue scannographique, les EA-PID sont caractérisées par l'apparition d'opacités en verre dépoli pur bilatérales plus ou moins associées à des condensations, en plus des images de PID préexistantes (3). Sur le plan histopathologique, cela se traduit par la superposition d'un pattern de dommages alvéolaires diffus (DAD) au pattern de PID sous-jacent (7).

Une EA-PID peut être idiopathique ou secondaire à un facteur déclenchant, générant par la suite une inflammation ou *biotrauma*, responsable d'une accélération du processus fibrotique. D'autres facteurs sont associés à la survenue des EA-PID : un pattern de pneumopathie interstitielle commune (PIC), la présence d'un rayon de miel scannographique au cours d'une PID fibrosante (8), une fonction respiratoire altérée, une absence de tabagisme, une oxygénothérapie au long cours (9), la réalisation d'un LBA, une cryobiopsie, une chirurgie thoracique, la pollution, la vaccination (8), ainsi que l'arrêt d'un traitement immunomodulateur (4).

La mortalité est élevée au cours des EA-PID, surtout en cas de PID fibrosante type FPI, qui constitue un facteur de mauvais pronostic (8–11). Dans cette population, la mortalité peut dépasser 75 % en cas de recours à la ventilation mécanique (8). Plus d'un patient sur deux décède pendant son hospitalisation. Parmi les 50 % des patients admis en soins intensifs, 80 % décèdent (11). On estime une survie médiane de 4 mois à la suite d'une EA-PID (9). Le pronostic péjoratif des EA-PID justifie une thérapeutique agressive anti inflammatoire. L'usage de la corticothérapie systémique à haute dose repose sur un faible niveau de preuve, mais est motivé par la forte mortalité (8). L'adjonction d'un traitement immunosuppresseur est souvent proposée en fonction du type de PID sous-jacente. Dans certains cas, des échanges plasmatiques sont également réalisés (10). Malgré la prise en charge médicamenteuse et ventilatoire, le pronostic des patients en EA-PID reste dramatique avec une hypoxémie sévère. L'EA-PID est jugée réfractaire dans une majorité des cas. Une amélioration partielle peut être attendue avec toutefois des conséquences sur la fonction respiratoire à distance quasi-irréversibles. La transplantation pulmonaire, en cas d'éligibilité, est l'ultime recours en cas de non-réponse au traitement (10).

II- Généralités sur le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) :

A. Définition du syndrome de détresse respiratoire aiguë ou SDRA :

En pratique clinique, la définition du SDRA repose sur les critères radio-cliniques de Berlin de 2012 (12). Ceux-ci ont été redéfinis en 2023 (13,14). Le SDRA est défini par la survenue d'une IRA hypoxémiante dans un délai inférieur à 7 jours, l'apparition d'un

syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral radiologique ou échographique, l'exclusion d'une surcharge cardiaque et la présence d'une $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg avec une PEP ≥ 5 cmH₂O en cas de recours la ventilation non-invasive ou ventilation invasive. Le rapport PaO_2/FiO_2 peut être estimé par le rapport SaO_2/FiO_2 à condition que celui-ci ne dépasse pas 315 et que la saturation en oxygène (SaO_2) soit inférieure à 97 %. Cette définition autorise un diagnostic plus précoce des cas avant le recours à la ventilation mécanique invasive (14).

B. Stress et strain :

1. Stress :

Le *stress* (ou tension) correspond à la variation de la pression transpulmonaire (ΔPTP) défini par la différence en la pression transpulmonaire maximale en fin d'inspiration ($TP_{\text{télé-inspi}}$) et la pression transpulmonaire en fin d'expiration ($TP_{\text{télé-expi}}$). Dans un modèle volumétrique, l'augmentation de la pression à l'intérieur de l'alvéole (ou contrainte) induit le développement d'une force opposée mais de même intensité, le *stress*, pour lui permettre de revenir à sa position d'équilibre. Le *stress* représente donc la différence entre la pression alvéolaire (ΔP_{alv}) et la pression autour du poumon ou pression pleurale ($\Delta P_{\text{pleurale}}$) entre la fin de l'inspiration et la fin de l'expiration. $\Delta P_{\text{pleurale}}$ n'est pas mesurable en pratique clinique, elle est estimée à partir de la pression oesophagienne (ΔP_{oeso}) (15). En ventilation mécanique, la $P_{\text{alv}} \text{ télé-inspi}$ correspond à la pression de plateau (P_{plat}) mesuré à la fin d'une pause télé-inspiratoire. La $P_{\text{alv}} \text{ télé-expi}$ est approximée par la pression expiratoire positive (PEP)(15). Ainsi le stress est approximé par l'équation suivante :

$$\begin{aligned}
 \text{Stress} &= \Delta PTP = TP_{\text{télé-inspi}} - TP_{\text{télé-expi}} \\
 &= (P_{\text{alv}} \text{ télé-inspi} - P_{\text{oeso}} \text{ télé-inspi}) - (P_{\text{alv}} \text{ télé-expi} - P_{\text{oeso}} \text{ télé-expi}) \\
 &= (P_{\text{plat}} - P_{\text{oeso}} \text{ télé-inspi}) - (PEP - P_{\text{oeso}} \text{ télé-expi}) \\
 &= (P_{\text{plat}} - PEP) - (P_{\text{oeso}} \text{ télé-inspi} - P_{\text{oeso}} \text{ télé-expi}) \\
 &= \Delta P_{\text{alv}} - \Delta P_{\text{oeso}}
 \end{aligned}$$

Le *stress* est également relié à l'élastance pulmonaire par la formule : $\text{stress} = E_l \times \text{strain}$ où E_l représente l'élastance pulmonaire et le *strain* correspond à la déformation de l'alvéole pulmonaire (16).

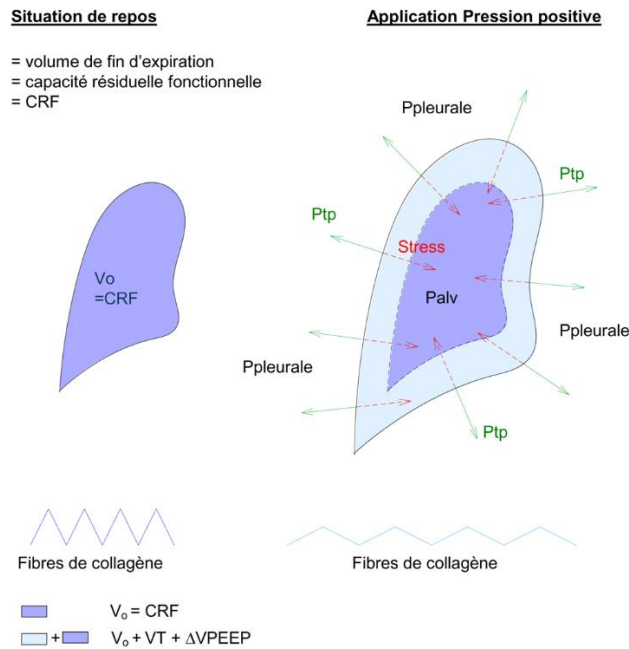


Figure 2 : modélisation du stress et du strain entre la situation de repos et l'application de pression expiratoire positive. D'après la référence (12).

V_0 : Volume de repos, correspond à la CRF. CRF : capacité résiduelle fonctionnelle, ΔV_{PEEP} : volume télé-expiratoire induit par la PEP, P_{tp} : pression transpulmonaire, P_{alv} : pression alvéolaire télé-inspiratoire, $P_{pleurale}$: pression pleurale estimé par ΔP_{oeso}

À l'état stable, l'homéostasie mécanique du poumon est maintenue par sa matrice extracellulaire. Son squelette fibro-élastique assure la stabilité mécanique et le recul élastique pulmonaire. Il est composé en partie de collagène, assurant la rigidité de ce squelette avec un potentiel d'extension limité, et anélastique. Une deuxième partie est constituée d'élastines permettant une élasticité à faible niveau de résistance (7,16). D'un point de vue fonctionnel, la CPT correspond à la distension maximale du poumon obtenue après le déplissement complet des fibres de collagène. La capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) définit le volume de repos du poumon en fin d'expiration ou EELV (*end- expiratory lung volume*) ou V_0 (**Figure 2**). Ainsi, une augmentation du volume pulmonaire au-delà des propriétés de distensibilité maximales du poumon, peut induire un étirement des fibres de collagène pouvant aller jusqu'à leur rupture en cas de *stress* élevé. Cependant, même sans atteindre le niveau de rupture, l'étirement

des fibres de collagène peut générer une libération de cytokines pro-inflammatoires responsables de lésions pulmonaires ou *biotrauma* (15).

2. Strain :

Le *strain* (ou déformation) correspond à la variation du volume courant (VT) télé-inspiratoire (ou ΔV_t) avec ou sans application d'une PEP par rapport à son volume de repos V_0 à la CRF (**Figure 3**) (17). Cette force résulte de la déformation secondaire de l'alvéole au *stress*. Il correspond au double de la CRF si le *strain* est égal à 1 ml. Celui-ci peut atteindre la CPT en cas de *strain* à 2 ml (Soit 3 fois la CRF) (15). Plusieurs expériences menées sur des modèles animaux ont montré que, sur poumon sain, le risque de lésions pulmonaires induites par la ventilation apparaissait quand le *strain* dépassait 1,5 - 2 ml. Un *strain* < 1,5 ml serait protecteur (15). Selon les conditions respiratoires, la mesure du strain varie :

- En ventilation spontanée (VS) : $\text{strain} = \Delta V_t / \text{CRF}$ où le *strain* correspond à l'augmentation de volume (ΔV_t) par rapport au volume de repos CRF.
- En ventilation mécanique sans apport de PEP : $\text{strain} = V_T / \text{CRF}$ où le *strain* correspond au volume courant (VT) rapporté au volume de repos CRF.
- En ventilation mécanique avec l'ajout d'une PEP : $\text{strain} = (V_T + \Delta V_{\text{PEP}}) / \text{CRF}$ où ΔV_{PEP} correspond à l'augmentation du volume expiratoire du à la PEP (18).

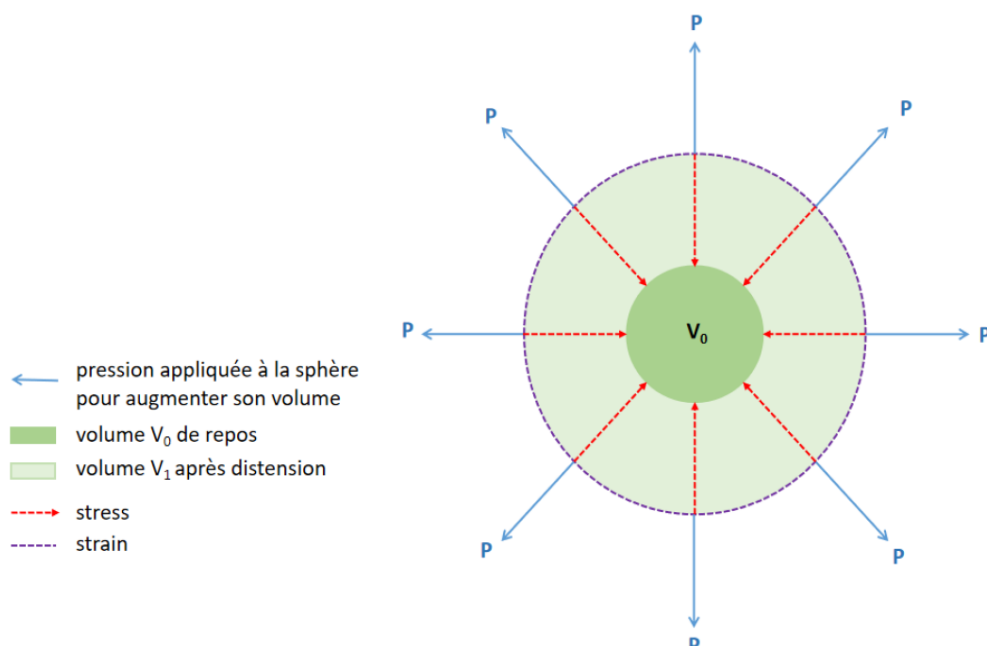


Figure 3 : concept de stress et strain. D'après la référence (14)

Le *strain* statique est défini par l'augmentation des volumes liés à la PEP, et le *strain* dynamique par l'augmentation des volumes liés au VT. Un *strain* dynamique faible (VT faible) et/ou un *strain* statique élevé (PEP élevée) participent à une diminution du *stress* global. Le *stress* est influencé par la variation de ΔP_{alv} et le *strain* par les variations de volume ΔVt . Plus ΔP_{alv} est basse, plus le *stress* est faible. Plus le VT délivré est faible et/ou la CRF élevée, plus le *strain* est bas (11).

C. VILI / PSILI :

L'impulsion ou *drive* respiratoire détermine l'intensité et l'amplitude des mouvements respiratoires. Elle est régulée par la commande centrale. En résulte l'« effort inspiratoire », correspondant à la consommation d'énergie par les muscles respiratoires dans le but de conduire à une respiration. En pratique clinique, son intensité est estimée par la pression musculaire ou P_{mus} (19).

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë ou SDRA est caractérisé par la survenue d'une insuffisance respiratoire aiguë (IRA) hypoxémiante en lien avec une agression directe ou indirecte de la membrane alvéolo-capillaire. Se produisent par la suite trois phases d'agression pulmonaire que sont les phases *exsudatives*, *fibrino-prolifératives*, et enfin de *restitution ad integrum*.

La première phase dite « exsudative » est à l'origine d'un œdème pulmonaire et d'une réaction inflammatoire. L'œdème lésionnel créé est responsable d'une augmentation du *drive* respiratoire générant des pressions transpulmonaires de fin d'inspiration ($TP_{télé-inspi}$) plus importantes avec augmentation de la ΔPTP . S'y associe un transfert de gaz intrapulmonaire des régions non-dépendantes (antérieur) vers les régions dépendantes (postérieur), c'est l'effet « *Pendelluft* ». En résulte un collapsus alvéolaire des régions dépendantes (**Figure 5a**) (20).

L'hétérogénéité ventilatoire créée favorise l'apparition de 3 lésions structurelles favorisant une augmentation du *stress* et du *strain* :

- Le volotrauma (**Figure 4a**) qui est défini par la surdistension excessive des alvéoles des zones saines, adjacentes aux zones collabées.

- Le *stress* concentrateur (**Figure 4c**) qui correspond à l'interaction entre des alvéoles collabées et aérées où les alvéoles collabées accroissent le *stress* sur les alvéoles aérées adjacentes.
- Les lésions de recrutement /dérèglement (**Figure 4b**) qui sont secondaires au collapsus alvéolaire.

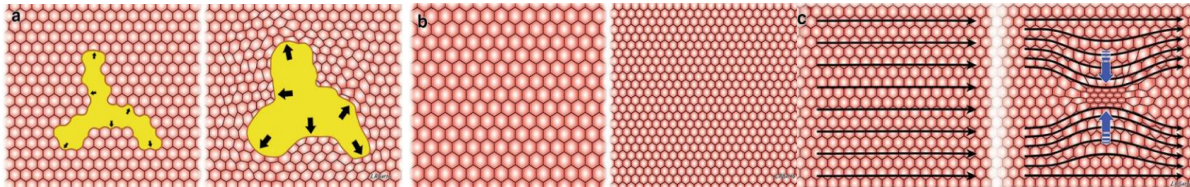


Figure 4 : mécanismes lésionnels au cours du VILI. D'après la référence (21).

a : surdistension, b : recrutement/derecruitment, c: stress concentrateur

En l'absence de correction du facteur d'agression initial ou de la mise en place de mesures visant à limiter ces événements, se produit une aggravation de l'œdème pulmonaire initial. La persistance des hétérogénéités ventilatoires, associées à la persistance d'un *drive* respiratoire important, sont à l'origine d'un *strain* et un *stress* élevé. L'ensemble de ces mécanismes sont à l'origine de *ventilator induced lung injury* (VILI) ou de *patient self-inflicted lung injury* (PSILI) pouvant aboutir au *biotrauma* et aggraver les lésions pulmonaires préexistantes (23) (**Figure 5b**).

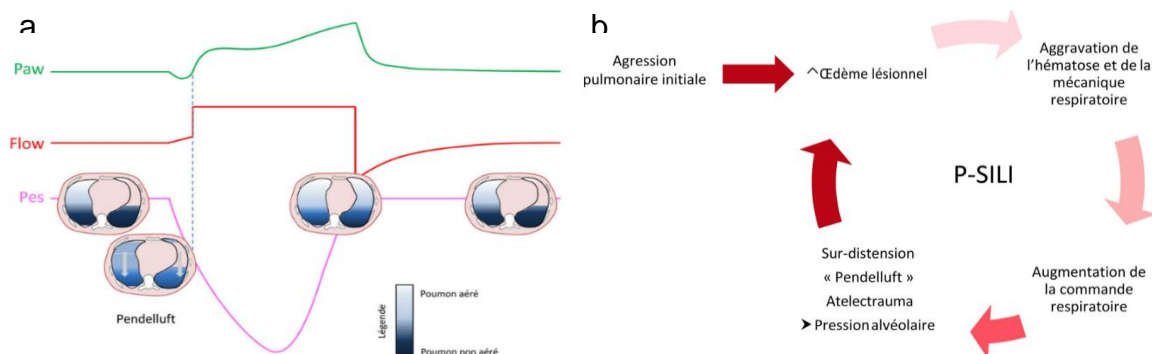


Figure 5 : a : Description de l'effet pendelluft, b : cercle vicieux du PSILI.

D'après la référence (23) .

S'ensuit une phase *fibrino-proliférative* avec production de collagène et genèse d'un dommage tissulaire appelé *biotrauma*. Celui-ci est responsable d'une aggravation des lésions pulmonaires et d'une évolution vers un état pro-fibrosant (21). La perte de volume aéré par le collapsus alvéolaire et le dépôt excessif de collagène au sein de

la matrice extracellulaire (MEC) est responsable d'une baisse de la compliance et de la CRF expliquant le concept de "*baby lung*" (22).

La troisième phase correspond à la *restitution ad integrum*, même si dans certains cas la phase fibrino-proliférative peut persister, à l'origine de lésion fibrotiques (22).

Ces trois phases coexistent au sein d'une même unité au cours du SDRA. Les unités touchées présentent donc une hétérogénéité spatiale par la présence sur les territoires aérés et non aérés de lésions d'âges différents. D'un point de vue histologique, cela correspond au pattern de DAD (22).

III- Du SDRA à l'EA-PID :

A. Caractéristiques physiopathologiques communes au SDRA et à l'EA-PID :

Le recours à la ventilation mécanique et la survenue de la pandémie COVID-19 à permis d'identifier deux phénotypes de SDRA : le phénotype de type H correspondant aux critères de SDRA sévère. Il est associé à une compliance basse du fait de l'augmentation de l'œdème alvéolo-interstitiel. La capacité de recrutement y est accrue et est permise par une forte PEP. Le phénotype de type L est associé à des atteintes interstitielles légères avec une compliance élevée et une faible capacité de recrutement. L'évolution du SDRA de type L vers le type H peut se produire, notamment en cas *drive* respiratoire important, de *stress* pulmonaire élevé et/ou d'inflammation (24,25).

En 2021, Tonelli et al. (26) a défini un nouveau phénotype de SDRA pouvant correspondre à l'évolution fibrosante d'un SDRA de type H : le phénotype F (**Figure 6**). Celui-ci est caractérisé par une hétérogénéité ventilatoire, une compliance basse sans réponse à l'application d'une PEP. Cette nouvelle catégorie de SDRA semble reproduire à l'identique les caractéristiques des EA-PID.

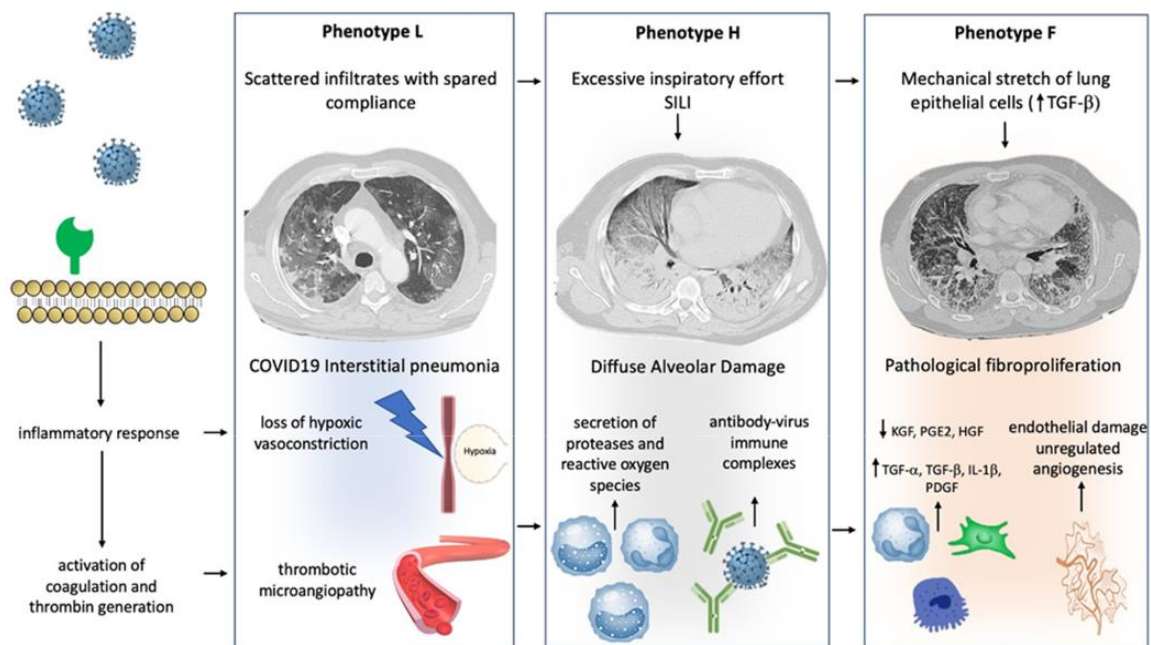


Figure 6 : Evolution au cours de l'infection à COVID 19 des phénotypes L, H et F. D'après la référence (26).

Le SDRA et l'EA-PID présentent de nombreux points communs comme : la survenue d'une insuffisance respiratoire hypoxémiante, la présence d'un pattern histologique de DAD associé à la description radiologique d'un syndrome alvéolo-interstitiel, une compliance altérée, une hétérogénéité ventilatoire, et une inflammation importante. L'ensemble de ces caractéristiques rendent ces entités plus sensibles aux risques de VILI ou de PSILI (7,27).

B. Particularités des pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes :

La fibrose pulmonaire est caractérisée par une augmentation des dépôts de collagène au niveau de la matrice extracellulaire (16). En réponse à l'application d'une contrainte (*stress*), se produit un étirement de ces fibres de collagène pouvant aller jusqu'à leur rupture (11). Il s'en suit un remodelage des tissus via une cascade intracellulaire réalisant une mécanotransduction cellulaire aboutissant à un œdème alvéolaire ou *biotrauma*. Celle-ci entraîne une production de cytokines pro-inflammatoires et un dépôt de molécules pro-fibrosantes dans la MEC entraînant une rigidité excessive et d'une cicatrisation aberrante sous forme de fibrose (16). Ce remodelage est hétérogène au sein du parenchyme faisant coexister en son sein plusieurs zones

d'élasticités différentes sous la forme de "boule spongieuse" ou "*squishy ball*" (**Figure 7**) (7). Lors de l'inflation pulmonaire, on assiste à une déformation excessive avec extériorisation du tissu sain au-delà de l'anneau fibreux. D'un point de vue scannographique, cela correspond au rayon de miel, lésion caractéristique du pattern de PIC (7). Ce modèle est donc générateur de micro-déformations locales ou « *micro-strains* », à risque de VILI ou PSILI par la suite, qui restent imprévisibles (7,16). Le *stress* qui en découle débute au niveau des régions les plus à risque (postéro-inférieur) progressant vers les régions à contraintes moindre selon un axe cranio-caudal (16).

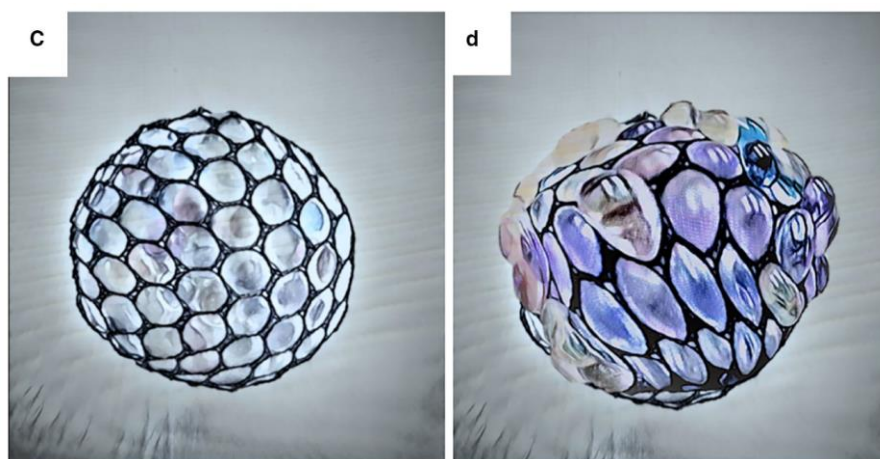


Figure 7 : concept de boule spongieuse ou « Squishy ball ». D'après la référence (7).

L'ensemble de ces mécanismes sont à l'origine d'une accélération du processus fibrosant et d'une rigidité pulmonaire accrue. En conséquence, se produit une diminution de la compliance pulmonaire et donc une augmentation de l'élastance spécifique E_I (estimé à 16,5 vs 13,5 cmH₂O dans le poumon sain) ce qui explique la susceptibilité au *stress* (8,16) (**Figure 8**).

D'un point de vue histologique, la présence de rayons de miel, caractéristique du pattern de PIC et de certaines PID fibrosantes, explique très bien le modèle boule spongieuse. Sa présence est associée à risque accru de VILI ou de PSILI (7,16) et à un risque d'exacerbations plus fréquentes (9,28) .

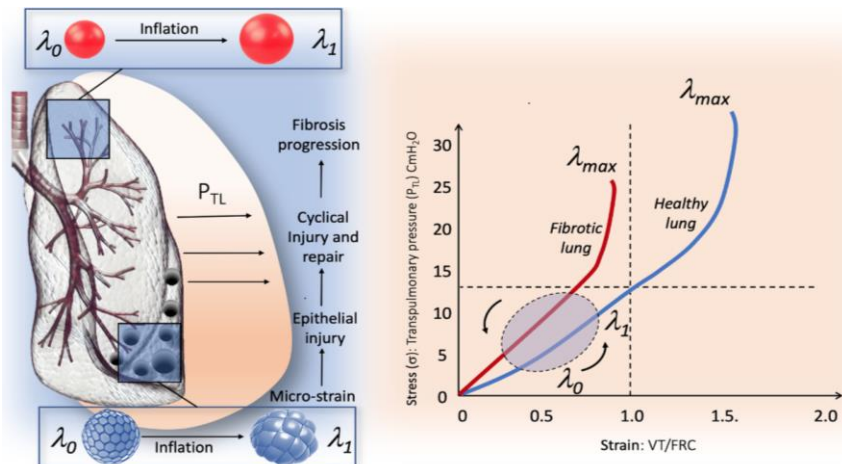


Figure 8 : variation de l'élastance spécifique au cours de la fibrose pulmonaire. D'après la référence (13).

IV- Prise en charge ventilatoire du SDRA et des EA-PID :

La prise en charge ventilatoire au cours de l'IRA repose sur différentes techniques de ventilation invasive (VI) en mode ventilation assisté contrôlé (VAC) nécessitant une curarisation et une sédation, et non invasives comme la ventilation non invasive (VNI), l'oxygénothérapie haut débit (OHD), la CPAP ou *continuous positive airway pressure* ou l'oxygénothérapie conventionnelle en fonction de la gravité clinique.

A. Ventilation invasive et risque de *ventilator induced lung injury* :

Au cours de la ventilation invasive, les patients atteints de SDRA sont à risque de VILI. Pour diminuer ce risque et permettre une bonne aération des territoires disponibles pour la ventilation, des stratégies de ventilation protectrices se sont développées. L'arrivée de la ventilation protectrice a permis, au fur et à mesure des années, une réduction de la mortalité et de la durée de ventilation au cours de SDRA (29–31). Pour préserver le *baby lung* et limiter le risque de surdistension, il est recommandé d'utiliser un volume courant (VT) faible de 4-8 ml/Kg de poids prédit par la taille (PPT), une PEP élevée avec une pression de plateau (P_{plat}) cible ≤ 30 cmH₂O. Le décubitus ventral est recommandé en cas de SDRA modéré à sévère ($PaO_2/FiO_2 \leq 150$ mmHg sous PEP ≥ 5 cmH₂O) (14).

Récemment, il a été proposé de considérer le monitoring de la *driving pressure* (ΔP) correspondant à la variation de volume ΔV_t par rapport à la compliance du système respiratoire $\Delta P : \Delta V_t / C_{rs}$. En ventilation mécanique, elle est calculée par la formule $\Delta P : P_{plat} - PEP_{tot}$ (avec une cible inférieure à 15 cmH₂O). Celle-ci serait un meilleur marqueur de risque de VILI au cours de la VI que P_{plat} (32).

La puissance mécanique (PM) correspond à l'énergie du ventilateur transmis vers le poumon (33). On lui accorde trois composantes : « élastique-statique » en lien avec la PEP, « élastique-dynamique » en lien avec ΔP et « résistive » en lien avec les résistances du circuit d'intubation (34). Son augmentation contribue au risque de VILI (33). Il a été montré qu'une PM dépassant le seuil de 12 J/min (33) voir 17J/min (35) était associée à un surrisque de VILI et une mortalité plus importante.

Nous disposons de peu de connaissances sur l'évolution des patients sous ventilation mécanique au cours des EA-PID et de l'influence de la fibrose sur la gestion de celle-ci (7). Avant l'arrivée de la ventilation protectrice, des études ont montré un taux de mortalité pouvant aller jusqu'à 85 % chez les patients ayant une FPI sous ventilation mécanique (36,37). En l'absence de recommandations bien définies, les stratégies de ventilation au cours des EA-PID reposent sur les connaissances du SDRA. Cependant, il est à noter que l'utilisation d'une PEP basse (4-6 cmH₂O) semble limiter le risque de surdistension (7,27,38). La réalisation du décubitus ventral serait moins efficace en présence d'une atteinte fibrosante en phase terminale et en l'absence d'œdème lésionnel (27). La $TP_{tél-inspi}$ cible, marqueur du risque de surdistension, serait de 10-12 cmH₂O en cas de milieux hétérogènes (vs 15-20 cmH₂O si homogènes) (7). Malgré l'application de stratégies de ventilation protectrices, la mortalité des patients au cours des EA-PID reste élevée, surtout en cas d'intubation tardive (39) ou de persistance d'une hypercapnie sous VI (37) .

B. Assurances respiratoires non invasives et risque de *patient self inflicted lung injury* :

1. L'oxygénothérapie standard :

L'oxygénothérapie standard ou conventionnelle permet l'administration de débits d'oxygènes (O₂) variables selon les interfaces. La correction de la fraction inspirée en

O₂ (FiO₂) varie selon les dispositifs : les lunettes nasales présentent un débit allant de 1 à 5 L/min, mais ne permettent qu'une correction modeste de la FiO₂ (< 40%). Le masque simple délivre une FiO₂ allant de 35% à 55% à un débit de 6 à 10L/Min. Le masque Venturi permet d'administrer grâce à des débits d'O₂ différents une FiO₂ prédite allant de 24 à 60%. Le masque à haute concentration permet l'administration d'un mélange O₂ pur au sein d'un réservoir permettant d'atteindre une FiO₂ de 44% à 68% (40). Ces stratégies d'oxygénation deviennent insuffisantes en cas d'hypoxémie nécessitant des besoins en FiO₂ > à 70%.

2. Ventilation non invasive :

La préservation de la ventilation spontanée reste un enjeu, notamment pour prévenir la dysfonction diaphragmatique. La ventilation non-invasive (VNI) correspond à une ventilation à 2 niveaux de pression. Elle permet de compenser un effort respiratoire insuffisant et de soulager le travail des muscles respiratoires au cours d'un événement aigu ou chronique (41). Même si son utilisation est bien définie au cours de l'insuffisance respiratoire chronique, elle permet également une correction de l'oxygénation lors des IRA hypoxémiantes comme le SDRA. Cependant, son utilisation en pratique reste déconseillée au cours du SDRA car elle peut retarder l'intubation en masquant les signes de détresse respiratoire aiguë (DRA). De plus l'intensité de *drive* respiratoire associé à une aide inspiratoire (AI) génère de grands volumes courants responsable d'une surdistension et d'un risque de PSILI (42).

Au cours des EA-PID, plusieurs études ont montré un bénéfice de la VNI sur l'oxygénation et la diminution des signes de DRA (8,10,43–45) sans pour autant montrer d'augmentation des volumes courants (46). La mortalité reste assez semblable aux autres ARNI (47) mais semble moins prononcée en cas d'utilisation précoce (48).

3. Oxygénothérapie haut débit :

L'oxygénothérapie à haut débit (OHD) est une technique d'oxygénothérapie permettant l'administration via des canules nasales, d'un mélange air-oxygène par un générateur haut débit. Ce dernier permet de délivrer l'O₂ en couvrant le débit

inspiratoire de pointe instantané et un contrôle de la FiO₂. L'humidification et le réchauffement des gaz inhalés permettent un meilleur confort pour le patient (49). L'utilisation de l'OHD est de plus en plus répandue au cours des IRA hypoxémiantes(50). Ses effets ont été démontrés dans cette indication par rapport à l'oxygénothérapie conventionnelle et la VNI, avec une amélioration significative de mortalité à 90 jours en faveur de l'OHD chez les patients hypoxémiques les plus sévères dans l'étude FLORALI (51). L'épidémie de COVID-19 a permis une avancée importante sur son utilisation et ses effets bénéfiques : *rinçage* de l'espace mort anatomique, diminution du travail respiratoire, effet PEP, et meilleure oxygénation. Au cours des EA-PID, ces effets physiologiques permettent notamment une diminution du travail respiratoire, la fréquence respiratoire (8) et de la ventilation minute (52,53). Elle reste l'ARNI de choix dans l'attente ou en cas de non-recours à l'intubation.

4. CPAP :

La CPAP est une ventilation barométrique à niveau de PEP constant. Au cours de l'épidémie de COVID-19, son utilisation s'est répandue. Les nouvelles recommandations européenne de 2023 préconisent son utilisation en alternative à la VNI pour diminuer le risque d'intubation au cours de l'infection à COVID-19 (14). Au cours du SDRA non lié à une infection à COVID-19 son utilisation ne fait pas l'objet de recommandations (14). Au cours des EA-PID peu d'études se sont intéressées à l'utilisation de la CPAP.

V- Objectif de l'étude :

Les EA-PID sont grevées d'une mortalité élevée, l'optimisation des stratégies ventilatoires pourrait permettre de diminuer ce risque. Il devient essentiel de mieux comprendre les conséquences de l'utilisation des assistances ventilatoires au cours des EA-PID afin d'améliorer leur prise en charge et de limiter les conséquences potentiellement délétères de celles-ci. Le SDRA et l'EA-PID sont caractérisés par une hétérogénéité de distribution de la ventilation, un *drive* respiratoire important et une susceptibilité au risque de VILI ou de PSILI. L'objectif de ce travail de recherche est de décrire l'impact de la VI et des ARNI au cours des EA-PID afin de mieux

comprendre les mécanismes, l'impact des réglages du ventilateur sur la genèse du VILI et du choix de l'ARNI sur le risque de PSILI.

Les hypothèses de travail sont :

- L'augmentation de la PEP, du VT, de la FR augmente le risque de VILI au cours de la VI des EA-PID
- La persistance d'efforts inspiratoires importants malgré l'assistance ventilatoire non-invasive augmente le risque de PSILI au cours de l'EA-PID.
- La définition de critères de réponse à une ARNI est indispensable pour la personnalisation de l'assistance respiratoire au cours des EA-PID.

À partir d'un modèle de poumon mécanique informatisé d'EA-PID, nous avons :

- Évalué les conséquences de la ventilation invasive en VAC et de ses différents réglages (**partie 1**) sur le risque de VILI
- Évalué les conséquences des différentes ARNI (**partie 2**) et de différents profils de détresse respiratoire sur le risque de PSILI

PARTIE I : ETUDE DE L'IMPACT DE LA VI AU COURS DES EA-PID

Impact de la ventilation mécanique invasive dans l'exacerbation aiguë de la pneumopathie interstitielle diffuse : étude sur banc d'essai

Thebaud C¹, Fresnel E², Arrouch S², Roger PA¹, Cuvelier A^{1,3}, Girault C^{3,4}, Artaud-Macari E^{1,3}

Soumis au CPLF 2025

Affiliations des auteurs

¹ CHU Rouen, Département de pneumologie, oncologie thoracique et soins intensifs respiratoires, Rouen, France

² Kernel Biomedical, Rouen, France

³ Université Normandie Rouen, UR3830 GRHVN, Institut pour la recherche et l'innovation en biomédecine (IRIB), Rouen, France

⁴ CHU Rouen, Service de médecine intensive et réanimation, Rouen, France

Introduction : Les patients atteints d'exacerbation aiguë de pneumopathie interstitielle diffuse (EAPID) présentent un pronostic défavorable en soins critiques, en particulier dans le contexte de ventilation mécanique invasive du fait du risque de *ventilator induced lung injury* (VILI). Nous avons testé différentes conditions de ventilation invasive sur banc d'essai afin de personnaliser la ventilation protectrice des patients en EAPID.

Méthodes : Nous avons simulé la ventilation des patients en EAPID sur un poumon mécanique informatisé à deux compartiments de compliance différente : compartiment 1 (C_{t1}) avec 10% d'alvéoles à compliance normale (50 ml/cmH₂O), compartiment 2 (C_{t2}) avec 90% d'alvéoles altérées (25 ml/cmH₂O). La compliance globale est de 27,5 ml/cmH₂O. Sur un mannequin haute-fidélité intubé et connecté au poumon mécanique, nous avons d'abord testé en ventilation assistée-contrôlée (VAC), une gamme de volumes courants (VT) (3, 4, 5, 6, 7 et 8 ml/kg de poids prédit sur la taille (PPT)) avec une pression expiratoire positive (PEP) constante de 4 cmH₂O, puis différents niveaux de PEP (0, 4, 5, 6, 7 et 8 cmH₂O) avec un VT constant de 6 ml/kg (PPT).

Résultats : Lors de la titration du VT, nous avons observé une diminution significative de la compliance dynamique à plus de 5 ml/kg PPT, ainsi que du volume pulmonaire de fin d'expiration (EELV), alors que la pression de plateau (P_{Plat}), la pression motrice

(ΔP), la puissance mécanique (MP), la pression transpulmonaire de fin d'expiration, de fin d'inspiration, totale ($TP_{\text{télé-expi}}$, $TP_{\text{télé-inspi}}$, ΔPTP), et le strain alvéolaire ($\text{Strain}_{\text{alv}}$) augmentaient. Le VT, le volume dû à la PEP appliquée (V_{PEP}) et l'EELV étaient principalement distribués dans C_{t2} . Lors de la titration de la PEP, à plus de 4 cmH₂O, nous avons observé dans le poumon global une diminution significative de la compliance dynamique et de l'EELV, alors que P_{Plat} , ΔP , MP, $TP_{\text{télé-expi}}$, $TP_{\text{télé-inspi}}$, ΔPTP et $\text{Strain}_{\text{alv}}$ augmentaient. VT, V_{PEP} et EELV étaient principalement distribués dans C_{t2} . Nous avons retrouvé une différence significative de compliance dynamique dans toutes les conditions de ventilation pour les seuils de ΔP à 14 cmH₂O, de p_{Plat} à 30 cmH₂O, et de $TP_{\text{télé-inspi}}$ à 20 cmH₂O ($p < 0,01$).

Conclusion : Cette étude de modélisation confirme l'effet délétère précédemment suspecté de la PEP au cours des EAPID sous ventilation mécanique invasive et donne un aperçu des réglages ventilatoires potentiellement protecteurs avec ce modèle. Nous avons montré que les paramètres d'évaluation du VILI développés dans le SDRA pouvaient être transposables dans l'EAPID. Ces résultats seront à confirmer par des études cliniques.

Mots clefs : exacerbation aigue de pneumopathies interstitielles diffuses, *ventilator induced lung injury*, ventilation invasive, syndrome de détresse respiratoire aigüe

Impact of mechanical ventilation in acute exacerbation of interstitial lung disease: a bench study

Background

The clinical outcome of chronic fibrosing interstitial lung diseases (ILD) is highly variable and depends on the underlying cause, ranging from a median survival of 2-3 years for idiopathic pulmonary fibrosis (1) to 10-15 years for hypersensitivity pneumonitis (2). As chronic parenchymal lesions progress further, the clinical course of ILD is marked in most patients by recurrent episodes of acute exacerbations of ILD (AE-ILD).

AE-ILD can lead to hypoxemic acute respiratory failure (ARF), with an in-hospital mortality rate of around 50% (3). Although acute respiratory distress syndrome (ARDS) and AE-ILD have pathophysiological and radiological similarities (4-5) as evidenced by the similarities between the definitions of both diseases (6-7), AE-ILD mortality during invasive mechanical ventilation (IMV) is higher than that during ARDS (51% vs 40%) (8). This poor prognosis persists despite lessons learned from the protective ventilation concepts developed to protect the lung from ventilator-induced lung injury (VILI) (8-11).

The coexistence of diffuse alveolar damage and fibrosis is responsible for a double heterogeneity, both temporal and spatial (juxtaposition of healthy and fibrotic lung), with coexistence of inflammatory injuries (cell proliferation, myofibroblastic differentiation, accumulation of extracellular matrix) and a fibrotic process (deposition of acellular collagen) (12). Marchioni et al. (12) suggested modeling the fibrotic lung as a "squishy ball" in which healthy lung zones are embedded in a rigid matrix of fibrosing areas. During AE-ILD, increased ventilatory drive induces higher lung volumes to over-inflate healthy alveolar zones, which then expand through non-elastic

fibrosing areas. Computed tomography can show alveolar condensations in both ARDS and AE-ILD but, unlike ARDS, condensations in AE-ILD are the result of septal thickening and alveolar epithelial hyperplasia, particularly of type 2 pneumocytes responsible for alveolar filling (13). This suggests a low recruitment potential and a poor response to the application of positive end-expiratory pressure (PEEP).

These lesions of the underlying lung parenchyma are likely to affect spontaneous breathing pattern, ventilatory behavior during IMV and therefore AE-ILD management in intensive care unit. Moreover, the risk of VILI in AE-ILD appears high, but could be managed by adapting ventilator settings in a context of IMV. Since AE-ILD is a rare condition involving vulnerable patients, only a few studies have assessed the pathophysiological mechanisms of VILI in AE-ILD. Using a mechanical lung model of AE-ILD, we aimed to assess the effect of different ventilator settings on the risk of VILI during IMV.

Methods

Lung simulator

A computerized lung simulator (ASL 5000®, IngMar Medical, Pittsburgh, PA, USA), was configured in two compartments to simulate lung inhomogeneity using different lung compliances as validated (14-15). The lung simulator was connected to a 3D high-fidelity manikin (16-17) (Figure 1). Data from the lung simulator were processed through dedicated analysis software (Kernel Biomedical, France).

Lung ventilation model of AE-ILD

For the simulations, we used our previously validated model of very severe AE-ILD occurring in a severe ILD profile (15). AE-ILD was simulated by increasing the proportion of altered alveoli and using the previously described breathing pattern of

patients with ILD at peak exercise (14). In a two-compartment model, in compartment 1 (Ct1), we modeled a 10% proportion of alveoli exhibiting baseline compliance (50 ml/cmH₂O), and in compartment 2 (Ct2), we modeled a 90% proportion of alveoli exhibiting altered compliance (25 ml/cmH₂O) (Figure 1). The total airway resistance (R_{tot}) was 5 cmH₂O/L/s. This R_{tot} was subdivided in a two-compartment lung model with a tracheal resistance (R_{trach}) of 3 cmH₂O/L/s and an airway resistance (R) for each compartment (R1 and R2) calculated as follows: $R_{tot}-R_{trach}=\frac{R1 \cdot R2}{R1+R2}$, or $R1=R2=4$ cmH₂O/L/s (14). To simulate passive ventilation conditions, no inspiratory efforts were set. To assess the effect of ventilation on gas exchanges, we monitored end-tidal CO₂ (ETCO₂) as follows: a 0.3 L/min CO₂ flow (SFM3000®, Sensirion, Stäfa, Switzerland) was connected between the manikin and the lung simulator in order to keep a targeted ETCO₂ constant of 30-35 mmHg in spontaneous breathing. ETCO₂ was recorded during each condition of mechanical ventilation by a patient monitor (IntelliVue MP70®, Philips Medical Systems, Best, Netherlands).

Ventilator parameters

For all simulations, the manikin, a man with a height of 170 cm, was intubated with a 7.5 mm intubation tube (Portex®, Smith Medical, San Francisco, CA). The ventilator was set in assist-control ventilation (Evita V300®, Dräger, Lübeck, Germany). Respiratory rate (RR) was set at 25 cpm, inspiratory time (Ti) at 1 second, and the squared flow at 60 L/min.

Tidal volume

To evaluate the optimal tidal volume (TV), we compared ultra-low, low or high TV of 3, 4, 5, 6, 7, and 8 mL/kg of predicted body weight (PBW). During all these simulations, PEEP was kept constant at 4 cmH₂O.

Positive end-expiratory pressure

To evaluate the optimal positive end-expiratory pressure (PEEP), we compared low and high PEEP levels of 0, 4, 5, 6, 7, and 8 cmH₂O. During all these simulations, TV was kept constant at 6 mL/kg PBW).

Experimental protocol

The experimental protocol included eleven conditions (TV 3 ml/kg - PEEP 4 cmH₂O, TV 4 ml/kg - PEEP 4 cmH₂O, TV 5 ml/kg - PEEP 4 cmH₂O, TV 6 ml/kg - PEEP 4 cmH₂O, TV 7 ml/kg - PEEP 4 cmH₂O, TV 8 ml/kg - PEEP 4 cmH₂O, TV 6 ml/kg - PEEP 0 cmH₂O, TV 6 ml/kg - PEEP 5 cmH₂O, TV 6 ml/kg - PEEP 6 cmH₂O, TV 6 ml/kg - PEEP 7 cmH₂O, TV 6 ml/kg - PEEP 8 cmH₂O). Very severe AE-ILD (i.e. a compliance of 27.5 ml/cmH₂O) was simulated in Ct1 and in Ct2. Additional ventilatory conditions (variable RR and Ti settings) are presented in the online supplements.

Physiological data were recorded and averaged over at least 15 breathing cycles after stabilization during five breathing cycles, in global lung, Ct1 and Ct2:

- from the ventilator: expired TV (V_{Te}), plateau pressure (P_{Plat}), total PEEP (PEEP_{tot}), driving pressure (ΔP , $\Delta P = P_{Plat} - PEEP_{tot}$) (18), dynamic compliance, mechanical power (MP),

$$MP = 0.098 \cdot RR \cdot (V_{Te}^{2 \cdot (1/2 \cdot E_{rs} + RR \cdot (1 + I/E)) / (60 \cdot I/E)} \cdot R_{aw}) + V_{Te} \cdot PEEP_{tot},$$

elastance of the respiratory system

$$(E_{rs}), E_{rs} = (P_{Plat} + PEEP_{tot}) / V_{Te},$$

I/E: inspiratory time/expiratory time, Raw: airway resistance (19), and ET_{CO₂}.

- from the lung simulator: TV, volume due to the PEEP applied (V_{PEEP}), end-expiratory lung volume (EELV=(TV+V_{PEEP})/strain, end-inspiratory transpulmonary pressure (TP

end-inspi), end-expiratory transpulmonary pressure ($TP_{\text{end-expi}}$), driving transpulmonary pressure (ΔP_{tp}), difference between alveolar and muscular pressure at the end of inspiration and expiration (20), $PEEP_{\text{tot}}$, alveolar strain ($\text{strain}_{\text{alv}}$), $=\Delta P_{\text{TP}}/k$ (21), with k being the lung specific elastance of our model, as previously described ($k=23.5$ cmH₂O) (14), and MP.

Statistical analysis

All analyses were performed using GraphPad PRISM 8.4.2 (GraphPad Software, San Diego, CA). Normality of the distribution was evaluated with the Shapiro–Wilk test. Data were reported as means and standard deviations for continuous normally distributed variables. Different conditions were compared using an ANOVA test for repeated measures; correction for multiple testing was performed using the Tukey method. Pearson correlation analysis was used to assess correlation between dynamic compliance, driving pressure, plateau pressure and $TP_{\text{end-inspi}}$ in various ventilatory conditions. Statistical significance was reached when p value was less than 0.05.

Results

TV titration

During TV titration (Figure 2), we observed an increase of total PEEP with a TV of more than 5 ml/kg PBW. Dynamic compliance decreased with a TV of more than 6 ml/kg PBW. Plateau pressure increased at the same time and exceeded the 30 cmH₂O threshold at a TV of 8 ml/kg PBW. Driving pressure and mechanical power increased at the same time and exceeded the respective thresholds of 14 cmH₂O and 17 J/min

at a TV of 7 ml/kg PBW. ETCO₂ decreased at the same time until reaching normal values at a TV of more than 6 ml/kg PBW.

Regional analysis showed that TV was mainly distributed in Ct2 and increased linearly at the same time in global lung, Ct1 and Ct2. V_{PEEP} was mainly distributed in Ct2 and increased linearly at the same time in global lung, Ct1 and Ct2. EELV was mainly distributed in Ct2 and decreased at the same time in global lung, Ct1 and Ct2. Alveolar strain increased exponentially at a TV of more than 6 ml/kg PBW, almost 10-fold between a TV of 3 and 8 ml/kg PBW (from 0.25 ml to 2.0 ml). TP_{end-expir} and TP_{end-inspir} increased at the same time and TP_{end-inspir} exceeded the threshold of 20 cmH₂O at a TV of 7 mL/kg PBW. ΔP_{TP} increased at the same time in particular from a TV of 6 mL/Kg PBW.

PEEP titration

During PEEP titration (Figure 3), we observed a decrease of V_{Te} with a PEEP of more than 4 cmH₂O. Dynamic compliance decreased for PEEP levels of more than 4 cmH₂O. Plateau pressure increased at the same time and exceeded the threshold of 30 cmH₂O at a PEEP of 7 cmH₂O. Driving pressure and mechanical power increased linearly at the same time and exceeded the respective thresholds of 14 cmH₂O and 17 J/min at a PEEP of 5 and of 7 cmH₂O respectively. ETCO₂ decreased for the higher levels of PEEP but not in a clinically significant way.

Regional analysis showed that TV was mainly distributed in C2 and decreased at a PEEP of more than 5 cmH₂O in global lung, Ct1 and Ct2. V_{PEEP} was mainly distributed in Ct2 and increased linearly at the same time in global lung, Ct1 and Ct2. EELV was mainly distributed in Ct2 and increased at a PEEP between 0 and 4 cmH₂O and then decreased at PEEP of more than 4 cmH₂O increased in global lung, Ct1 and

Ct2. Alveolar strain was similar at a PEEP of 0 cmH₂O and a PEEP of 4 cmH₂O and then increased exponentially at the same time as PEEP increased. Alveolar strain increased 3-fold between a PEEP of 0 cmH₂O and a PEEP of 8 cmH₂O (from 0.57 ml to 1.69 ml). TP_{end-expir} and TP_{end-inspi} increased at the same time as PEEP increased and TP_{end-inspi} exceeded the threshold of 20 cmH₂O at a PEEP of more than 5 cmH₂O. ΔP_{TP} increased at the same time in particular from a PEEP of more than 5 cmH₂O.

Different respiratory rates and inspiratory times are presented in the online supplements (Figure E1 and E2).

Dynamic compliance correlations

In all simulations, we observed a correlation between the dynamic compliance and the plateau pressure (P_{Plat}) ($r=-0.7981$; 95%CI [-0.9213;0.5290], $p<0.001$), the driving pressure (ΔP) ($r=-0.8326$; 95%CI [-0.9355; 0.5992], $p<0.001$) and TP_{end-inspi} ($r=-0.9662$; 95%CI [-0.9872; -0.9124], $p<0.0001$). Dynamic compliance was significantly higher when P_{Plat} was lower than 30 cmH₂O ($p=0.002$), when ΔP was lower than 14 cmH₂O ($p<0.0001$), and when TP_{end-inspi} was lower than 20 cmH₂O ($p<0.0001$).

Discussion

In this study, we analyzed the effects of different ventilator settings during IMV on the risk of VILI in an original lung ventilation model of AE-ILD using a two-compartment mechanical lung simulator. We tested different TV, PEEP, respiratory rate and inspiratory time. Our results suggest an association between higher PEEP and TV and VILI because of alveolar overdistension. We also found that the usual thresholds of

plateau pressure, driving pressure and $TP_{\text{end-inspi}}$, based on ARDS literature, could be relevant to evaluate the risk of VILI in our model of AE-ILD.

The ventilatory behavior of our model was consistent with the characteristics of patients with AE-ILD. Lung compliance was 27.5 ml/cmH₂O and consistent therefore with the compliance of patients with AE-ILD requiring IMV (22-23). The airway resistance of our model was 14.10 ± 0.4 cmH₂O/L/s resulting from the resistance of the endotracheal tube and the different resistances of the model (trachea, compartment 1 and compartment 2), as previously described in the literature (22). During passive ventilation at a PEEP of 0 cmH₂O and a TV of 6 mL/kg PBW, $TP_{\text{end-expi}}$ was 0.8 ± 0.01 cmH₂O whereas Tonelli et al. (23) reported a negative value of -4.3 (-7.6 ; -2.3) cmH₂O. This difference between our model and real patients (23) could be explained by the fact that our model only took into account the lung and not chest wall mechanics (24).

We tested different levels of PEEP. For a constant TV, we observed that a PEEP of more than 4 cmH₂O was associated with a decrease in dynamic compliance, consistent with the literature. Indeed, Fernandez-Perez et al. (25) showed that a “high PEEP strategy” with a PEEP of more than 10 cmH₂O was an independent risk factor of mortality in ILD patients in a context of IMV. Marchioni et al. (12) compared in three patients with AE-ILD a “lung resting strategy” meaning a minimal PEEP value (4 cmH₂O) to maintain a pulsed oxygen saturation of 88-92% with an “open lung approach” *i.e.* a PEEP of 12 cmH₂O) leading to a positive $TP_{\text{end-expi}}$. They showed that an “open lung approach” was associated with an increase in dynamic lung elastance. The same team studied the effect of three PEEP strategies: a PEEP of 0 cmH₂O, a low PEEP of 4 cmH₂O, and PEEP titrated to obtain a positive $TP_{\text{end-expi}}$ *i.e.* 12 cmH₂O (23). No difference in compliance was observed between PEEP 0 and low PEEP, but

compliance significantly decreased with the highest PEEP. Our results suggest that an open lung strategy could be deleterious in AE-ILD. Unlike “baby-lung” ARDS (26), and probably because of its different underlying histological characteristics, the lung in AE-ILD does not benefit from ventilation strategies based on optimizing alveolar recruitment, and low PEEP levels (4 cmH₂O) should be used even if associated with a risk of intra-tidal de-recruitment (negative TP_{end-expi}).

Our results suggest a deleterious effect of higher PEEP, associated with overdistension. Indeed, we observed, from a threshold of 4 cmH₂O of PEEP, that at the same time as V_{PEEP} increased, end-expiratory lung volume decreased, suggesting that the available volume for ventilation was reduced because some alveoli were hyperinflated and no longer ventilated. This result is supported by data on mechanical power and TP_{end-inspi}. Indeed, a PEEP of 4 cmH₂O resulted in a TP_{end-inspi} of less than 20 cmH₂O, and a mechanical power of less than 17 J/min, associated with the prevention of overdistension (24) and better prognosis (27). PEEP levels of more than 4 cmH₂O were associated with an exponential increase of alveolar strain leading, for a PEEP of 8 cmH₂O, to an alveolar strain three times higher than the baseline strain at a PEEP of 0 cmH₂O. In the same way, a PEEP level of more than 4 cmH₂O resulted in a driving pressure of more than 14 cmH₂O, i.e. a potential risk factor of mortality in ARDS patients (18). In the light of our results and available literature data (12-23-25), we hypothesize that a PEEP of 4 cmH₂O could be the best compromise between collapse and overdistension in patients ventilated for AE-ILD.

We tested different TV from 3 to 8 ml/Kg PBW. To the best of our knowledge, no study has compared different TV during mechanical ventilation in patients with AE-ILD. Nevertheless, since the era of protective ventilation based on TV at 6 ml/kg PBW (11), a reduction in mortality in these patients has been observed (8). Our results

suggest a deleterious effect of a TV of more than 6 ml/kg PBW in AE-ILD: a decrease of dynamic compliance, a driving pressure of more than 14 cmH₂O, a mechanical power of more than 17 J/min, associated with overdistension (24;27). Indeed, we observed a decrease of EELV while TV increased, showing the decrease of lung volume available for ventilation. At the same time, alveolar strain increased reaching a critical value of 2 ± 0.01 ml for a TV of 8 ml/Kg PBW, corresponding to an end-inspiration lung volume 3 times higher than functional respiratory capacity *i.e.* total lung capacity (28) and associated with an increase of alveolar edema in animal models (29-30). We also tested ultra-low TV (3, 4, 5 ml/kg PBW). As expected, ultra-protective ventilation allowed a reduction of overdistension risk factors (alveolar strain, $TP_{\text{end-inspi}}$, mechanical power and driving pressure) without increasing alveolar collapse (no clinically significant difference of $TP_{\text{end-expi}}$) but with a major increase of end-tidal CO₂. Based on our results and in the absence of data demonstrating the benefit of lowering driving pressure, mechanical power or alveolar strain, we suggest setting TV at 6 ml/kg PBW.

In our model, we also simulated different respiratory rates or inspiratory times with a TV of 6 ml/kg PBW and a PEEP of 4 cmH₂O. a respiratory rate of more than 25 cpm presented a potential risk for VILI and, on the contrary, inspiratory time was not associated with a deleterious effect

These data provide relevant insights into the optimal IMV strategy for patients with AE-ILD. Although our model did not simulate the course of oxygenation as a result of our ventilatory settings, we assessed, however, the potential effect on capnia by measuring ETCO₂. We found that IMV with ultra-low TV led to a very significant increase in ETCO₂. This could be offset by increasing the RR, but we also showed that such an increase could be deleterious. This was recently demonstrated in ARDS

(31), but not yet in AE-ILD. One solution to provide protective lung ventilation in AE-ILD while securing satisfactory gas exchanges would be to combine IMV with extracorporeal CO₂ removal and/or oxygenation. Such a strategy has been studied in ARDS, but with no convincing results in terms of short- or long-term mortality (32-33). Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) use in patients with ILD with ARF was reported by Trudzinski et al (34): ECMO appeared to be relevant as a bridge to transplantation both in patients under mechanical ventilation or high flow oxygen therapy but disappointing in bridge to recovery. ECMO was used in patients who were previously mechanically ventilated with hypoxemic ventilatory failure and severe respiratory acidosis in high or very high ventilator settings with a plateau pressure between 35 and 55 cmH₂O. This raises the question of when to initiate ECMO and what parameters are relevant for monitoring VILI in these patients.

We showed that when plateau pressure was more than 30 cmH₂O, driving pressure was more than 14 cmH₂O and TP_{end-inspi} was more than 20 cmH₂O, dynamic compliance was significantly lower suggesting that these threshold values which have been validated in ARDS could also be relevant in AE-ILD. Nevertheless, in the scenario where TV was 6 mL/kg PBW and PEEP 5 or 6 cmH₂O, as plateau pressure was lower than 30 cmH₂O, driving pressure and TP_{end-inspi} were higher than 14 cmH₂O and 20 cmH₂O respectively, and dynamic compliance was found already significantly lower. Plateau pressure must therefore be interpreted with caution and parameters such as driving pressure or TP_{end-inspi} could be more relevant for detecting a risk of early VILI in AE-ILD.

Our model of IMV in AE-ILD has some limitations. We did not model oxygenation nor heart/lung interaction. To model AE-ILD, we chose to combine a decrease of compliance and an increase of respiratory drive (15) but we were not able

to simulate the underlying lung inflammation. Consequently, our simulations model mechanical ventilation both in AE-ILD and severe chronic ILD. Nevertheless, IMV, even without prior alveolar injury, can cause VILI (35) and is a well-known risk factor for AE-ILD (36-37). Our results could be applied, therefore, in a context of IMV, whatever the indication.

Conclusion

In this study, we developed an original lung model of IMV in AE-ILD which evaluated, breathing cycle to breathing cycle, the effects of ventilator settings on the risk of VILI. In this model, we highlight the potential deleterious effects of using high PEEP, TV and respiratory rate and, therefore, we suggest using the following settings as protective lung ventilation in AE-ILD: a TV of 6 mL/kg PBW, a PEEP of 4 cmH₂O and a respiratory rate of 25 cpm. We point out the limitations of plateau pressure in assessing the risk of VILI and the relevance of driving pressure and $TP_{\text{end-inspi}}$ in these patients, assuming their threshold values could be confirmed in clinical studies including AE-ILD.

List of abbreviations

AEILD: acute exacerbation of interstitial lung diseases

ARDS: acute respiratory distress syndrome

ARF: acute respiratory failure

ASL: active servo lung

C_{glob} : global lung compliance

C_t : compartment

C_{tot} : total compartment ($C_{t1}+C_{t2}$)

C_{t1} : compartment 1

C_{t2} : compartment 2

ΔP : driving pressure

ΔP_{TP} : driving transpulmonary pressure

EELV: end-expiratory lung volume

ETCO₂: end tidal carbone dioxide

I/E: inspiratory on expiratory time ratio

ILD: interstitial lung disease

IMV: invasive mechanical ventilation

K: lung specific elastance

MP: mechanical power

PBW: predictive body weight

PEEP: positive end-expiratory pressure

P_{Plat} : plateau pressure

Raw: airway resistance

Rtot: total lung airway resistance

Rtrach: tracheal airway resistance

R1: compartment 1 airway resistance

R2: compartment 2 airway resistance

RR: respiratory rate

Strain_{alv}: alveolar strain

Ti: inspiratory time

TV: tidal volume

V_{PEEP}: volume due to the PEEP applied

VTe: expired tidal volume

VILI: ventilator induced lung injury

References

- (1) Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 ;183:431-440.
- (2) Mooney JJ, Elicker BM, Urbania TH, Agarwal MR, Ryerson CJ, Nguyen MLT, et al. Radiographic fibrosis score predicts survival in hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2013 ;144:586-592.
- (3) Moua T, Westerly BD, Dulohery MM, Daniels CE, Ryu JH, Lim KG. Patients with fibrotic interstitial lung disease hospitalized for acute respiratory worsening: a large cohort analysis. *Chest.* 2016 ;149:1205-1214.
- (4) Kim DS, Park JH, Park BK, Lee JS, Nicholson AG, Colby T. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J.* 2006 ;27:143-50.
- (5) Cardinal-Fernández P, Bajwa EK, Dominguez-Calvo A, Menéndez JM, Papazian L, Thompson BT. The Presence of Diffuse Alveolar Damage on Open Lung Biopsy Is Associated With Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest.* 2016 ;149:1155-64.
- (6) Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, Bernard G, Bersten AD, Brochard LJ, et al. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024 1;209:37-47.
- (7) Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 ;194:265-275.

- (8) Rush B, Wiskar K, Berger L, Griesdale D. The use of mechanical ventilation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the United States: A nationwide retrospective cohort analysis. *Respir Med.* 2016 ;111:72-6.
- (9) Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. *Eur Respir J Suppl.* 2003 ;42:2s-9s.
- (10) 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.* 1998 5;338:347-54.
- (11) Acute Respiratory Distress Syndrome Network; Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000 4;342:1301-8.
- (12) Marchioni A, Tonelli R, Rossi G, Spagnolo P, Luppi F, Cerri S, et al. Ventilatory support and mechanical properties of the fibrotic lung acting as a "squishy ball". *Ann Intensive Care.* 2020 4;10:13.
- (13) Lutz D, Gazdhar A, Lopez-Rodriguez E, Ruppert C, Mahavadi P, Günther A, et al. Alveolar derecruitment and collapse induration as crucial mechanisms in lung injury and fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2015;52:232-43.
- (14) Artaud-Macari E, Fresnel E, Kerfourn A, Roussel C, Debaumont D, Melone MA, et al. Modeling ventilation of control and patients with interstitial lung diseases at rest and exercise: a bench study. *European Respiratory Journal* 2023, 62 PA1214; DOI: 10.1183/13993003.congress-2023.PA1214
- (15) Artaud-Macari E, Fresnel E, Melone MA, Roger PA, Morisse-Pradier H, Salaün M, et al. Patient self-inflicted lung injury in acute exacerbation of interstitial lung

disease: a bench study. *European Respiratory Journal* 2023, 62 PA1219; DOI: 10.1183/13993003.congress-2023.PA1219

(16) Patout M, Fresnel E, Lujan M, Rabec C, Carlucci A, Razakamanantsoa L, et al. Recommended Approaches to Minimize Aerosol Dispersion of SARS-CoV-2 During Noninvasive Ventilatory Support Can Cause Ventilator Performance Deterioration. *Chest* 2021; 160: 175–186.

(17) Rabec C, Fresnel E, Rétory Y, Zhu K, Joly K, Kerfourn A, et al. Addition of bacterial filter alters positive airway pressure and non-invasive ventilation performances. *Eur. Respir. J.* 2022; 59: 2102636.

(18) Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2015 Feb 19;372(8):747-55. doi: 10.1056/NEJMsa1410639. PMID: 25693014.

(19) Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringer P, Herrmann P, Moerer O, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med.* 2016;42(:1567-1575.

(20) Mauri T, Turrini C, Eronia N, Grasselli G, Volta CA, Bellani G, et al. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 1;195:1207-1215.

(21) Blankman P, Hasan D, Bikker IG, Gommers D. Lung stress and strain calculations in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016 ;60:69-78.

(22) Nava S, Rubini F. Lung and chest wall mechanics in ventilated patients with end stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax.* 1999;54:390-5.

(23) Tonelli R, Grasso S, Cortegiani A, Ball L, Castaniere I, Tabbì L, et al. Physiological effects of lung-protective ventilation in patients with lung fibrosis and usual interstitial

pneumonia pattern versus primary ARDS: a matched-control study. *Crit Care*. 2023 18;27:398.

(24) Grieco DL, Chen L, Brochard L. Transpulmonary pressure: importance and limits. *Ann Transl Med*. 2017 ;5:285.

(25) Fernández-Pérez ER, Yilmaz M, Jenad H, Daniels CE, Ryu JH, Hubmayr RD, et al. Ventilator settings and outcome of respiratory failure in chronic interstitial lung disease. *Chest*. 2008 ;133:1113-9.

(26) Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med*. 2005;31:776-84.

(27) Serpa Neto A, Deliberato RO, Johnson AEW, Bos LD, Amorim P, Pereira SM, et al; PROVE Network Investigators. Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: an analysis of patients in two observational cohorts. *Intensive Care Med*. 2018;44:1914-1922.

(28) Gattinoni L, Carlesso E, Caironi P. Stress and strain within the lung. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18:42-7.

(29) Caironi P, Langer T, Carlesso E, Protti A, Gattinoni L. Time to generate ventilator-induced lung injury among mammals with healthy lungs: a unifying hypothesis. *Intensive Care Med*. 2011;37:1913-20.

(30) Protti A, Cressoni M, Santini A, Langer T, Mietto C, Febres D, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation: any safe threshold? *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 15;183:1354-62.

(31) Richard JC, Terzi N, Yonis H, Chorfa F, Wallet F, Dupuis C, et al; VT4COVID collaborators. Ultra-low tidal volume ventilation for COVID-19-related ARDS in France (VT4COVID): a multicentre, open-label, parallel-group, randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2023;11:991-1002.

- (32) McNamee JJ, Gillies MA, Barrett NA, Perkins GD, Tunnicliffe W, Young D, et al; REST Investigators. Effect of Lower Tidal Volume Ventilation Facilitated by Extracorporeal Carbon Dioxide Removal vs Standard Care Ventilation on 90-Day Mortality in Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: The REST Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 21;326:1013-1023
- (33) Boyle AJ, McDowell C, Agus A, Logan D, Stewart JD, Jackson C, et al. Acute hypoxaemic respiratory failure after treatment with lower tidal volume ventilation facilitated by extracorporeal carbon dioxide removal: long-term outcomes from the REST randomised trial. *Thorax*. 2023;78:767-774.
- (34) Trudzinski FC, Kaestner F, Schäfers HJ, Fähndrich S, Seiler F, Böhmer P, et al. Outcome of Patients with Interstitial Lung Disease Treated with Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 1;193:527-33.
- (35) Gong MN, Thompson BT. Acute respiratory distress syndrome: shifting the emphasis from treatment to prevention. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22:21-37.
- (36) Bando M, Ohno S, Hosono T, Yanase K, Sato Y, Sohara Y, et al. Risk of Acute Exacerbation After Video-assisted Thoracoscopic Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2009;16:229-35.
- (37) Ghatol A, Ruhl AP, Danoff SK. Exacerbations in idiopathic pulmonary fibrosis triggered by pulmonary and nonpulmonary surgery: a case series and comprehensive review of the literature. *Lung*. 2012;190:373-80.

Figure 1

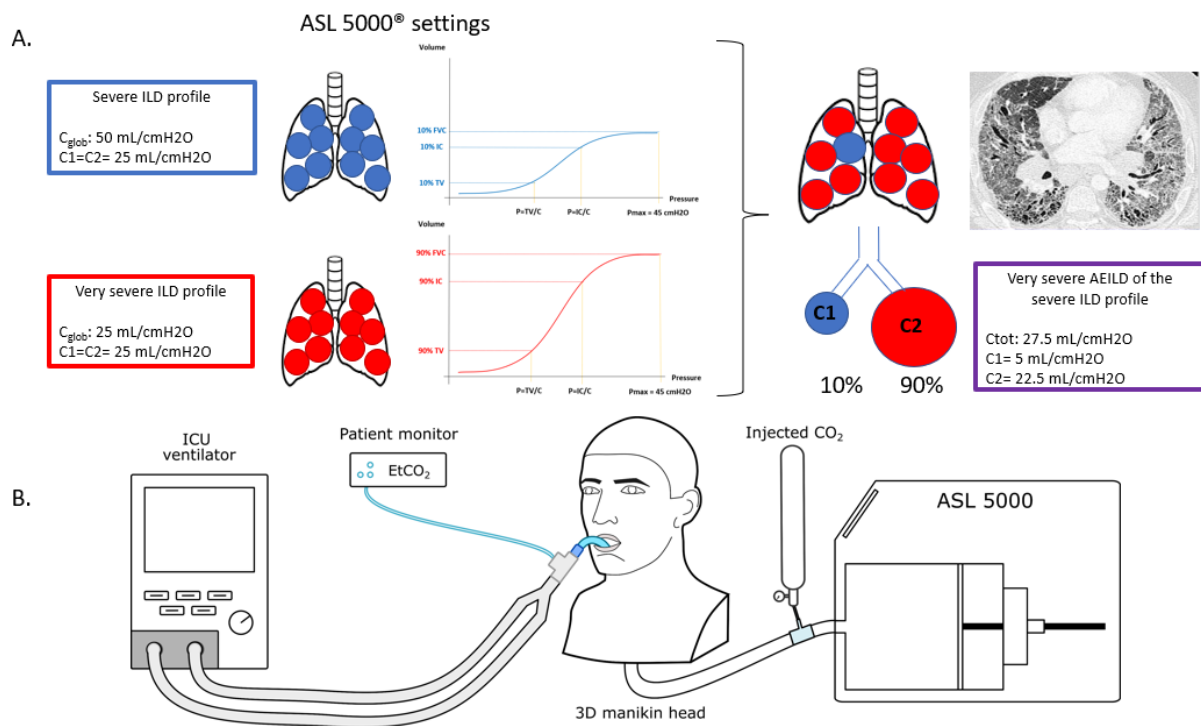


Figure 1: Experimental test bench.

A. Lung model of AE-ILD ventilation: from physiological data from patients, we modeled the ventilation of severe (in blue) and very severe (in red) ILD profiles by setting nonlinear pressure volume curves on a lung simulator. Then we simulated inhomogenous lung ventilation during AE-ILD in the severe ILD profile a 90% proportion of altered alveoli (in red) and a 10% proportion of baseline alveoli (in blue) (15).

B. Set-up of the test bench.

C_{glob} : compliance in global lung, $C1$: compliance in compartment 1, $C2$: compliance in compartment 2, ILD: interstitial lung disease, AE-ILD: acute exacerbation of interstitial lung disease, FVC: forced vital capacity, IC: inspiratory capacity, TV: tidal volume, P: pressure, ICU: intensive care unit, EtCO₂: end-tidal carbon dioxide, CO₂ carbon dioxide

Figure 2

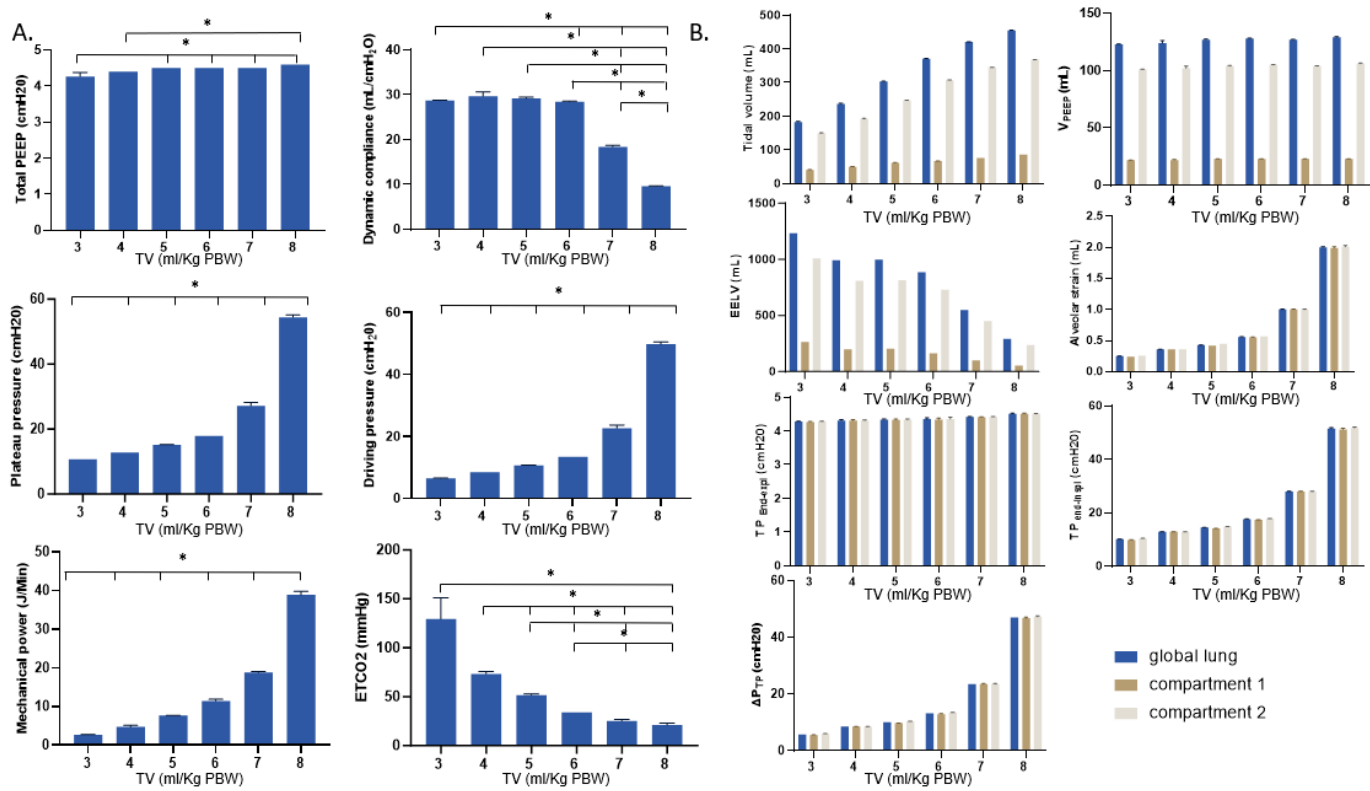


Figure 2: Comparison of physiological parameters during TV titration

A. Parameters of the ventilator. Data are presented as means and standard deviations, *p<0.001.

B. Parameters of the lung simulator. Data are presented as mean and standard deviations. All the differences were statistically significant (p<0.001).

PEEP: positive end-expiratory pressure, ETCO₂: end tidal CO₂, TV: tidal volume, V_{PEEP}: volume due to the PEEP applied, EELV: end-expiratory lung volume, TP_{end-expi}: end-expiratory transpulmonary pressure, TP_{end-inspi}: end-inspiratory transpulmonary pressure, ΔP_{TP}: driving transpulmonary pressure

Figure 3

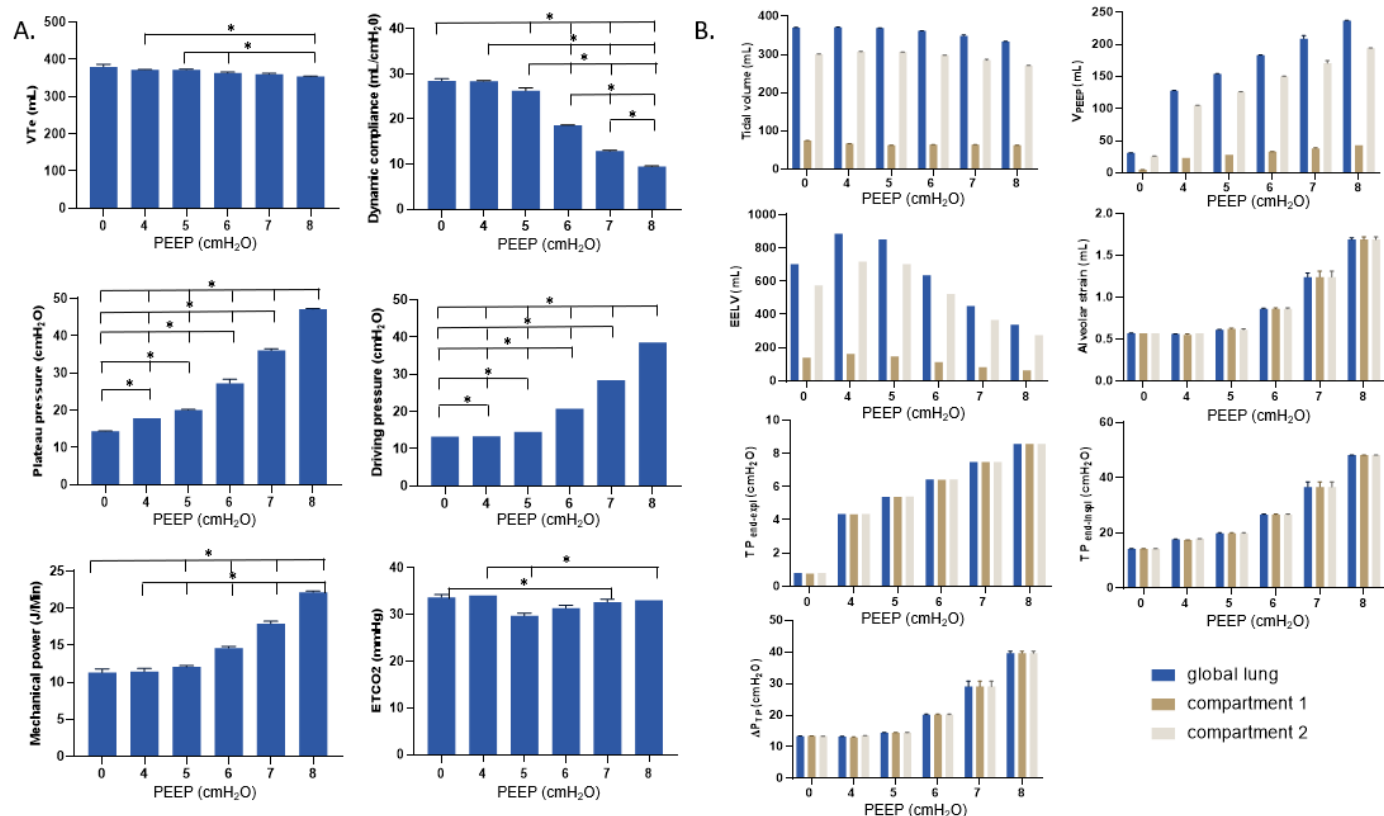


Figure 3: Comparison of physiological parameters during PEEP titration.

A. Parameters of the ventilator, data are presented as mean and standard deviations, *: $p < 0.001$.

B. Parameters of the lung simulator, data are presented as means and standard deviations. All the differences were statistically significant ($p < 0.001$).

VTe: expired tidal volume, ETCO₂: end tidal CO₂, TV: tidal volume, V_{PEEP}: volume due to the PEEP applied, EELV: end-expiratory lung volume, TP_{end-expi}: end-expiratory transpulmonary pressure, TP_{end-inspi}: end-inspiratory transpulmonary pressure, ΔP_{TP}: driving transpulmonary pressure

Figure 4

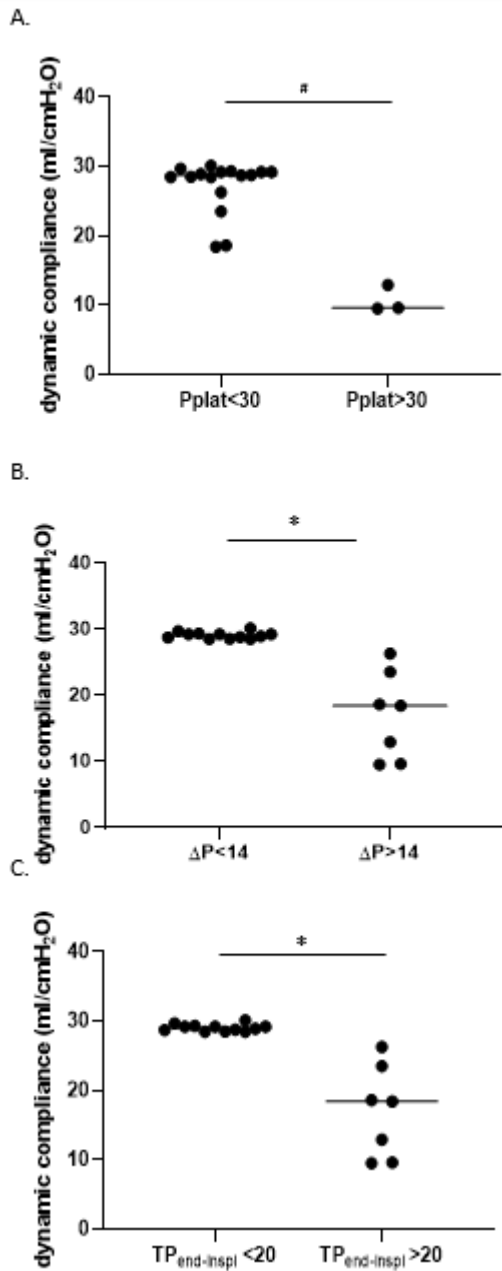


Figure 4: Comparison of dynamic compliance, all ventilation conditions included, according to: A. Plateau pressure threshold of 30 cmH₂O, p=0.002, B. Driving pressure threshold of 14 cmH₂O, p=0.0001, C. End-inspiratory transpulmonary pressure threshold of 20 cmH₂O, p<0.0001. P_{Plat}: plateau pressure, ΔP: driving pressure, TP_{end-inspi}: end-inspiratory transpulmonary pressure

Online supplement

Impact of mechanical ventilation in acute exacerbation of interstitial lung disease: a bench study

Methods

Ventilator parameters

Respiratory rate

To evaluate the optimal respiratory rate (RR), we compared five settings of RR: 15, 20, 25, 30, and 35 cpm. During all these simulations, TV and PEEP were kept constant (6 ml/Kg PBW and 4 cmH₂O respectively). Inspiratory time (Ti) was 1 s, except when RR was 35 cpm, Ti was 0.9 s. The flow was 60 L/min.

Inspiratory time

To evaluate the optimal inspiratory time (Ti) strategy, we compared four settings of Ti: 0.6, 0.8, 1, and 1.2 s. During all these simulations, TV and PEEP were kept constant (6 ml/Kg PBW and 4 cmH₂O respectively). RR was 25 cpm. The flow was 60 L/min.

Results

RR titration

The results of IMV in AE-ILD during RR titration are shown in figure E1.

PEEP_{tot} increased at the same time as RR increased and exceeded 5 cmH₂O when RR was higher than 30 cpm. Dynamic compliance decreased at the same time in particular for a RR of 35 cpm. Plateau pressure increased gradually at the same time without reaching the threshold of 30 cmH₂O. Driving pressure and mechanical

power increased gradually at the same time and exceeded the respective threshold values of 14 cmH₂O and 17 J/min at a RR of 25 cpm and 35 cpm respectively. ETCO₂ decreased at the same time until reaching normal values for a RR of more than 25 cpm.

Regional analysis showed that TV was mainly distributed in Ct2 and increased at the same time in global lung, Ct1 and Ct2. V_{PEEP} was mainly distributed in Ct2 and increased exponentially in global lung, Ct1 and Ct2 at the same time. EELV was mainly distributed in C2 and decreased when RR was more than 30 cpm in global lung, Ct1 and Ct2. Alveolar strain, TP_{end-expi} and TP_{end-inspi} increased at the same time. and TP_{end-inspi} exceeded the threshold of 20 cmH₂O for a RR more than 30 cpm. ΔP_{tp} increased at the same time in particular from a RR of 30 cpm.

Ti titration

The results of IMV in AE-ILD during Ti titration are shown in figure E2.

PEEP_{tot} increased at the same time as Ti increased but never exceeded 5 cmH₂O. Dynamic compliance decreased at the same time. Plateau pressure increased at the same time without reaching the threshold value of 30 cmH₂O. Driving pressure slightly increased at the same time without reaching the threshold value of 14 cmH₂O. Mechanical power decreased linearly at the same time but never exceeded the threshold value of 17 J/min. ETCO₂ decreased at the same time but remained in normal ranges for all the values of Ti tested.

Regional analysis showed that TV was mainly distributed in Ct2 and remained stable while Ti increased in global lung, Ct1 and Ct2. V_{PEEP} was mainly distributed in Ct2 and increased in global lung, Ct1 and Ct2 at the same time. EELV was mainly

distributed in Ct2 and decreased at the same time in global lung, Ct1 and Ct2. Alveolar strain increased at the same time and reached a plateau between 1 and 1.2 s. $TP_{\text{end-expir}}$ and $TP_{\text{end-inspir}}$ increased at the same time but $TP_{\text{end-inspir}}$ did not exceed the threshold of 20 cmH₂O and reached a plateau between 1 and 1.2 s. ΔP_{tp} increased at the same time and reached a plateau between 1 and 1.2 s.

Figure E1

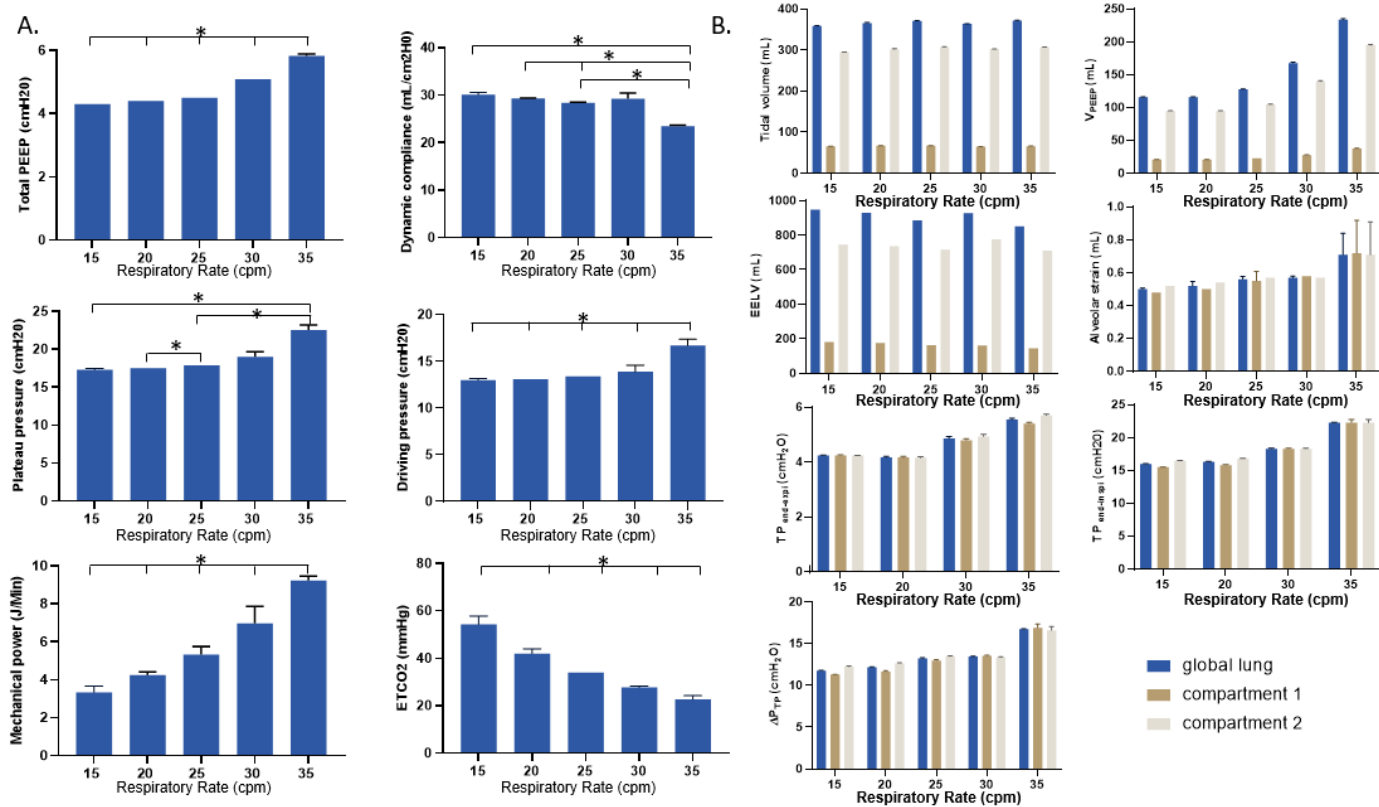


Figure E1: Comparison of physiological parameters during RR titration.

A. Parameters of the ventilator. Data are presented as means and standard deviations. *p<0.001.

B. Parameters of the lung simulator. Data are presented as means and standard deviations. All the differences were statistically significant (p<0.001).

PEEP: positive end-expiratory pressure, ETCO₂: end tidal CO₂, TV: tidal volume, VPEEP: volume due to the PEEP applied, EELV: end-expiratory lung volume, TP_{end-exp}: end-expiratory transpulmonary pressure, TP_{end-inspi}: end-inspiratory transpulmonary pressure, ΔP_{TP}: driving transpulmonary pressure

Figure E2

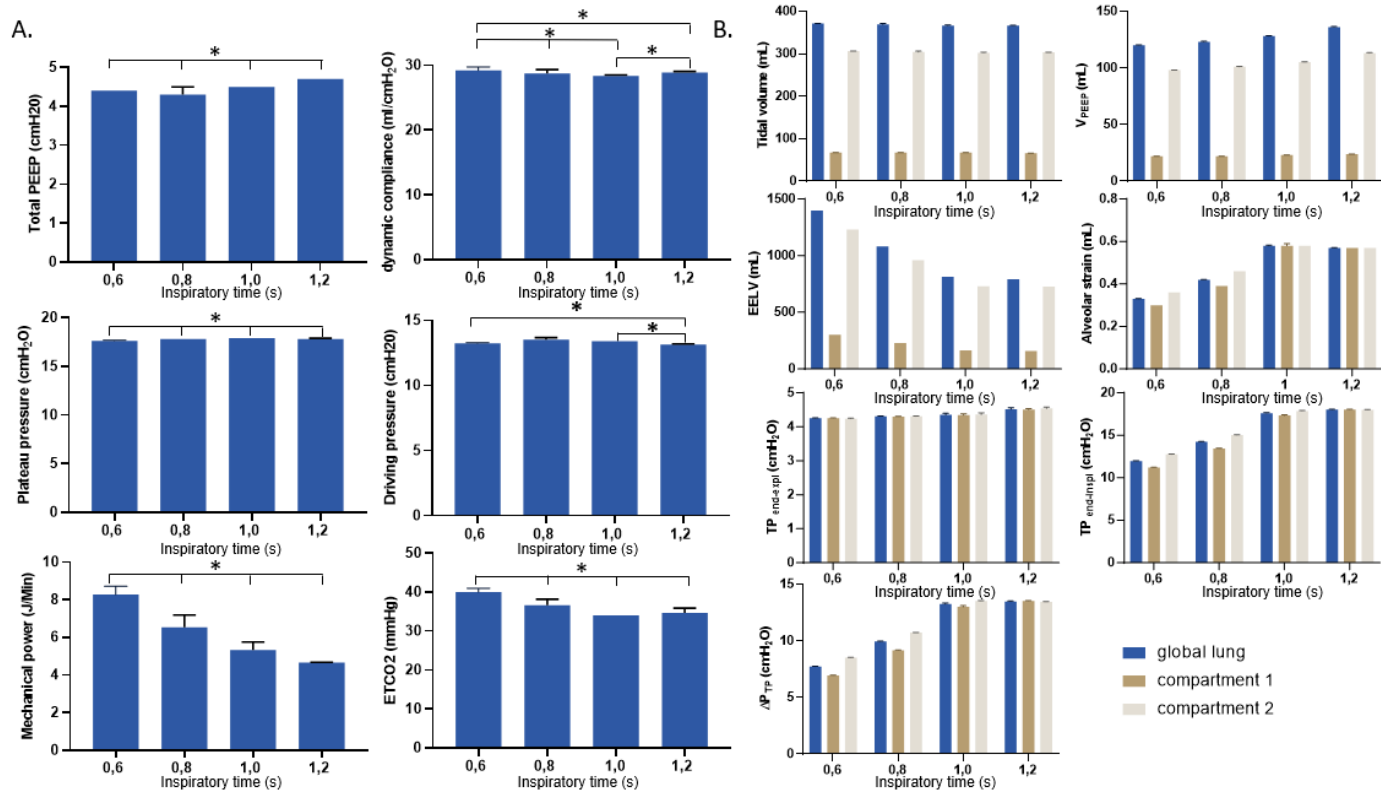


Figure E2: Comparison of physiological parameters during Ti titration. A. Parameters of the ventilator. Data are presented as mean and standard deviations, * $p < 0.001$. **B.** Parameters of the lung simulator. Data are presented as means and standard deviations. All the differences were statistically significant ($p < 0.001$). PEEP: positive end-expiratory pressure, ETCO₂: end tidal CO₂, TV: tidal volume, V_{PEEP}: volume due to the PEEP applied, EELV: end-expiratory lung volume, TP_{end-expi}: end-expiratory transpulmonary pressure, TP_{end-inspi}: end-inspiratory transpulmonary pressure, ΔP_{TP} : driving transpulmonary pressure

PARTIE II : ETUDE DE L'IMPACT DES ARNI AU COURS DES EA-PID

Impact des assistances respiratoires non invasives au cours des exacerbations aiguës des pneumopathies interstitielles diffuses : étude physiologique sur poumon artificiel

Thebaud C¹, Fresnel E², Arrouch S², Roger PA¹, Cuvelier A^{1,3}, Girault C^{3,4}, Artaud-Macari E^{1,3}

Soumis au CPLF 2025

Détails des auteurs

¹ CHU Rouen, Département de pneumologie, oncologie thoracique et soins intensifs respiratoires, Rouen, France

² Kernel Biomedical, Rouen, France

³ Université Normandie Rouen, UR3830 GRHVN, Institut pour la recherche et l'innovation en biomédecine (IRIB), Rouen, France

⁴ CHU Rouen, Service de médecine intensive et réanimation, Rouen, France

Introduction : L'exacerbation aiguë (EA) est une complication grave des pneumopathies interstitielles diffuses (PID), avec une mortalité élevée. L'objectif de ce travail était de modéliser l'impact des assistances respiratoires non invasives (ARNI) au cours des EA-PID, en fonction de la sévérité de la détresse respiratoire aiguë (DRA) et d'évaluer les risques de *patient self inflicted lung injury* (P-SILI).

Méthodes : Nous avons réalisé une étude sur un poumon mécanique informatisé représentant les caractéristiques physiologiques d'une EA-PID au cours d'une PID sévère. Le modèle était divisé en 2 compartiments de compliance différente avec une compliance globale de 27,5 ml/cmH₂O. Nous avons étudié l'impact du masque à haute concentration (MHC), de la *continuous positive airway pressure* (CPAP), de la ventilation non invasive (VNI) et de l'oxygénothérapie haut débit (OHD) en fonction de la sévérité de la DRA (sévère, modérée, légère) et du soulagement plus ou moins complet du travail respiratoire (pression musculaire ou p_{mus} et fréquence respiratoire). Nous avons étudié les variables suivantes : volume courant (VT), volume pulmonaire télé-expiratoire (EELV), volume pulmonaire dû à la pression expiratoire positive (PEP) (V_{PEP}), PEP totale (PEP_{tot}), pression transpulmonaire de fin d'inspiration ($TP_{télé-inspi}$) et d'expiration ($TP_{télé-expi}$), pression transpulmonaire totale (ΔPTP), driving pressure (ΔP),

strain alvéolaire ($\text{strain}_{\text{alv}}$), puissance mécanique (PM), travail respiratoire (WOB) et dioxyde de carbone expiré (ETCO_2).

Résultats : Au cours des DRA sévères, VT, V_{PEP} , PEP_{tot} , $\text{TP}_{\text{télé-expi}}$, $\text{TP}_{\text{télé-inspi}}$, ΔP et ETCO_2 étaient plus élevés sous CPAP et VNI comparés aux autres ARNI, et le WOB était plus faible. Le $\text{strain}_{\text{alv}}$ et la PM dépassaient respectivement les seuils de 1,5 ml et 17 J/min pour toutes les ARNI. Pour les DRA modérées, les tendances des paramètres précédents étaient identiques sous CPAP et VNI, sauf pour le $\text{strain}_{\text{alv}}$ ($< 1,5$ ml pour toutes les ARNI) et la $\text{PM} < 17$ J/min pour la CPAP. Pour les DRA légères, la V_{PEP} , l'EELV, la PEP_{tot} , et la $\text{TP}_{\text{télé-expi}}$ étaient plus élevés sous CPAP et VNI. La PM, la ΔPTP , le $\text{strain}_{\text{alv}}$ étaient plus élevés sous VNI comparé aux autres ARNI. Le WOB et l' ETCO_2 étaient plus faibles sous VNI. En cas de soulagement du travail respiratoire, alors que la PM restait > 17 J/min quelque soit l'ARNI, la VNI diminuait le VT, le WOB, et l' ETCO_2 ne diminuaient pas par rapport au MHC.

Conclusion : Nos résultats montrent que le risque de P-SILI sous ARNI dépend de la gravité de la DRA sous-jacente et du soulagement des efforts respiratoires. L'évaluation de la réponse du patient selon le type d'ARNI apparaît essentielle pour réduire le risque de P-SILI. L' ETCO_2 pourrait être un marqueur pertinent en pratique clinique pour évaluer cette réponse.

Mots clefs : pneumopathie interstitielle diffuse, exacerbation aiguë de pneumopathie interstitielle diffuse, *patient self-inflicted lung injury*, assistance respiratoire non invasive, détresse respiratoire aiguë

METHODES :

Pour réaliser cette deuxième partie, nous avons repris les hypothèses de travail déjà émises précédemment :

- La persistance d'efforts inspiratoires importants malgré l'assistance ventilatoire non-invasive augmente le risque de PSILI au cours de l'EA-PID.
- La définition de critères de réponse à une ARNI est indispensable pour la personnalisation de l'assistance respiratoire au cours des EA-PID.

L'objectif de cette deuxième partie était d'évaluer les conséquences de l'utilisation des ARNI entre elles en fonction de la sévérité de la DRA et du soulagement plus ou moins complet par celle-ci sur le travail respiratoire.

Modèle de poumon artificiel :

Nous avons utilisé le modèle de ventilation spontanée de l'EA-PID sur un poumon mécanique informatisé (ASL 5000®, IngMar Medical, Pittsburgh, PA, USA) précédemment développé, modélisant une EA-PID très sévère se produisant sur un profil de PID sévère chronique sous-jacente (compliance totale $C_{rs} = 27,5 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$) (54,55). L'hétérogénéité pulmonaire était simulée par deux compartiments de compliances différentes. Le compartiment 1 (C_{t1}) correspond à 10% d'alvéoles avec une compliance de base du profil PID sévère ($50 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$), le compartiment 2 (C_{t2}) représente 90% des alvéoles avec une compliance altérée ($25 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$). L'EA-PID a été simulée par l'augmentation de la proportion d'alvéoles pathologiques (90% ici) au dépens de la diminution de la proportion d'alvéoles de compliance basale (10%). Les efforts respiratoires ont été simulés en utilisant le *breathing* pattern du profil PID sévère au pic de l'exercice (54). La résistance totale des voies aériennes respiratoires (R_{tot}) était de $5 \text{ cmH}_2\text{O/L/s}$. La résistance trachéale (R_{trach}) était de $3 \text{ cmH}_2\text{O/L/s}$. Chaque compartiment présentait une résistance identique : $R_1 = 4 \text{ cmH}_2\text{O/L/s}$ pour C_{t1} et $R_2 = 4 \text{ cmH}_2\text{O/L/s}$ pour C_{t2} . On en déduit l'équation $R_{tot} - R_{trach} = R_1 \times R_2 / (R_1 + R_2)$ (54). Grâce à la pression musculaire (P_{mus}), nous avons défini un niveau croissant de détresse respiratoire aiguë (DRA) sous ARNI : légère (P_{mus} inspiratoire à $-10 \text{ cmH}_2\text{O}$,

modérée (P_{mus} inspiratoire à -20 cmH₂O), sévère (P_{mus} inspiratoire à -20 cmH₂O et P_{mus} expiratoire à +10 cmH₂O).

Le modèle de poumon artificiel était relié à un mannequin haute fidélité avec les caractéristiques d'un homme mesurant 1,70 m et pesant 60 kg. Les données du simulateur artificiel ont été traitées par un logiciel d'analyse dédié (Kernel Biomédical, France) (56,57).

Pour évaluer le retentissement de la ventilation sur les échanges gazeux, nous avons connecté entre le mannequin et le simulateur une source de production constante de CO₂ à un débit de 0,3L/min (SFM3000®, Sensirion, Stäfa, Suisse) avec pour objectif de maintenir une constante ETCO₂ ou *end-tidal* CO₂ entre 30 et 35 mmHg . L'ETCO₂ a été mesurée à l'expiration du patient via un capteur de CO₂ expiré situé entre le poumon artificiel et le mannequin pour le MHC, l'OHD. Pour la VNI et la CPAP, le capnographe était placé entre le masque et le circuit de ventilation sur la branche commune du circuit de ventilation (**Figure 1**).

Assistances respiratoires non invasives :

Au moyen d'un ventilateur de réanimation V300 *Drager*®, nous avons sélectionné plusieurs assistances respiratoires non-invasives : VNI, CPAP, et OHD. Le masque à haute concentration (MHC) est utilisé pour l'oxygénothérapie conventionnelle à un débit de 15L/Min. Sous VNI avec masque naso-buccale (Airfit F20 taille M, Resmed®), nous avons testé les paramètres suivants : aide inspiratoire (AI) à 10 cmH₂O et PEP à 5 cmH₂O, temps inspiratoire (Ti) max à 1,2s, fréquence respiratoire (FR) de sécurité à 25 cycles/min (cpm), pente à 200 ms et cyclage à 25% du débit inspiratoire de pointe. Sous OHD, nous avons testé les paramètres suivants : débit à 50L/Min, canules nasales symétriques, bouche ouverte. Sous CPAP, nous avons testé une PEP à 5 cmH₂O avec un masque naso-buccale (Airfit F20 taille M, Resmed®). La FiO₂ était de 21% et l'humidificateur chauffant éteint.

Protocole expérimentale :

Nous avons évalué 5 conditions de détresse respiratoire aiguë (DRA) :

- Condition 1 : DRA sévère : FR à 40 cpm, P_{mus} inspiratoire à -20 cmH₂O et P_{mus} expiratoire à +10 cmH₂O.
- Condition 2 : DRA modérée : FR à 40 cpm, P_{mus} inspiratoire à -20 cmH₂O.
- Condition 3 : DRA légère : FR à 40 cpm, P_{mus} inspiratoire à -10 cmH₂O.
- Condition 4 : DRA plus ou moins soulagée par l'ARNI : FR à 40 cpm et P_{mus} inspiratoire à -20 cmH₂O sous MHC, -15 cmH₂O sous CPAP et OHD et -10 cmH₂O sous VNI)
- Condition 5 : DRA plus ou moins soulagée par l'ARNI : FR à 40 cpm et P_{mus} inspiratoire à -20 cmH₂O sous MHC, FR à 35 cpm et P_{mus} inspiratoire à -15 cmH₂O sous CPAP et OHD et FR à 30 cpm et P_{mus} inspiratoire à -10 cmH₂O sous VNI.

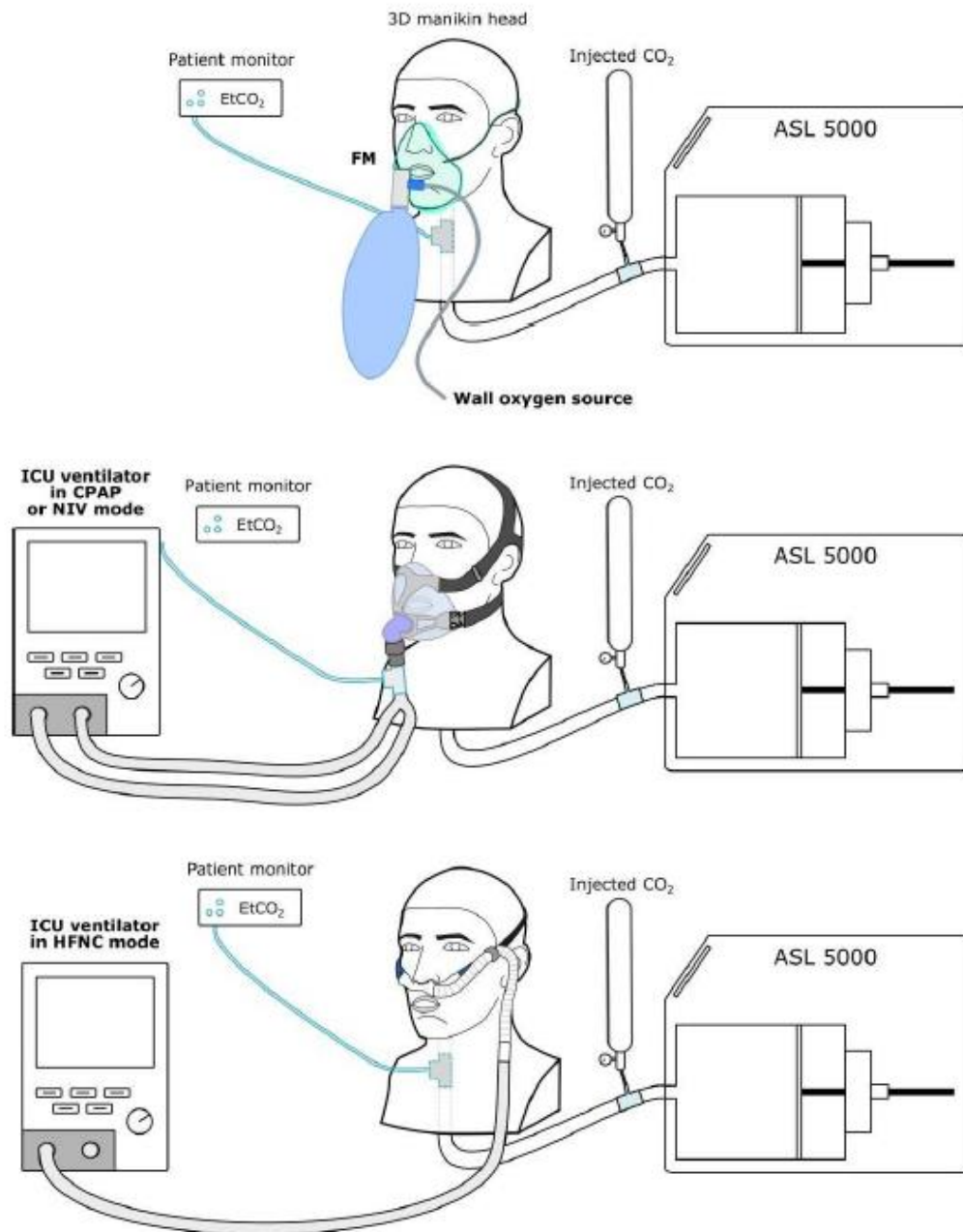


Figure 1 : montage expérimental de l'étude sous MHC, OHD, CPAP, VNI

FM : masque à haute concentration, NIV : ventilation non invasive, CPAP : *continuous positive airway pressure*, HFNC : oxygénothérapie à haut débit, EtCO₂ : *end-tidal* CO₂, ICU : soins intensifs, ASL 5000 : poumon mécanique artificiel

Données recueillies :

Les données physiologiques ont été enregistrées et moyennées sur environ 100 cycles respiratoires après stabilisation pendant cinq cycles respiratoires.

Ont été recueillies les mesures suivantes :

- Sur le recrutement alvéolaire : la variation du volume télé-expiratoire dut à la PEP (V_{PEP}), le volume pulmonaire télé-expiratoire (EELV) correspondant au volume de fin d'expiration, calculé par la formule $EELV = (VT + V_{PEP}) / \text{strain}_{alv}$, la pression transpulmonaire télé-expiratoire ($TP_{télé-expi}$), la PEP totale (PEP_{tot}).
- Sur le risque de surdistension : le volume courant (VT), la pression transpulmonaire télé-inspiratoire ($TP_{télé-inspi}$), la pression motrice ou *driving pressure* (ΔP)
- Sur l'effort respiratoire : l' $ETCO_2$ et le travail respiratoire (*work of breathing* ou WOB, en J/min). Ce dernier étant le travail résiduel du patient restant sous une ARNI par rapport au travail du patient sous MHC dans les mêmes conditions d'effort inspiratoire ($WOB = WOB_{MHC} - [WOB_{ARNI} - WOB_{MHC}]$) (19).
- Sur les conséquences globales de PSILI : le strain alvéolaire (strain_{alv}), la pression transpulmonaire motrice (ΔPTP), la puissance mécanique (PM), et les phénomènes de *Pendelluft*. Le strain_{alv} était défini par $\Delta PTP / k$ (58) avec k étant l'élastance spécifique du poumon de notre modèle, comme décrit précédemment ($k = 23,5 \text{ cmH}_2\text{O}$) (54). ΔPTP était calculée par (59) : $\Delta PTP = TP_{télé-inspi} - TP_{télé-expi}$. La puissance mécanique (PM) était calculée par $PM = 0,098 \times FR \times (VT/1000) \times (PEP_{tot} + \Delta P)$ (60). Les phénomènes de *Pendelluft* étaient estimés par le transfert de gaz intra-pulmonaire isovolumique avant le début de l'inspiration, interprété à partir du décalage de temps entre les positivations des courbes de débit entre Ct_1 et Ct_2 : ΔT_{Q1-Q2} , et le volume d'air transmis du Ct_2 vers Ct_1 avant le début de l'inspiration (ΔV).

Faute de seuil permettant de clairement définir la survenue du risque de VILI ou de PSILI dans la littérature au cours des EA-PID, nous nous sommes basés sur ceux définis au cours du SDRA : une puissance mécanique $> 17 \text{ J/min}$ (35), un $\text{strain}_{alv} > 1,5 \text{ ml}$ (15), une $TP_{télé-inspi} > 20 \text{ cmH}_2\text{O}$ (7) et une $\Delta P > 14 \text{ cmH}_2\text{O}$ (32).

Analyse statistique :

Les figures et graphiques sont réalisés par le biais du logiciel PRISM 8.4.2 (GraphPad Software, San Diego, CA). La normalité des distributions des variables a été évaluée par le test de Shapiro-Wilk. Les données ont été rapportées sous forme de moyennes et d'écart-types pour les variables continues de distribution normale. Différentes conditions ont été comparées à l'aide d'un test ANOVA (Ordinary-one way ANOVA) et la multiplicité des tests a été corrigée en utilisant la méthode de Turkey. Les résultats étaient statistiquement significatifs pour une valeur de p inférieure à 0,05.

RESULTATS :

Condition 1 : DRA sévère

Le VT, l'EELV, ΔP , la $TP_{\text{télé-inspi}}$ étaient plus élevés sous CPAP et VNI que sous OHD et MHC. ΔP était supérieure à 14 cmH₂O sous CPAP et VNI (18,0 cmH₂O sous VNI ; 15,0 cmH₂O sous CPAP), la $TP_{\text{télé-inspi}}$ était supérieure à 20 cmH₂O sous CPAP et VNI (25,0 cmH₂O sous VNI ; 25,2 cmH₂O sous CPAP) par rapport à l'OHD (19,8 cmH₂O) et la MHC (18,3 cmH₂O) dont les valeurs restaient inférieure à ces seuils (**Figure 2a**).

Le V_{PEP} , la $PEEP_{\text{tot}}$ et la $TP_{\text{télé-expi}}$ étaient plus élevés sous CPAP et VNI (respectivement V_{PEP} à +22 ml, $PEEP_{\text{tot}}$ à 2,3 cmH₂O et $TP_{\text{télé-expi}}$ à -0,04 cmH₂O sous CPAP ; V_{PEP} à +8 ml, $PEEP_{\text{tot}}$ à 1,77 cmH₂O et $TP_{\text{télé-expi}}$ à -0,028 sous VNI) comparé à l'OHD et le MHC dont les valeurs étaient inférieures (respectivement : -5,4 cmH₂O sous OHD et -5,4 cmH₂O sous MHC) (**Figure 2a**).

Concernant la ΔPTP et le $\text{strain}_{\text{alv}}$ il n'existait pas de différence significative entre l'OHD, la VNI et la CPAP. La ΔPTP était $>$ à 20 cmH₂O pour toutes les ARNI et le $\text{strain}_{\text{alv}}$ était $<$ à 1,5 ml. En revanche, ΔPTP et le $\text{strain}_{\text{alv}}$ étaient significativement plus faible sous MHC (respectivement ΔPTP à 23,7 cmH₂O ; $\text{strain}_{\text{alv}}$ à 1 ml) comparé à l'OHD, la VNI et la CPAP ($p < 0,0001$). Le WOB était significativement plus élevé sous MHC (1,61 J/L) et OHD (1,63 J/L) comparé à la CPAP (1,40 J/L) et la VNI (1,43 J/L) ($p < 0,0001$). La PM et l'ETCO₂ était plus élevés sous CPAP et VNI que sous OHD ou MHC ($p < 0,0001$). Il n'existait pas de différence significative pour l'ETCO₂ entre CPAP et VNI (**Figure 2a**).

Si on s'intéressait au transfert de gaz-intrapulmonaire, la courbe de débit se positivait plus précocément dans Ct₁ que Ct₂ au début de l'inspiration. Δt_{Q1-Q2} était plus court et de volume plus faible sous CPAP ($\Delta t_{Q1-Q2} = -61,78$ ms et $\Delta V = 0,094$ ml soit 0,10% VT). A l'inverse Δt_{Q1-Q2} et ΔV étaient plus élevés sous OHD ($\Delta t_{Q1-Q2} = -68,45$ ms et $\Delta V = 0,254$ ml soit 0,24% VT). La comparaison de $\Delta V_{\text{montrait}}$: OHD $>$ MHC $>$ VNI $>$ CPAP ($p < 0,0001$) (**Figure 2b**).

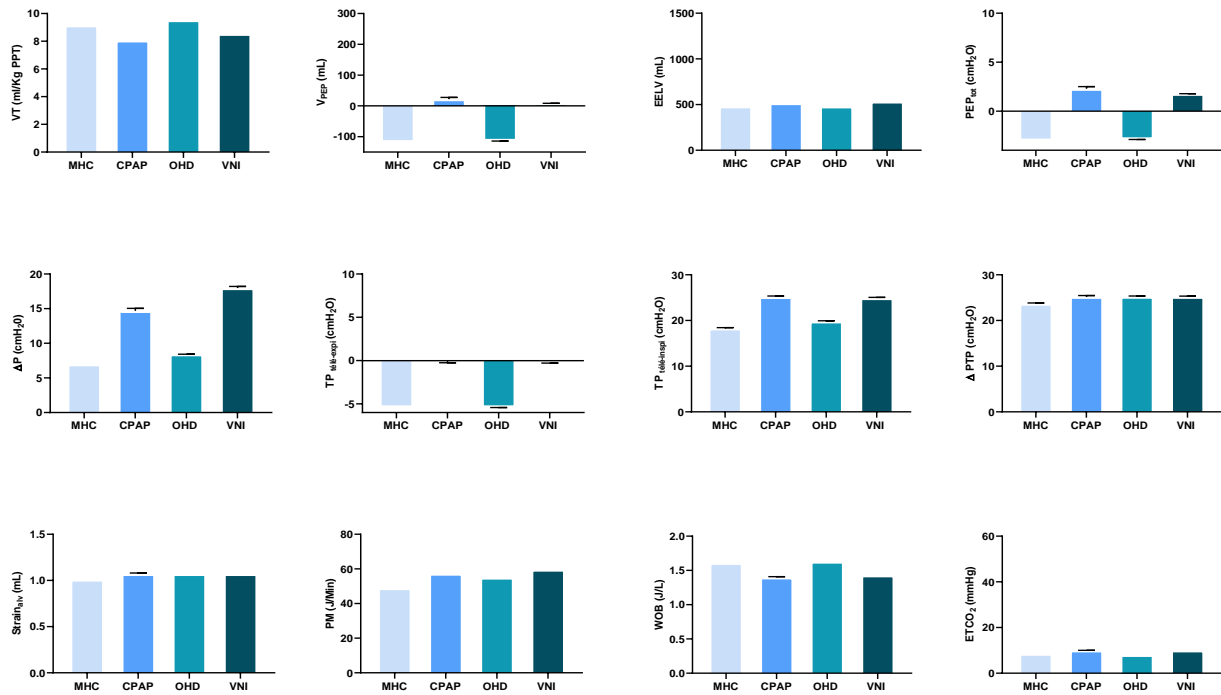


Figure 2a : comparaison des assistances respiratoires non-invasives au cours d'une EA-PID associée à une détresse respiratoire aiguë sévère (P_{mus} inspiratoire à -20 cmH₂O et P_{mus} expiratoire à +10 cmH₂O)

MHC : masque à haute concentration, CPAP : *continuous positive airway pressure*, OHD : oxygénothérapie à haut débit, VNI : ventilation non-invasive, VT : volume courant en ml/Kg de poids prédit par la taille (PPT), V_{PEP} : volume pulmonaire télé-expiratoire dû à la PEP, EELV : *end-expiratory lung volume*, PEP_{tot} : PEP totale, ΔP : *driving pressure* ou pression motrice, $TP_{tél-expir}$: pression transpulmonaire télé-expiratoire, $TP_{tél-insp}$: pression transpulmonaire télé-inspiratoire, ΔPTP : pression motrice transpulmonaire, $strain_{alv}$: strain alvéolaire, PM : puissance mécanique, WOB : work of breathing ou travail respiratoire, $ETCO_2$: *end-tidal CO₂*. Toutes les différences observées sont significatives ($p < 0,001$)

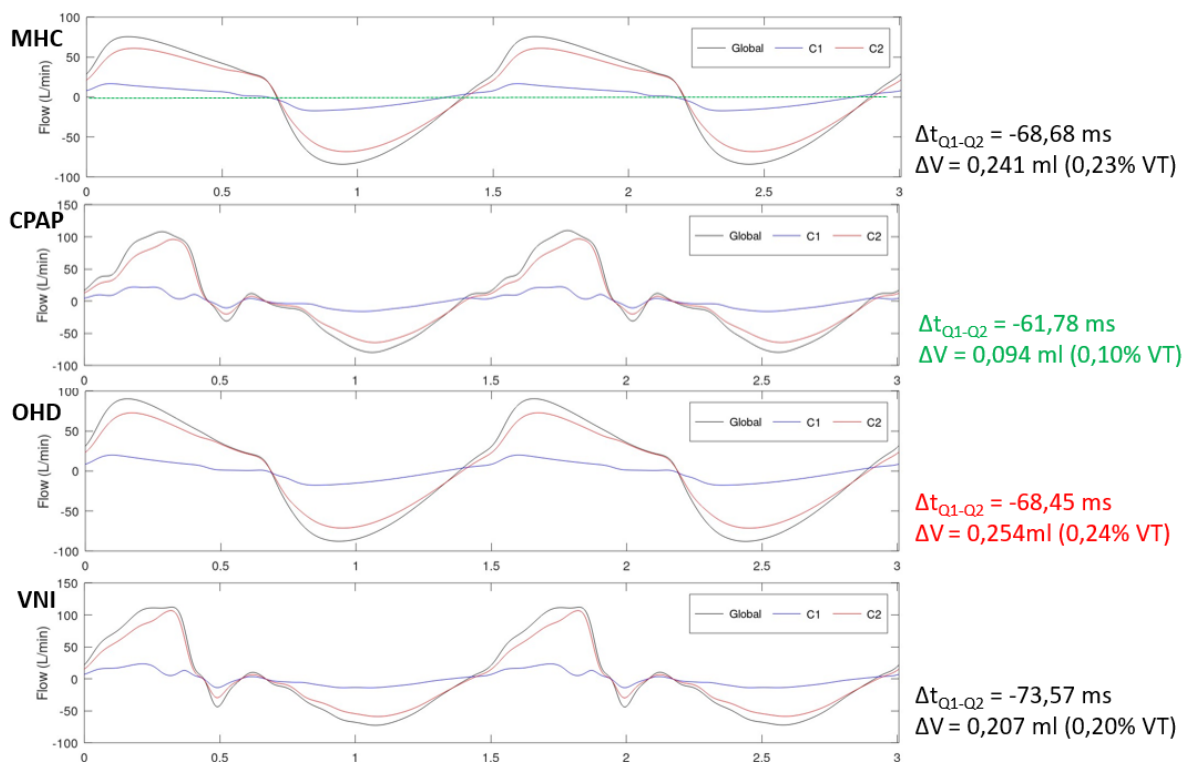


Figure 2b : comparaison du transfert de gaz intrapulmonaire sous assistances respiratoires non-invasives au cours d'une EA-PID associée à une détresse respiratoire aiguë sévère (P_{mus} inspiratoire à -20 cmH₂O et P_{mus} expiratoire à +10 cmH₂O) :

MHC : masque à haute concentration, CPAP : *continuous positive airway pressure*, OHD : oxygénothérapie à haut débit, VNI : ventilation non invasive, Global : poumon globale, C1 : compartiment 1, C2 : compartiment 2, Flow : débit en L/min, Δt_{Q1-Q2} : décalage de temps entre les positivations des courbes de débit entre C1 et C2, ΔV : volume d'air transmis du Ct₂ vers Ct₁ avant le début de l'inspiration

Condition 2 : DRA modérée

Le V_{PEP} , l'EELV, la PEP_{tot} , la $TP_{télé\ expi}$ étaient plus élevés sous CPAP et VNI que sous OHD et MHC. Pour toutes les ARNI, ΔP restait inférieur à 14 cmH₂O. La $TP_{télé-inspi}$ était supérieure à 20 cmH₂O sous CPAP, OHD et VNI (respectivement $TP_{télé-inspi}$ à 24,0 cmH₂O; 21 cmH₂O et 24,8 cmH₂O) (**Figure 3a**). A l'inverse, le VT, la ΔPTP , le $strain_{alv}$, la PM et le WOB étaient plus bas sous CPAP et VNI sous OHD et MHC. Pour toutes les ARNI, le $strain_{alv}$ était inférieur à 1,5 ml. La PM était inférieur à 17 J/min uniquement pour l'OHD (PM à 16,30 J/min sous OHD). Concernant l'ETCO₂, celle obtenue sous VNI était la plus élevée de toute (ETCO₂ à 18 mmHg). Elle restait identique sous CPAP et MHC à 15 mmHg et était plus basse sous OHD (8 mmHg) (**Figure 3a**). Le ΔV exprimé en proportion du VT était plus faible sous OHD ($\Delta V = 0,17$ ml soit 0,21% VT) et MHC ($\Delta V = 0,17$ ml soit 0,21% VT) et plus élevé sous CPAP ($\Delta V = 0,15$ ml soit 0,23% VT). Soit pour ΔV : CPAP > VNI > OHD > MHC (**Figure 3b**).

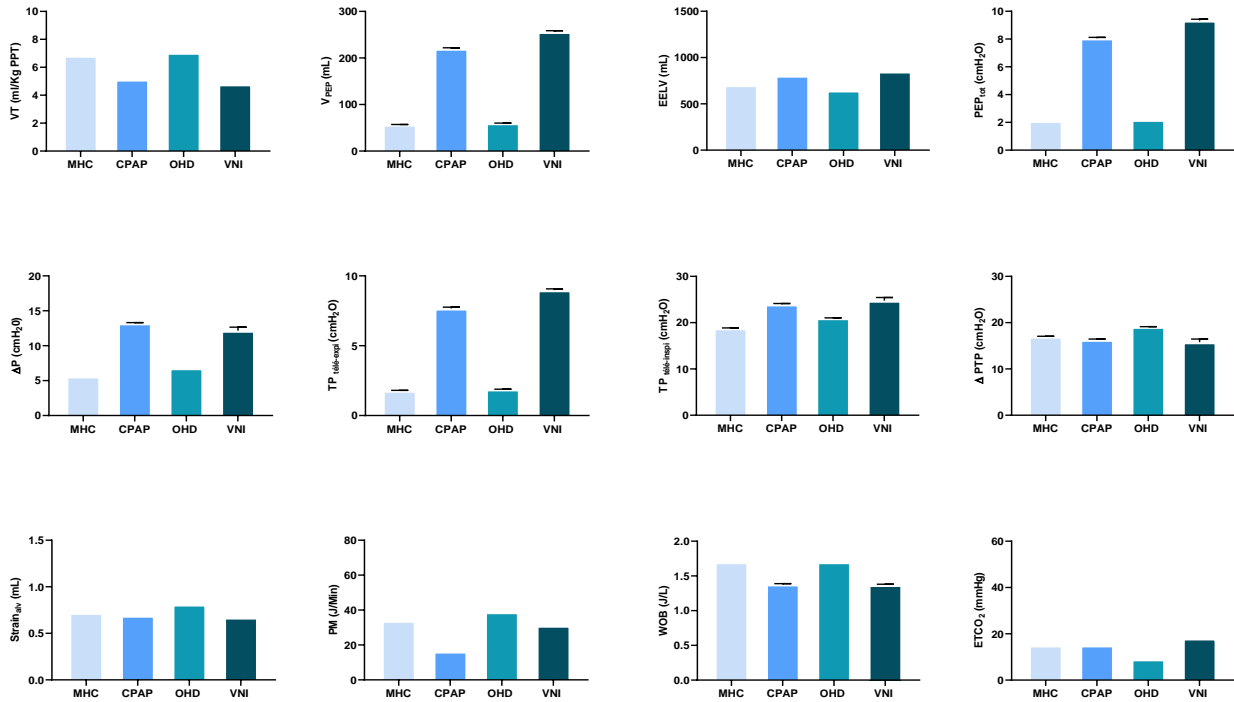


Figure 3a : comparaison des assistances respiratoires non-invasives au cours d'une EA-PID associée à une détresse respiratoire aiguë modérée (P_{mus} inspiratoire à -20 cmH₂O)

MHC : masque à haute concentration, CPAP : *continuous positive airway pressure*, OHD : oxygénothérapie à haut débit, VNI : ventilation non-invasive, VT : volume courant en ml/Kg de poids prédit par la taille (PPT), V_{PEP} : volume pulmonaire télé-expiratoire dû à la PEP, EELV : *end-expiratory lung volume*, PEP_{tot} : PEP totale, ΔP : *driving pressure* ou pression motrice, TP_{télé-expi} : pression transpulmonaire télé-expiratoire, TP_{télé-inspi} : pression transpulmonaire télé-inspiratoire, ΔPTP : pression motrice transpulmonaire, strain_{alv} : strain alvéolaire, PM : puissance mécanique, WOB : work of breathing ou travail respiratoire, ETCO₂ : *end-tidal* CO₂. Toutes les différences observées sont significatives ($p < 0,001$)

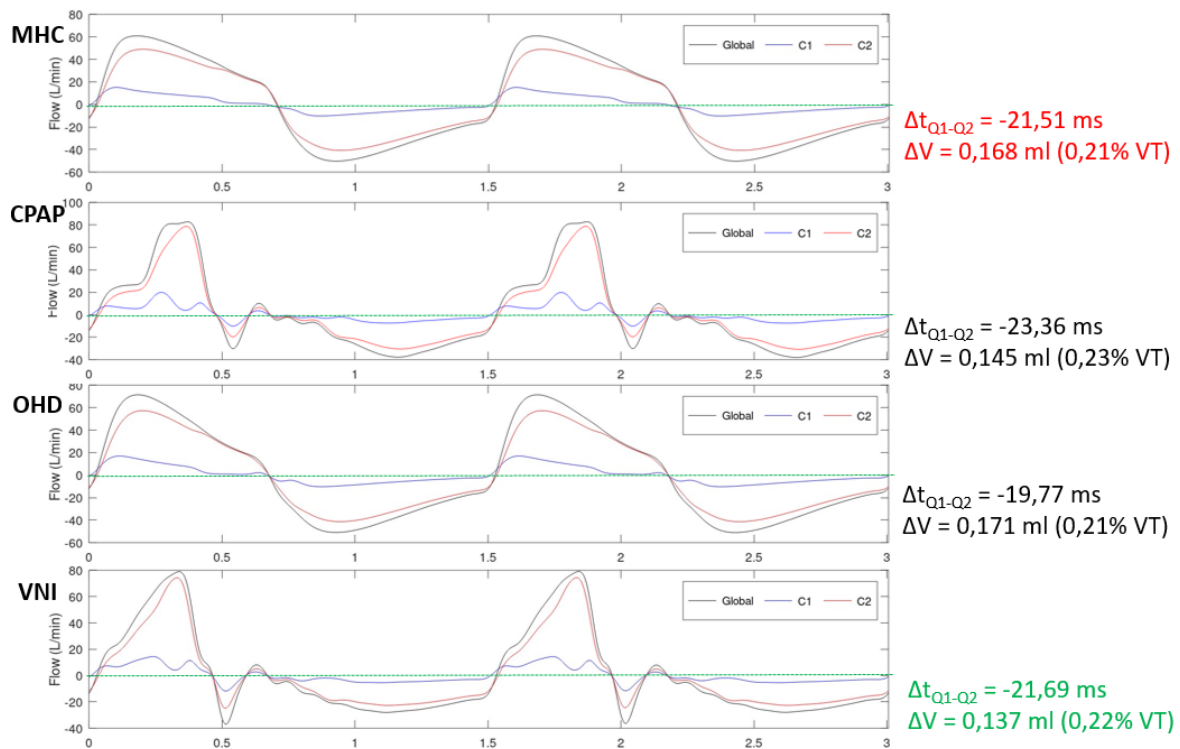


Figure 3b : comparaison du transfert de gaz-intrapulmonaire sous assistances respiratoires non-invasives au cours d'une EA-PID associée à une détresse respiratoire aiguë modérée (P_{mus} inspiratoire à -20 cmH₂O) :

MHC : masque à haute concentration, CPAP : *continuous positive airway pressure*, OHD : oxygénothérapie à haut débit, VNI : ventilation non invasive, Global : poumon globale, C1 : compartiment 1, C2 : compartiment 2, Flow : débit en L/min, Δt_{Q1-Q2} : décalage de temps entre les positivations des courbes de débit entre C1 et C2, ΔV : volume d'air transmis du C₂ vers C₁ avant le début de l'inspiration

Condition 3 : DRA légère

Le V_{PEP} , l'EELV, la PEP_{tot} , la $TP_{télé-expi}$, la $TP_{télé-inspi}$ étaient plus élevés sous VNI et CPAP que sous OHD et MHC. Sous VNI, on observait un VT (376 ml soit 5,7 ml/Kg PPT), une ΔP (12,1 cmH₂O), une ΔPTP (10,8 cmH₂O), et un $strain_{alv}$ (0,5 ml) plus élevés comparé aux autres ARNI. La PM était supérieure à 17 J/min sous VNI uniquement (PM à 25 J/min). La PM était plus élevée sous CPAP que sous OHD et MHC mais en restait inférieure à 17 J/min. A l'inverse, le WOB était plus élevé dans des proportions similaires sous MHC (0,8 J/L), OHD (0,8 J/L) et CPAP (0,7 J/L) que sous VNI (0,55 J/L) ($p < 0,0001$). L'ETCO₂ était abaissée sous CPAP et VNI (respectivement 18 mmHg et 16 mmHg) comparée au MHC (63 mmHg) et à l'OHD (48 mmHg) (**Figure 4a**).

Le transfert de gaz intrapulmonaire était plus court mais plus important sous VNI ($\Delta t_{Q1-Q2} = 7.25$ ms et $\Delta V = 0,116$ ml soit 0,17% VT) et plus long et faible sous CPAP ($\Delta t_{Q1-Q2} = 29.82$ ms et $\Delta V = 0,031$ ml soit 0,07% VT). ΔV : VNI > OHD > MHC > CPAP ($p < 0,0001$) (**Figure 4b**)

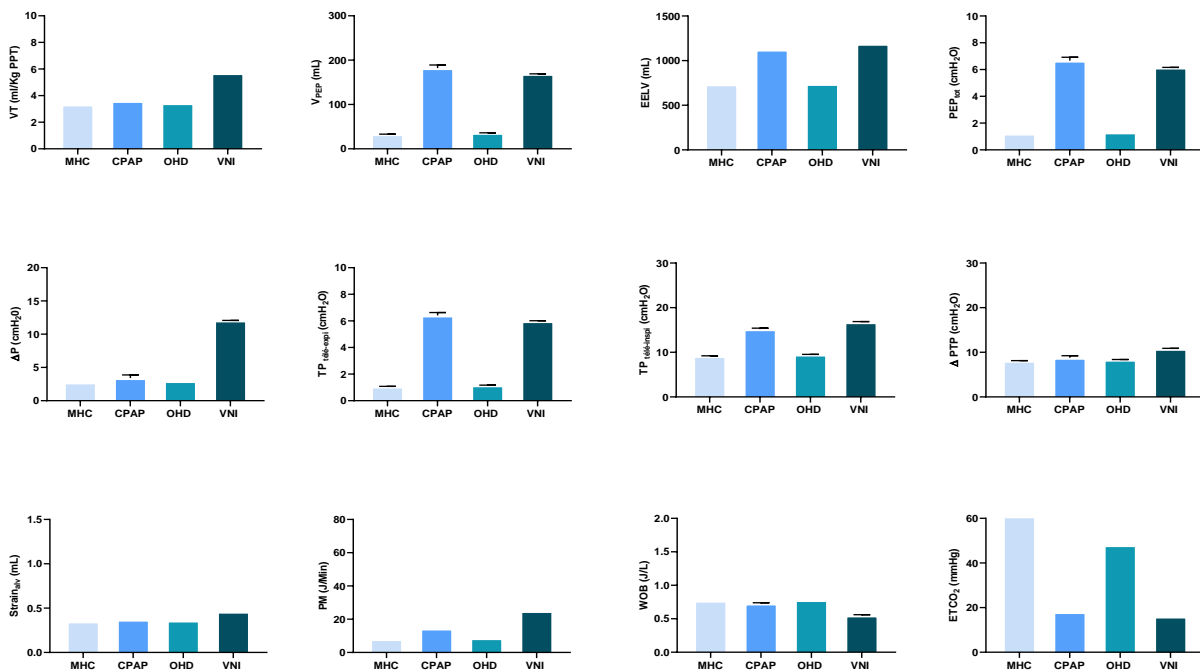


Figure 4a : comparaison des assistances respiratoires non-invasives au cours d'une EA-PID associée à une détresse respiratoire aiguë légère (Pmus inspiratoire à -10 cmH₂O)

MHC : masque à haute concentration, CPAP : *continuous positive airway pressure*, OHD : oxygénothérapie à haut débit, VNI : ventilation non-invasive, VT : volume courant en ml/Kg de poids prédit par la taille (PPT), V_{PEP} : volume pulmonaire télé-expiratoire dû à la PEP, EELV : *end-expiratory lung volume*, PEP_{tot} : PEP totale, ΔP : *driving pressure* ou pression motrice, TP_{tel-exp} : pression transpulmonaire télé-expiratoire, TP_{tel-insp} : pression transpulmonaire télé-inspiratoire, ΔPTP : pression motrice transpulmonaire, strain_{alv} : strain alvéolaire, PM : puissance mécanique, WOB : work of breathing ou travail respiratoire, ETCO₂ : *end-tidal CO₂*. Toutes les différences observées sont significatives (p<0,001)

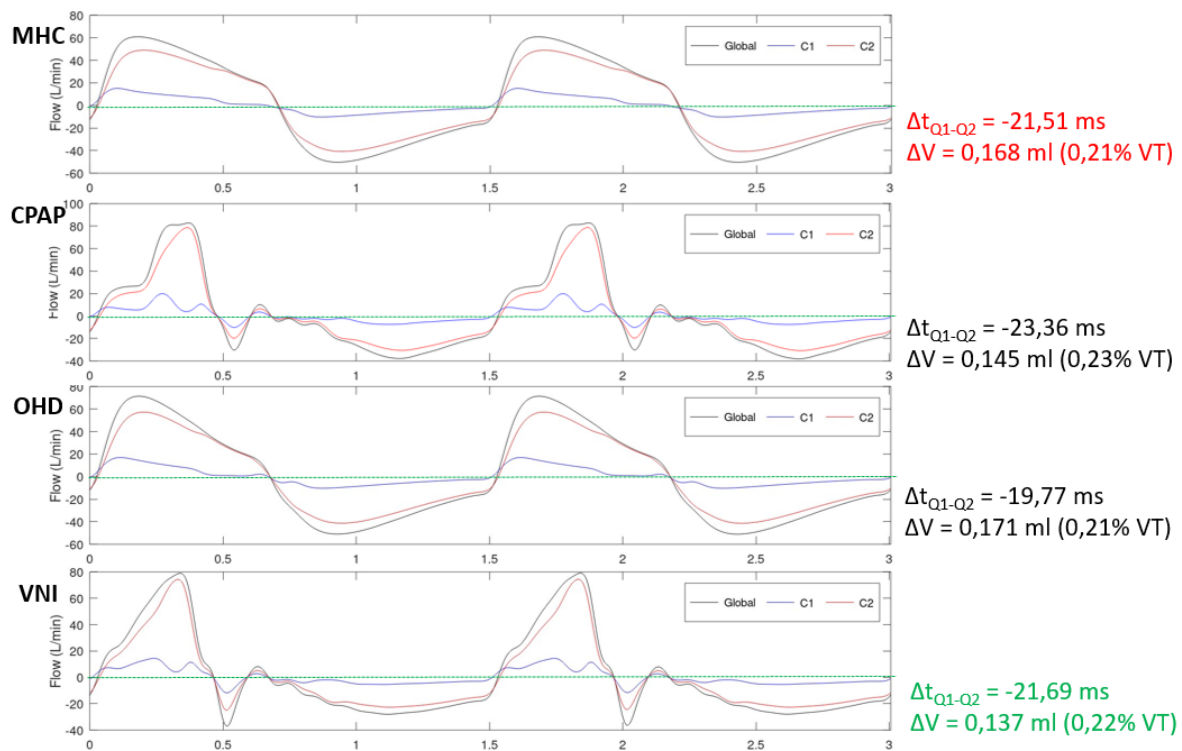


Figure 4b : comparaison du transfert de gaz intrapulmonaire sous assistances respiratoires non-invasives au cours d'une EA-PID associée à une détresse respiratoire aiguë légère (P_{mus} inspiratoire à -10 cmH₂O) :

MHC : masque à haute concentration, CPAP : *continuous positive airway pressure*, OHD : oxygénothérapie à haut débit, VNI : ventilation non invasive, Global : poumon globale, C1 : compartiment 1, C2 : compartiment 2, Flow : débit en L/min, Δt_{Q1-Q2} : décalage de temps entre les positivations des courbes de débit entre C1 et C2, ΔV : volume d'air transmit du C₂ vers C₁ avant le début de l'inspiration

Condition 4 : effet de l'ARNI sur les efforts respiratoires au cours de la DRA

Le V_{PEP} , l'EELV, la PEP_{tot} , la $TP_{t\acute{e}l\text{-}expi}$ étaient plus élevés sous CPAP et VNI que sous MHC ou OHD. La ΔP était plus élevée sous VNI (12,1 cmH₂O) et CPAP (6,4 cmH₂O) que sous MHC et OHD mais restait inférieure à la valeur seuil de 14 cmH₂O. La $TP_{t\acute{e}l\text{-}inspi}$ était plus élevée sous CPAP (21,1 cmH₂O) comparé à l'OHD, la MHC et la VNI ou elle était inférieure à 20 cmH₂O (**Figure 5a**). La ΔPTP et le $strain_{alv}$ étaient plus bas sous VNI (ΔPTP à 10,8 cmH₂O; $strain_{alv}$ à 0,5 ml) et plus élevés sous MHC (ΔPTP à 17 cmH₂O; $strain_{alv}$ à 0,7 ml). La PM était supérieure à 17 J/min pour toutes les ARNI, la PM était plus basse sous OHD (PM à 20,9 J/min) et plus haute sous MHC (PM à 33,9 J/min). Le WOB est plus bas sous VNI (WOB à 0,6 J/L) comparé au MHC qui était le plus élevé (WOB à 1,7 J/L). L'ETCO₂ était plus élevé sous CPAP et VNI que sous MHC ou OHD (**Figure 5a**). ΔV était plus élevé sous MHC ($\Delta V = 0,17$ ml soit 0,21% VT) et plus bas sous VNI ($\Delta V = 0,09$ ml soit 0,13% VT). (**Figure 5b**)

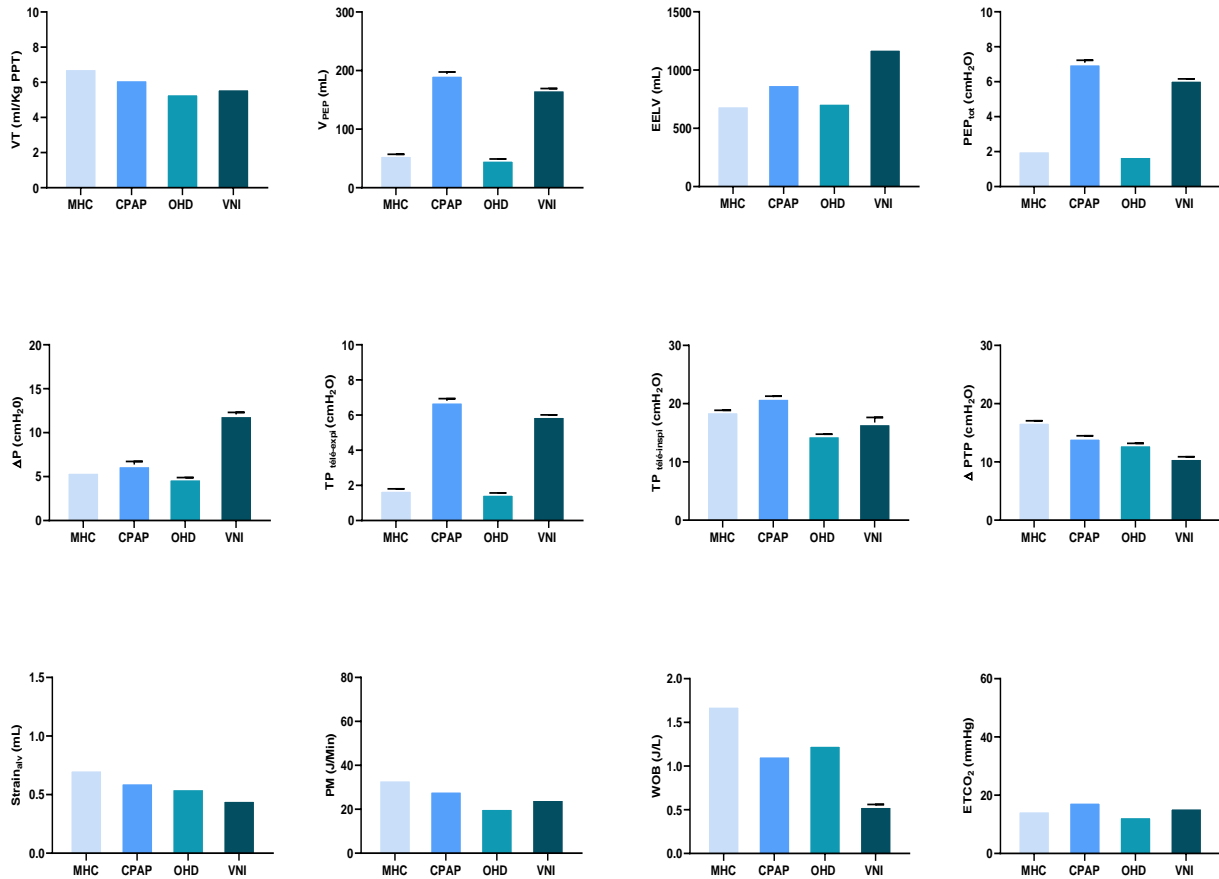


Figure 5a : comparaison des assistances respiratoires non-invasives au cours d'une EA-PID en tenant compte du soulagement des efforts respiratoires par l'ARNI (FR à 40 cpm et P_{mus} inspiratoire à -20 cmH₂O sous MHC, P_{mus} inspiratoire à -15 cmH₂O sous CPAP et OHD et P_{mus} inspiratoire à -10 cmH₂O sous VNI)

MHC : masque à haute concentration, CPAP : *continuous positive airway pressure*, OHD : oxygénothérapie à haut débit, VNI : ventilation non-invasive, VT : volume courant en ml/Kg de poids prédit par la taille (PPT), V_{PEP} : volume pulmonaire télé-expiratoire dû à la PEP, EELV : *end-expiratory lung volume*, PEP_{tot} : PEP totale, ΔP : *driving pressure* ou pression motrice, TP_{télé-expi} : pression transpulmonaire télé-expiratoire, TP_{télé-inspi} : pression transpulmonaire télé-inspiratoire, ΔPTP: pression motrice transpulmonaire, strain_{alv} : strain alvéolaire, PM : puissance mécanique, WOB : work of breathing ou travail respiratoire, ETCO₂ : *end-tidal* CO₂. Toutes les différences observées sont significatives ($p < 0,001$)

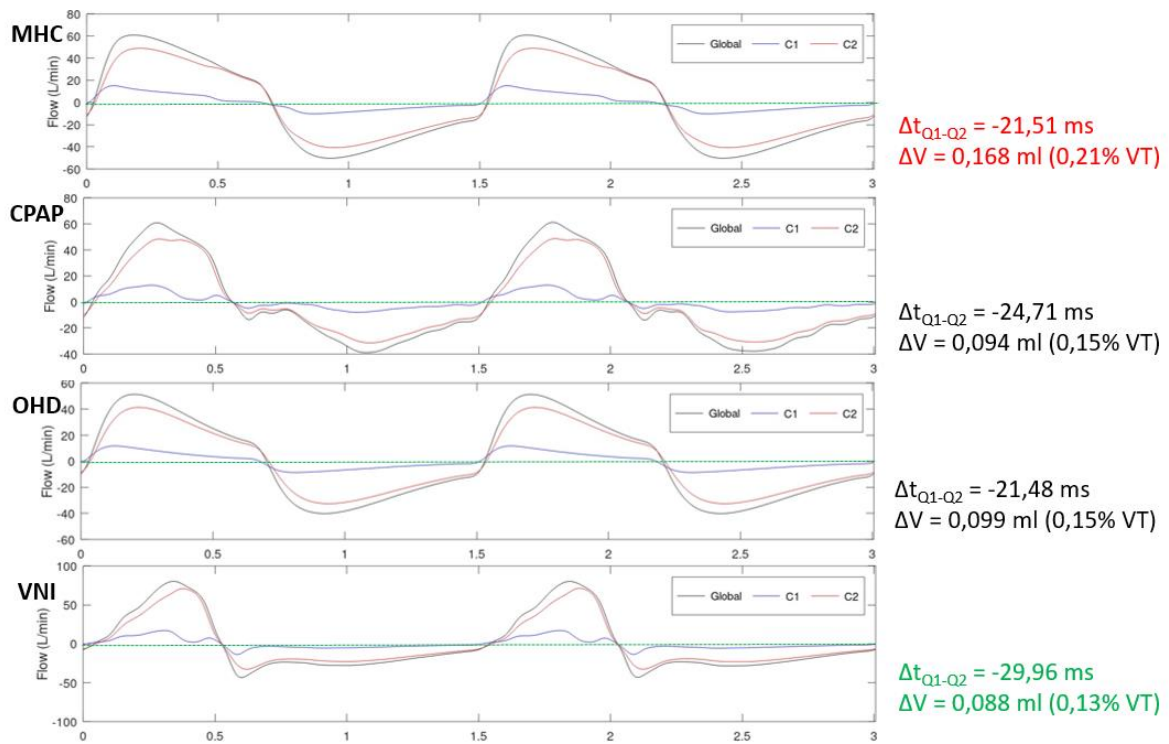


Figure 5b : comparaison du transfert de gaz intrapulmonaire sous ARNI au cours d'une EA-PID en tenant compte du soulagement des efforts respiratoires par l'ARNI (FR à 40 cpm et P_{mus} inspiratoire à -20 cmH₂O sous MHC, P_{mus} inspiratoire à -15 cmH₂O sous CPAP et OHD et P_{mus} inspiratoire à -10 cmH₂O sous VNI)

MHC : masque à haute concentration, CPAP : *continuous positive airway pressure*, OHD : oxygénothérapie à haut débit, VNI : ventilation non invasive, Global : poumon globale, C1 : compartiment 1, C2 : compartiment 2, Flow : débit en L/min, Δt_{Q1-Q2} : décalage de temps entre les positivations des courbes de débit entre C1 et C2, ΔV : volume d'air transmis du Ct₂ vers Ct₁ avant le début de l'inspiration

Condition 5 : Effet de l'ARNI sur les efforts respiratoires et la FR au cours de la DRA

Le VT était stable pour toutes les ARNI. Le V_{PEP} , l'EELV, la PEP_{tot} , la $TP_{télé-expi}$ étaient plus élevés sous CPAP et VNI avec $VNI > CPAP$ pour l'EELV. La ΔP était plus élevée sous CPAP et VNI ($VNI > CPAP$) mais restait inférieure à 14 cmH₂O (respectivement : ΔP VNI 11,4 cmH₂O ; ΔP CPAP à 6,6 cmH₂O). La $TP_{télé-inspi}$ est plus élevée pour la CPAP ($TP_{télé-inspi}$ à 20,5 cmH₂O) et était inférieure à 20 cmH₂O pour la VNI, le MHC et l'OHD. La ΔPTP , le $strain_{alv}$, la PM et le WOB étaient plus élevés sous MHC et plus bas sous VNI (MHC > CPAP > OHD > VNI) (**Figure 6a**).

Le $strain_{alv}$ était inférieure à 1,5 ml pour toutes les ARNI. La PM était supérieure à 17J/min pour toutes les ARNI ; elle se situait à 17 J/min pour la VNI. Le WOB était le plus bas sous VNI (0,5 J/L) et le plus élevé sous MHC (1,7 J/L). Concernant l'ETCO₂, il était plus élevé sous CPAP et VNI ($VNI > CPAP$) que sous MHC et OHD (MHC > OHD) (**Figure 6a**).

Le MHC est l'ARNI qui présentait le transfert de gaz intrapulmonaire le plus élevé ($\Delta t_{Q1-Q2} = -21,5$ ms et $\Delta V = 0,17$ ml soit 0,21% VT). A l'inverse, la VNI était celle présentant le ΔV le plus bas ($\Delta t_{Q1-Q2} = -30$ ms et $\Delta V = 0,004$ ml soit 0,01% VT). Par ordre décroissant : MHC > OHD > CPAP > VNI (**Figure 6b**).

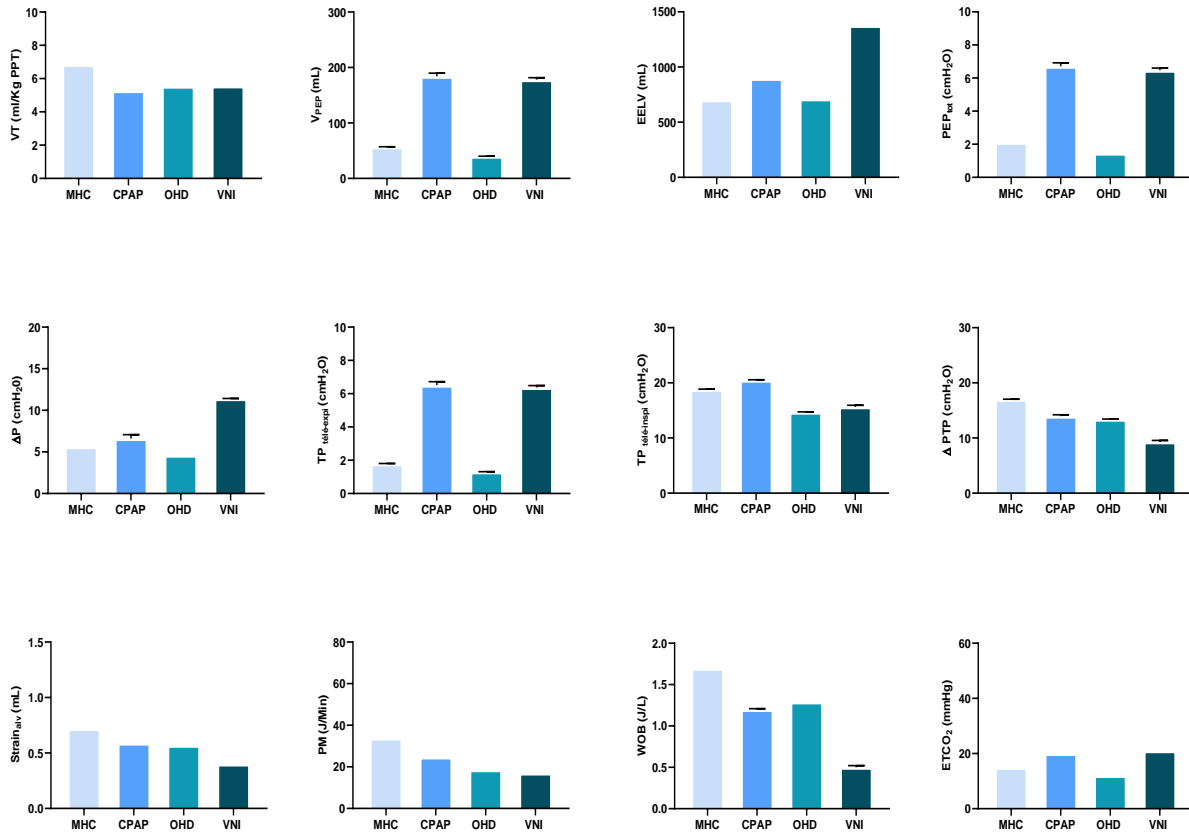


Figure 6a : comparaison des assistances respiratoires non-invasives au cours d'une EA-PID en tenant compte du soulagement des efforts respiratoires et de la réduction de la FR par l'ARNI (FR à 40 cpm et P_{mus} inspiratoire à -20 cmH₂O sous MHC, FR à 35 cpm et P_{mus} inspiratoire à -15 cmH₂O sous CPAP et OHD, FR à 30 cpm et P_{mus} inspiratoire à -10 cmH₂O sous VNI)

MHC : masque à haute concentration, CPAP : *continuous positive airway pressure*, OHD : oxygénothérapie à haut débit, VNI : ventilation non-invasive, VT : volume courant en ml/Kg de poids prédit par la taille (PPT), V_{PEP} : volume pulmonaire télé-expiratoire dû à la PEP, EELV : *end-expiratory lung volume*, PEP_{tot} : PEP totale, ΔP : *driving pressure* ou pression motrice, $TP_{télé-exp}$: pression transpulmonaire télé-expiratoire, $TP_{télé-inspi}$: pression transpulmonaire télé-inspiratoire, ΔPTP : pression motrice transpulmonaire, $strain_{alv}$: strain alvéolaire, PM : puissance mécanique, WOB : work of breathing ou travail respiratoire, $ETCO_2$: *end-tidal* CO₂. Toutes les différences observées sont significatives ($p < 0,001$)

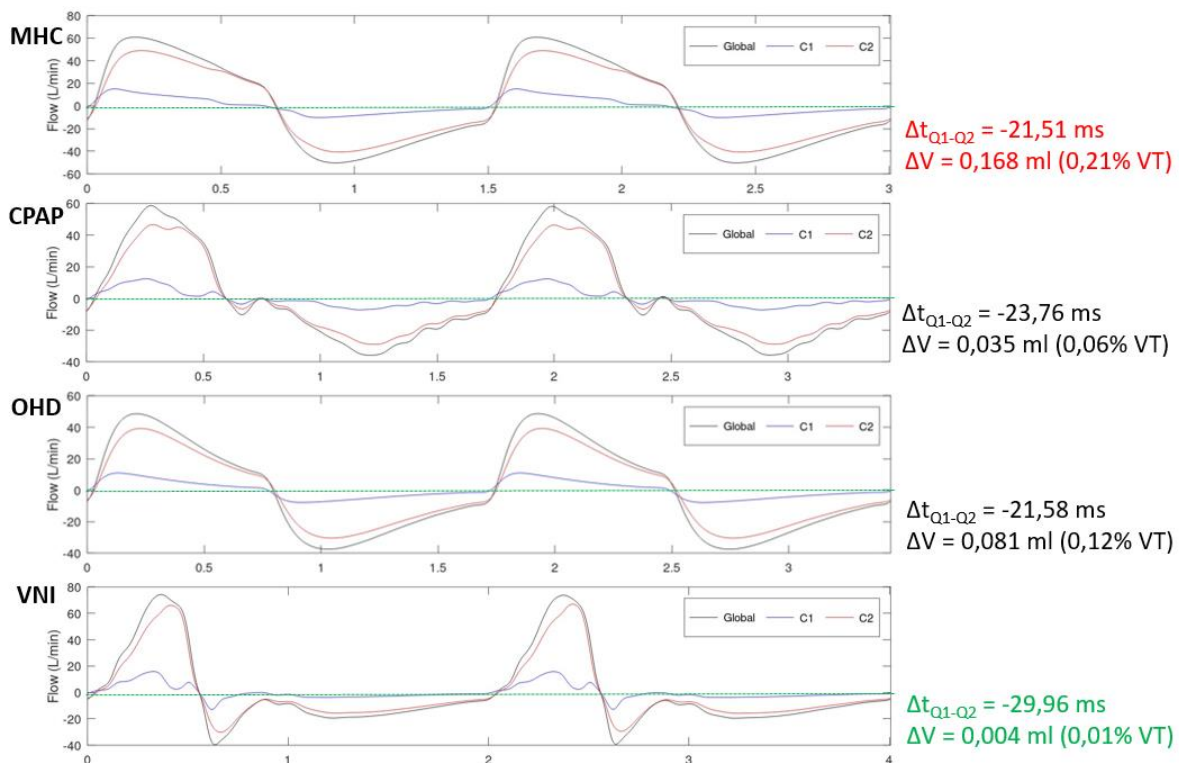


Figure 6b : comparaison du transfert de gaz-intrapulmonaire sous ARNI au cours d'une EA-PID en tenant compte du soulagement des efforts respiratoires par l'ARNI (FR à 40 cpm et P_{mus} inspiratoire à -20 cmH₂O sous MHC, FR à 35 cpm et P_{mus} inspiratoire à -15 cmH₂O sous CPAP et OHD, FR à 30 cpm et P_{mus} inspiratoire à -10 cmH₂O sous VNI)

MHC : masque à haute concentration, CPAP : *continuous positive airway pressure*, OHD : oxygénothérapie à haut débit, VNI : ventilation non invasive, Global : poumon globale, C1 : compartiment 1, C2 : compartiment 2, Flow : débit en L/min, Δt_{Q1-Q2} : décalage de temps entre les positivations des courbes de débit entre C1 et C2, ΔV : volume d'air transmit du Ct₂ vers Ct₁ avant le début de l'inspiration

DISCUSSION

Au cours de ces études, nous avons mis en évidence l'influence des différents paramètres ventilatoires sur le risque de VILI au cours de la VI et de PSILI sous ARNI au cours des EA-PID. Le modèle de poumon artificiel est à même de reproduire à la fois l'hétérogénéité ventilatoire et la compliance altérée qui définit l'EA-PID. Dans une première partie, nous discuterons des résultats issus de l'analyse des conséquences des ARNI en fonction du niveau de DRA.

I- Etude de l'impact des ARNI au cours des EA-PID :

Au cours des DRA sévères, toutes les ARNI présentaient un risque de PSILI ($PM > 17$ J/min pour toutes les ARNI), la ΔPTP était élevée pour toutes les ARNI mais le $strain_{alv}$ restait $< 1,5$ ml. Il existait un risque de surdistension en cas d'utilisation de CPAP et de la VNI (VNI $>$ CPAP) avec une $\Delta P > 14$ cmH₂O, et une $TP_{télé-inspi} > 20$ cmH₂O. Le VT était plus élevé pour toutes les ARNI mais restait plus faible sous CPAP et VNI. L'utilisation de l'OHD et du MHC était associée à un risque de dérecrutement (V_{PEP} et $TP_{télé-expi} < 0$ cmH₂O). Concernant le soulagement du travail respiratoire, sous VNI et CPAP, le WOB était plus bas. Même si l'ETCO₂ était bas pour toutes les ARNI (< 30 mmHg), il restait plus élevé sous VNI et CPAP (VNI $>$ CPAP).

Au cours des DRA modérées, l'utilisation de la VNI et de la CPAP a permis un recrutement alvéolaire, défini par augmentation de la V_{PEP} , de l'EELV, de la PEP_{tot} et $TP_{télé-expi}$ cependant au prix d'une surdistension. Concernant travail respiratoire, le WOB était plus bas sous CPAP et VNI. L'ETCO₂ était franchement bas pour toutes les ARNI et plus élevé sous CPAP et VNI. La ΔPTP , le $strain_{alv}$ étaient plus bas qu'au cours des DRA sévères, pour la CPAP et la VNI ; le transfert de gaz intrapulmonaire était d'ailleurs plus bas que sous OHD et MHC. Cependant, seule la CPAP présentait un risque plus faible de PSILI car la PM était < 17 J/min.

Au cours des DRA légères, seule la VNI présentait une $PM > 17$ J/min et était associée à un transfert de gaz intrapulmonaire plus élevé comparé aux autres ARNI. Le recrutement alvéolaire était présent pour toutes les ARNI mais sans tendance à la

surdistension. Notamment, le VT était bas pour toutes les ARNI et était même inférieur à 6 ml/Kg PPT, en dessous des seuils idéaux pour une ventilation protectrice. La VNI présentait cependant une $TP_{\text{télé-inspi}}$, une ΔP et des VT plus élevés que les autres ARNI sans dépasser les seuils déjà prédéfinis. Si on s'intéresse au travail respiratoire, le WOB était bas pour toutes les ARNI, et particulièrement pour la VNI, alors que l' $ETCO_2$ était globalement plus élevé pour le MHC (63 mmHg) et l'OHD (48 mmHg) bien que cette dernière était plus proche des cibles habituelles de $ETCO_2$ (N= 30-35 mmHg).

Si l'on prend en compte le soulagement du travail respiratoire par une ARNI, il existait un recrutement alvéolaire plus important pour la CPAP et la VNI avec une tendance à la surdistension en cas de recours à la CPAP ($TP_{\text{télé-inspi}} > 20$ cmH₂O pour les conditions 4 et 5). De la même manière, le WOB était nettement plus bas sous VNI. L' $ETCO_2$ était bas pour toutes les ARNI mais plus élevé sous VNI. Le ΔPTP , le $strain_{\text{alv}}$, le transfert de gaz intrapulmonaire et la PM était plus bas sous VNI.

L'application d'une PEP est associée à un recrutement alvéolaire au cours du SDRA avec une réouverture des territoires ventilés non aérés. Dans notre étude, le recrutement alvéolaire diminue avec l'intensité de la DRA. Au cours des DRA sévères, nous avons même observé un dérecrutement sous OHD et MHC (V_{PEP} et $TP_{\text{télé-expir}}$ négatives) et un recrutement alvéolaire plus faible sous VNI et CPAP. L'intensité de la DRA semble jouer un rôle sur le potentiel de recrutement sous ARNI, notamment par le fait qu'il existe un *drive* respiratoire plus important et une expiration active, étant responsable d'un collapsus alvéolaire ou atelectrauma.

À l'inverse, il convient de rester prudent sur l'interprétation du recrutement alvéolaire, car on assistait à un phénomène de surdistension alvéolaire pour toutes les ARNI surtout pour les ARNI barométriques (CPAP et VNI), avec un risque croissant avec l'intensité de la DRA. Comparée à la VNI, la CPAP semblait moins délétère sur le risque de surdistension. La différence entre ces deux assistances barométriques est liée à l'AI (non-présente pour la CPAP), à risque de surdistension et d'élévation de ΔPTP (14). Ces résultats sont à mettre en perspective des caractéristiques de notre modèle qui, par sa conception, est un modèle non recruté. Ces résultats restent donc à confirmer en clinique.

Ces résultats sont cohérents avec une étude réalisée par Tonelli et al. en 2022 (46) : Celui-ci a comparé l'utilisation de la VNI au cours du SDRA et des EA-PID. Dans le groupe EA-PID, les patients présentaient un *drive* respiratoire important avec une FR à 34 cpm. La VNI était réglée avec une PEP à 6 cmH₂O et l'AI titré jusqu'à une moyenne de 12 cmH₂O pour obtenir un Vt cible < 9,5 ml/Kg PPT. La puissance mécanique calculée après 2h de VNI était de 60 J/min et la ΔPTP à 27 cmH₂O, ce qui se rapproche des résultats obtenus pendant notre étude au cours des DRA sévères (PM à 59,7 J/min et ΔPTP à 25,2 cmH₂O sous VNI). Les résultats ont mis en évidence une corrélation positive entre l'oxygénation et l'augmentation de la PEP au cours du SDRA mais négative au cours des EA-PID. L'hypothèse retenue par les auteurs était que l'application d'une PEP excessive provoquait une surdistension des territoires aérés non ventilés avec pour conséquences une augmentation de la saillie des zones pulmonaires distensible au-delà de l'anneau fibreux anélastique, facteur augmentant le *strain* et le *stress* local, et altérant secondairement les échanges gazeux (7) .

Dans notre modèle, le VT était élevé pour toutes les ARNI et s'approchait des 9,5 ml/Kg PPT au cours des DRA sévères mais diminuait avec l'intensité de la DRA. D'ailleurs on observait des VT < 6 ml/Kg PPT en cas de DRA légères pour toutes les ARNI. On en déduit que le risque de surdistension n'est pas uniquement lié à l'application d'une PEP et que l'intensité de la DRA était corrélée à ce risque. Cela est expliqué par le fait que les efforts respiratoires intenses augmentent la ΔPTP et génèrent des VT élevés. On observait d'ailleurs que sous MHC et OHD, la TP_{télé-inspi} était plus élevée avec l'intensité de la DRA et s'approchait des 20 cmH₂O en cas de DRA sévères. Le VT était plus faibles sous CPAP et VNI probablement expliqué par un soulagement du travail respiratoire plus important sous celles-ci au cours des DRA sévères.

En 2023, Haudebourg et al. (61) ont comparé l'utilisation de la VNI (masque et casque Helmet®), de la CPAP (Boussignac® et casque Helmet®), de l'OHD et du MHC sur un banc d'essai avec différents profils de patients (normal, obstructif et restrictif) et différents efforts respiratoires (léger : P_{mus} inspiratoire à -5 cmH₂O, modéré : P_{mus} inspiratoire à -10 cmH₂O et sévère : P_{mus} inspiratoire à -20 cmH₂O et P_{mus} expiratoire

à +10 cmH₂O). Ces résultats ont été comparés à ceux de volontaires sains. Les VT obtenus étaient plus élevés quel que soit l'ARNI quand l'intensité de la DRA augmentait, ce qui est cohérent avec les résultats de notre étude. À l'inverse, les VT étaient plus élevés sous VNI (masque ou Helmet®) dans le banc d'essai ou sur sujet sain peu importe le type de DRA et le profil de patients, à réglages identiques (PEP à 5 cmH₂O, AI à 10 cmH₂O). Même si la compliance globale du profil restrictif (30 ml/cmH₂O) était proche de notre modèle d'étude (27 ml/cmH₂O), il est à noter que la FR était plus faible que lors de nos simulations à 25 cpm quel que soit le niveau de DRA. D'ailleurs, il n'était pas simulé de compartiments de compliances différentes pour représenter l'hétérogénéité du poumon fibrotique et utilisait des compliances linéaires, sans lequel il n'est pas possible d'observer un effet *Pendelluft* et les mécanismes de surdistension qui s'y accompagnent.

Au cours de notre étude nous avons pu mettre en évidence un lien entre la survenue d'un risque de PSILI (Δ PTP, $\text{strain}_{\text{alv}}$, PM) et l'augmentation du transfert de gaz intrapulmonaire ou effet *Pendelluft*. Ces phénomènes ont notamment été étudiés par Menga et al. en 2023 et semblent cohérents avec nos résultats (62). Cette étude s'intéressait à la variation de l'effort respiratoire dans un contexte d'IRA sous VNI Helmet®, la CPAP Helmet®, et l'OHD. Sur des mesures d'impédancemétrie, on assistait à une augmentation de l'EELV et du VT, surtout dans les régions dépendantes (postéro-inférieur) et une augmentation du transfert de gaz intrapulmonaire (effet *Pendelluft*).

Pour rappel, les lésions de collapsus/reventilation ou atelectrauma sont des mécanismes importants dans la survenue du PSILI (21) et semblent augmenter avec l'intensité de la DRA au cours de notre étude. Toutefois, si on s'intéresse aux conséquences globales sur le risque de PSILI, même si les PM étaient très élevés pour toutes les ARNI, ce risque semblait plus faible en cas d'atelectrauma que de surdistension au cours des DRA sévères (PM de l'OHD et du MHC sont plus faible que sous CPAP et VNI).

Si on s'intéresse au soulagement du travail respiratoire, nous avons constaté que le WOB était en général plus bas sous CPAP et VNI au cours des DRA modérées à

sévères avec une $ETCO_2$ plus élevée et des VT plus bas. La variation de l' $ETCO_2$ reflète la variation de la ventilation minute et du *drive* respiratoire. Une $ETCO_2$ basse traduit une hyperventilation alvéolaire et donc un *drive* respiratoire plus important et des VT plus élevés. À l'inverse, un $ETCO_2$ élevé est plutôt le reflet d'une hypoventilation alvéolaire. Au cours des DRA légères, le WOB et l' $ETCO_2$ étaient tous les deux bas sous VNI alors qu'une élévation de l' $ETCO_2$ semblait attendue dans ce contexte. Cet exemple illustre bien le principe de surassistance, la VNI était associée à une augmentation du VT générant ainsi une surdistension. Du fait de la DRA, le WOB est plus bas car le travail respiratoire était surcompensé. Le WOB n'est donc par un outil suffisant dans ces conditions pour évaluer l'efficacité du travail respiratoire et reste difficile à évaluer au lit du malade.

En pratique clinique, il existe plusieurs moyens pour mesurer l'effort respiratoire du patient en cas de DRA. La *pressure time-product* (PTP_{es}), le WOB, ou la pression musculaire oesophagiennes (P_{mus}) par le biais d'une étude de l'activité diaphragmatique par manométrie oesophagienne (19). Part cette même technique, la mesure de la pression oesophagienne (ΔP_{eoso}), reflet de la pression pleurale (P_{pl}), entre la fin de l'inspiration et de l'expiration, permet un calcul plus précis de la ΔPTP définis par $\Delta PTP = \Delta P_{alv} - \Delta P_{eoso}$ (63). Malgré la fiabilité de ces outils, le caractère invasif de ces mesures permet de les réaliser uniquement chez les patients intubés et ventilés. Il existe cependant d'autres alternatives non-invasives permettant de détecter un effort respiratoire important sous ARNI.

Sous VNI, il est possible d'utiliser le HACOR score (64), un score prédictif d'échec sous celle-ci en prenant en compte la fréquence cardiaque, l'acidose, le score de Glasgow, le rapport PaO_2/FiO_2 et la FR. Une nouvelle mise à jour en 2022 invite à considérer en plus des critères déjà cités la présence d'une pneumonie, d'un œdème pulmonaire, d'un SDRA, d'une immunosuppression, d'un choc septique et d'un score SOFA élevé. Plus ce score est élevé, plus le risque d'échec sous VNI est important. Les patients avec un score HACOR mis à jour de ≤ 7 , 7,5-10,5, 11-14 et > 14 , respectivement, ont été classés comme ayant une probabilité faible, modérée, élevée et très élevée d'échec de la VNI. Un score élevé indique un risque plus élevé d'échec de la VNI (64). Sous VNI il est également possible de surveiller les VT pour limiter le

risque de surdistension. Cependant sous VNI le VT n'est pas fixe et à tendance à être plus élevé au cours du SDRA du fait du *drive* respiratoire important ; d'autre part, il est parfois nécessaire d'augmenter AI pour soulager le travail respiratoire. La définition de volume protecteur ($< 6 \text{ ml/Kg}$) n'est souvent pas applicable dans ce contexte (42) même si certains auteurs considèrent qu'un $\text{VT} < 9,5 \text{ ml/Kg}$ est protecteur (46).

Sous OHD, le calcul du score ROX index permet de prédire le succès ou d'échec en cas des DRA sous OHD. Il est calculé par la formule $\text{SpO}_2/(\text{FiO}_2 \times \text{FR})$, où SpO_2 représente la saturation en O_2 . Un ROX index $\leq 4,88$ à H2, H6 ou H12 d' OHD est corrélé à un risque plus élevé de recours à l'intubation et à une mortalité importante sous ventilation mécanique (65). La prise en compte de la FR et la persistance d'un ROX index $\leq 4,88$ restent les facteurs de risques indépendants d'intubation car elle reflète l'intensité du *drive* respiratoire (66). En 2023, Menga et al. (62) s'est intéressé à la surveillance de la capnie chez des patients présentant une IRA et sous VNI Helmet[®], la CPAP Helmet[®], et l'OHD. Celui-ci a supposé l'existence d'une corrélation entre les outils de mesure invasifs (PTP_{es} , P_{mus} , $\Delta\text{P}_{\text{es}}$) et la mesure de la capnie. Ces travaux ont mis en évidence que, en cas d'efforts respiratoires considéré comme élevés, les patients qui avaient une PCO_2 élevée initialement avaient une réduction plus importante de la PTP_{es} et de la $\Delta\text{P}_{\text{es}}$, traduisant donc une diminution du travail respiratoire sous VNI.

A la lumière de ces résultats, nous sommes parvenus aux conclusions suivantes : notre modèle est particulièrement exposé au risque de surdistension et d'atelectrauma, et ceux de façon croissante avec l'intensité de la DRA. La prise en compte d'un effort ou *drive* respiratoire important et la surveillance de son évolution sous ARNI sont primordiales car ils constituent le *primum novens* à la genèse du PSILI. La détection d'un *drive* respiratoire important constitue donc une première étape. Il existe une relation entre une ETCO_2 basse, un VT élevé, une FR élevée et un *drive* respiratoire important. Nos résultats laissent donc supposer un réel intérêt à la surveillance de l' ETCO_2 et de la FR sur le soulagement du *drive* respiratoire. L'ensemble de nos résultats nous permettent de personnaliser le choix du type d'ARNI à un niveau de DRA sur un profil de patient atteint de PID très sévère. Au cours des DRA sévères, aucune des ARNI ne prévient le risque de PSILI. La seule ARNI qui

permettrait à défaut un soulagement du travail respiratoire est la VNI mais au pris d'une surdistension. Pour les DRA modérées, seule la CPAP permettrait à la fois un soulagement du travail respiratoire et une diminution du risque de PSILI. Au cours des DRA légères, l'OHD semble être la seule ARNI permettant à la fois un soulagement du travail respiratoire avec une quasi-normalisation de l'ETCO₂. A l'inverse la VNI apparaît associée à un risque de surrassistance et de surdistension. En cas de recours ultérieur à une ARNI de 2^{ème} intention en cas de soulagement incomplet du travail respiratoire, la VNI semble être l'ARNI offrant un meilleur soulagement du travail respiratoire sans surrisque de PSILI.

II- Etude de l'impact de la ventilation mécanique au cours des EA-PID :

En cas d'échec d'ARNI lors d'une EA-PID, le patient peut être placé sous VI. Nous avons étudié dans cette partie les conséquences de la VI et de différents paramètres sur la survenue du VILI.

Au cours de la titration du VT, la compliance dynamique (C_{dyn}) restait constante puis diminuait à partir d'un VT supérieur à 6 ml/kg PPT. Cette chute de C_{dyn} s'accompagnait d'une baisse de l'EELV, d'une augmentation de la $TP_{télé-inspi} > à 20$ cmH₂O, de $\Delta P > à 14$ cmH₂O et du $strain_{alv} > à 1,5$ ml traduisant une surdistension alvéolaire. S'y associait une augmentation de la puissance mécanique au-dessus de 17 J/min. Dans les situations à VT faibles à ultra-faibles (5, 4 et 3 ml/Kg PPT), l'EELV et la C_{dyn} restaient stable sans dérecrutement (V_{PEP} et $TP_{télé-expi}$ stable). La PM, la ΔPTP et le $strain_{alv}$ augmentaient que très légèrement sans dépasser les seuils déjà définis. En revanche, l' $ETCO_2$ augmentait très nettement jusqu'à 130 mmHg.

L'augmentation de la PEP à un faible niveau était associée à un risque de surdistension à partir de PEP 5 cmH₂O et de VILI à partir de PEP 7 cmH₂O. L' $ETCO_2$ restait stable tout au long de la titration. À PEP 0 cmH₂O on observait un V_{PEP} et un EELV plus bas mais avec une C_{dyn} stable traduisant une tendance dérecrutement sans pour autant s'accompagner d'une augmentation du risque de VILI.

L'augmentation de la FR jusqu'à une FR à 30 cpm était associée à une augmentation de la PEP_{tot} , de ΔV_{PEP} et de la $TP_{end-expi}$ et une baisse de C_{dyn} mais l'EELV restait stable traduisant un mécanisme d'hyperinflation dynamique sans surdistension. On observait une surdistension associé à un risque de VILI seulement pour une FR à 35 cpm. L' $ETCO_2$ diminuait avec l'augmentation de la FR mais dans des proportions moins importantes qu'au cours de la titration du VT. Au cours de la titration du Ti , la C_{dyn} était stable. Il n'était pas mis en évidence de surdistension ou de risque de VILI.

Que ce soit au cours de la titration du VT, de la PEP, de la FR ou du Ti , nous avons observé une différence significative de compliance dynamique dans toutes les conditions de ventilation pour les seuils de ΔP à 14 cmH₂O, de P_{Plat} à 30 cmH₂O, et

de $TP_{\text{télé-inspi}}$ à 20 cmH₂O ($p < 0,01$). Le VT, le V_{PEP} et l'EELV étaient principalement distribués dans C_{t2} dans tous les paramètres.

L'ensemble de ces résultats soulignent un risque de surdistension avec augmentation du risque de VILI malgré un niveau de PEP et de VT faible. Néanmoins la conservation d'un VT < à 6 ml/Kg PPT et une PEP à < à 5 cmH₂O ne s'accompagnait pas d'un surrisque de VILI malgré la mise en évidence d'une tendance au dérecrutement à PEP 0 cmH₂O.

Une des clefs supposée pour diminuer le risque de VILI dans le modèle du SDRA est de favoriser le *strain* statique avec des niveaux de PEP élevés. Au cours du SDRA la C_{dyn} est altérée du fait de la composante oedémateuse et de l'atelectrauma dans les régions postéro-inférieures. L'application d'une PEP externe permet d'homogénéiser les territoires ventilatoires et de recruter les territoires non aérés (15). Pour rappel les EA-PID ont tendance à mimer le comportement d'un SDRA de type F (26). Dans cette situation la C_{dyn} n'est pas uniquement altérée par l'œdème interstitiel, mais aussi par la composante fibreuse (non recrutée). Ainsi le recrutement permis par l'application d'une PEP est à la fois excessif car les territoires collabés sont moins nombreux ; et restreint par la composante fibrotique (26). La PEP appliquée aux EA-PID représente même un risque de surdistension et de VILI en extériorisant le tissu pulmonaire distensible en dehors de l'anneau fibreux, majorant ainsi le *strain* et le *stress* local (7,8). Cette situation est responsable d'une baisse de la compliance pulmonaire, sans amélioration de l'oxygénation ou de la mortalité (67).

Une étude publiée en 2023 par Tonelli et al. (38) a comparé différents niveaux de PEP (0 cmH₂O, entre 4 et 8 cmH₂O et titrée pour obtenir une $TP_{\text{télé-expi}}$ positive) au cours du SDRA et des EA-PID. Dans le groupe EA-PID, que la PEP soit à 0 cmH₂O ou qu'elle soit titrée, on assistait à des ΔPTP plus importantes qu'avec une PEP basse à 4-8 cmH₂O. Ces situations reflétaient un mécanisme d'atelectrauma à PEP 0 cmH₂O (associé à une $TP_{\text{télé-expi}}$ négative à -4.3 cmH₂O) et de surdistension en cas de PEP titré et ceux de façon plus importante en cas d'EA-PID qu'au cours du SDRA. Cependant, dans notre étude la $TP_{\text{télé-expi}}$ était proche de 0 cmH₂O mais restait positive. Ce chiffre est probablement surestimé car l'élastance de la paroi thoracique

n'était pas prise en compte dans notre modèle de poumon artificiel. Le risque de VILI en est donc sous-estimé.

En résumé, l'insuffisance ou l'excès de PEP représente des situations à risques de VILI au cours des EA-PID. Une PEP à 4 cmH₂O semble être dans notre modèle un meilleur compromis entre risque de surdistension et dérecrutement.

La modélisation de scénari à VT faibles à ultra-faibles (5, 4 et 3 ml/Kg PPT) était le moins pourvoyeur de VILI. Cependant, on assistait une élévation exponentielle l'ETCO₂. Le risque de VILI était probablement sous-estimé et la variation de l'ETCO₂ surestimé car la FR, qui constitue un facteur de risque d'augmentation de la puissance mécanique (34), n'était pas augmentée comme attendue dans les situations à faibles VT. La ventilation à faible VT est déjà réalisée au cours des SDRA sévères. Dans ces conditions, il est proposé une hypercapnie permissive mais qui reste toléré jusqu'à un seuil de PH > à 7,20 (68). En 2023, Richard et al. se sont intéressés à la ventilation à VT faibles et ultra-faibles de patients atteints pneumopathies à COVID-19. Celui-ci a montré une hausse des acidoses respiratoires sévères et une absence d'amélioration de la survie à 90 jours. Ces résultats pouvaient être expliqués par une absence de recours à l'oxygénation par membrane extra-corporelle ou ECMO (68). Son utilisation constituerait une *bridge therapy* dans l'attente de la transplantation au cours des EA-PID pour les patients éligibles à la transplantation pulmonaire comme démontrée par Trudzinski et al. en 2016 (69).

Paradoxalement, nous avons constaté que pour un VT ≤ à 6 ml/Kg PPT, la P_{plat} restait inférieur à 30 cmH₂O alors que la ΔPTP augmentait très nettement et que la PM était > à 17 J/min. Cette observation permet de rappeler que l'utilisation de P_{plat} comme seul marqueur pour prévenir le risque de VILI au cours de la VI n'est pas suffisante. On rappelle que ΔPTP, reflet du *stress*, s'exprime également par la formule $\Delta PTP = P_{alv\ tél\é-inspi} \times E_l / E_{rs}$. Avec une même pression de plateau P_{plat} qui correspond à P_{alv-télé inspi}, on peut obtenir des niveaux différents de *stress* car l'élastance pulmonaire est différente (70). Il existe une variabilité inter-individuelle du rapport E_l / E_{rs} où E_L correspond à l'élastance pulmonaire et E_{rs} correspond à l'élastance du système respiratoire, c'est-à-dire $E_{rs} = E_l + E_w$, E_w représente l'élastance de la paroi thoracique

(71). Dans un poumon sain, le rapport E_i/E_{rs} est de 0,5. Au cours du SDRA, la compliance pulmonaire (inverse de l'élastance) est réduite par le phénomène de *baby lung*. Ce rapport varie entre 0,2 et 0,8 en fonction de la baisse ou l'élévation de la compliance permit par le recrutement alvéolaire lié à la PEP (71). Comme il a été montré précédemment, au cours des EA-PID, la compliance pulmonaire n'est pas uniquement altérée par l'œdème alvéolaire mais aussi par la composante fibreuse (peu recrutable) ; ce qui explique un rapport E_i/E_{rs} plus élevé qu'au cours des EA-PID autour de 0,9 et donc une susceptibilité au *stress* plus élevé (72).

Pour évaluer le *stress* de manière fiable et reproductible, la mesure de la ΔP_{eoso} peut être calculée par manométrie oesophagienne, permettant ainsi le calcul de ΔPTP . Cependant du fait de la position centrale de la sonde de manométrie dans le thorax, la mesure de la ΔP_{eoso} et donc le calcul de la $TP_{télé-inspi}$ par manométrie peut avoir pour conséquence une sous-estimation de la ΔPTP dans les régions postéro-inférieures (particulièrement à risque de VILI chez un patient EA-PID) et une surestimation de ce risque dans les régions antérieures (63).

La *driving pressure* est le reflet du *stress* dynamique et semble être un meilleur marqueur du risque de VILI car elle prend en compte notamment la modification de la compliance pulmonaire et ceux, indépendamment de P_{plat} . En 2015, Amato et al. (73) à montré une augmentation de la mortalité avec l'augmentation de ΔP au cours du SDRA même lorsque la P_{plat} est inférieure à 30 cmH₂O. Ces résultats ont été confirmés par une autre étude en 2016 avec un seuil de ΔP à 13 cmH₂O (33). C'est donc le facteur prédictif de mortalité le plus facilement utilisable en pratique clinique au cours de la ventilation mécanique. Il permettrait de réduire la puissance mécanique de 7% en ciblant un ΔP entre 12 et 14 cmH₂O au cours du SDRA (34).

Dans notre étude, l'augmentation de la FR, était associée un phénomène de trappage expiratoire avec une tendance à « l'hyperinflation dynamique » (74). En effet, en cas d'augmentation de la FR, le temps inspiratoire est privilégié au temps expiratoire, donc du volume de fin d'inspiration est insuffisamment éliminé lors de l'expiration, ce qui explique un stabilité de l'EELV et de C_{dyn} au cours de nos mesures (74). Ce mécanisme est déjà décrit dans la littérature et peut être associé à un risque de

surdistension, d'élévation de la puissance mécanique (75) et de la mortalité (34) au cours du SDRA mais avec un retentissement toutefois moins important que la variation de la *driving pressure* (46). Dans notre étude, l'impact de la FR est minime sur le risque de VILI et était associé à un risque de surdistension uniquement pour une FR à 35 cpm.

L'ensemble de nos résultats permettent à présent de mieux prévoir le risque de VILI au cours des EA-PID. Les paramètres jugés comme protecteurs dans notre étude sont un VT à \leq à 6 ml/Kg, une PEP à 4 cmH₂O et une FR < à 35 cpm. En pratique clinique, l'évaluation du VILI est un enjeu majeur et nécessite des outils de monitoring des conséquences de la ventilation mécanique. La ΔP , aux dépens de la P_{plat} semble être pertinente sous réserve de confirmer un seuil de 14 cmH₂O dans l'EA-PID sur des études cliniques avec analyse de la mortalité.

III- Limites de l'étude :

Notre étude présente quelques limites. Tout d'abord, ce modèle ne reproduit pas les interactions coeur-poumon et les conséquences de la PEP sur l'hémodynamique du patient, d'autant plus que l'hypertension pulmonaire (HTAP) est souvent associée au PID (3). Les conséquences sur l'oxygénation (rapport PaO_2/FiO_2) et la réponse ventilatoire centrale à l'hypoxémie ne sont pas modélisables sur ce modèle et méritent d'être confrontés à des études cliniques. Cependant les mesures d'ETCO₂ réalisées lors de cette étude en non-invasif semblent cohérentes avec l'étude de Menga et al. (62).

D'autres facteurs de VILI peuvent survenir et aggraver la réponse sous assistance ventilatoire comme l'inflammation, la surcharge hydrosodée (44) ou tout autres facteurs d'agressions locaux (16) qui ne peuvent être simulés au cours d'une étude physiologique.

Dans notre étude une FiO_2 à 21% était réglée mais en vie réelle l'EA-PID peut s'accompagner d'une hypoxémie importante nécessitant des besoins en FiO_2 élevés. En effet, un enrichissement important en FiO_2 peut induire une toxicité pulmonaire directe et systémique via la libération de radicaux libres. En conséquence, le stress oxydatif généré peut entretenir un état pro-inflammatoire évoluant vers la fibrose (76). Il est donc possible que le risque de PSILI soit sous-estimé dans notre étude.

Nous avons simulé le risque de VILI ou de PSILI d'un modèle de patient avec une altération sévère de la compliance. En pratique, il existe des altérations fonctionnelles légères à modérées mais qui n'ont pas été modélisées au cours de cette étude. Il existe une relation entre l'altération de la compliance et la survenue du *stress*. En étudiant des profils plus larges de patients nous serions plus à même de personnaliser la prise en charge ventilatoire non seulement en fonction de la gravité de la DRA mais aussi de la sévérité fonctionnelle de la PID (8,16,70).

Au cours de cette étude nous avons constaté que les EA-PID présentent une susceptibilité accrue au VILI et au PSILI. Ainsi, les seuils définis dans la littérature confirmant ces risques au cours du SDRA ne sont peut-être pas applicables au cours des EA-PID, voire peuvent être sous-estimés : Des études cliniques mériteraient d'être réalisées afin de confirmer ou d'infirmer ces valeurs.

CONCLUSION :

Ce modèle de poumon mécanique informatisé nous a permis de reproduire le comportement ventilatoire du poumon fibrotique au cours des EA-PID sous VI et ARNI. Grâce à nos simulations de la ventilation invasive, nous avons pu proposer une stratégie de ventilation protectrice au cours des EA-PID associées à un profil fonctionnel de PID très sévère : VT cible à 6 ml/Kg, une PEP basse à 4 cmH₂O, une FR < 35 cpm /min, qui nécessitera d'être confirmée en clinique. Le risque de PSILI sous ARNI semble dépendant de la sévérité de la DRA sous-jacente et de la réponse du patient à l'ARNI en termes de soulagement du travail respiratoire. Contrairement aux données récentes de la littérature dans l'IRA *de novo*, la VNI semblerait présenter des propriétés intéressantes en cas de DRA modérée à sévère, à confirmer par des données cliniques. Des travaux futurs seront nécessaires pour définir des paramètres d'évaluation de la réponse à une ARNI afin de personnaliser la prise en charge ventilatoire selon la sévérité de la DRA et de la PID sous-jacente.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cottin V, Capron F, Grenier P. Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques. *Rev Mal Respir.* 2004;
2. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. Drazen JM, éditeur. *N Engl J Med.* 3 sept 2020;383(10):958-68.
3. Cottin V, Bonniaud P, Cadranel J, Crestani B, Jouneau S, Marchand-Adam S, et al. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique – Actualisation 2021. Version courte. *Revue des Maladies Respiratoires.* mars 2022;39(3):275-312.
4. Van Den Bosch L, Luppi F, Ferrara G, Mura M. Immunomodulatory treatment of interstitial lung disease. *Ther Adv Respir Dis.* janv 2022;16:175346662211170.
5. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases— subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *The Lancet Respiratory Medicine.* mai 2020;8(5):453-60.
6. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 août 2016;194(3):265-75.
7. Marchioni A, Tonelli R, Rossi G, Spagnolo P, Luppi F, Cerri S, et al. Ventilatory support and mechanical properties of the fibrotic lung acting as a “squishy ball”. *Ann Intensive Care.* 4 févr 2020;10:13.
8. Hayat Syed MK, Bruck O, Kumar A, Surani S. Acute exacerbation of interstitial lung disease in the intensive care unit: Principles of diagnostic evaluation and management. *World J Crit Care Med.* 9 juin 2023;12(3):153-64.
9. Kershaw CD, Batra K, Torrealba JR, Terada LS. Characteristics and evaluation of acute exacerbations in chronic interstitial lung diseases. *Respiratory Medicine.* juill 2021;183:106400.
10. Charokopos A, Moua T, Ryu JH, Smischney NJ. Acute exacerbation of interstitial lung disease in the intensive care unit. *World J Crit Care Med.* 9 janv 2022;11(1):22-32.
11. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *European Respiratory Journal.* 1 févr 2011;37(2):356-63.
12. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med.* 1 oct 2012;38(10):1573-82.

13. Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, Bernard G, Bersten AD, Brochard LJ, et al. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 janv 2024;209(1):37-47.
14. Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive Care Med*. juill 2023;49(7):727-59.
15. Piquilloud L, Mercat A. Stress et strain : application au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë. *Réanimation*. juill 2014;23(4):412-9.
16. Marchioni A, Tonelli R, Cerri S, Castaniere I, Andrisani D, Gozzi F, et al. Pulmonary Stretch and Lung Mechanotransduction: Implications for Progression in the Fibrotic Lung. *IJMS*. 16 juin 2021;22(12):6443.
17. Gattinoni L, Carlesso E, Caironi P. Stress and strain within the lung. *Curr Opin Crit Care*. févr 2012;18(1):42-7.
18. 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.
19. Ríos-Castro F, González-Seguel F, Molina J. Respiratory drive, inspiratory effort, and work of breathing: review of definitions and non-invasive monitoring tools for intensive care ventilators during pandemic times. *Medwave*. 29 avr 2022;22(03):e002550-e002550.
20. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, et al. Lung Recruitment in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 27 avr 2006;354(17):1775-86.
21. Nieman GF, Satalin J, Andrews P, Aiash H, Habashi NM, Gatto LA. Personalizing mechanical ventilation according to physiologic parameters to stabilize alveoli and minimize ventilator induced lung injury (VILI). *Intensive Care Med Exp*. 2 févr 2017;5:8.
22. Guérin C., Syndrome de détresse respiratoire aiguë, *Anesthésie-Réanimation*, 2017, ISSN 0246-0289,
23. Carreaux G, Perier F, Maraffi T, Razazi K, De Prost N, Mekontso Dessap A. Patient self-inflicted lung injury : ce que le réanimateur doit connaître. Schnell D, Charles PE, éditeurs. *Méd Intensive Réa*. janv 2019;28(1):11-20.
24. Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, Thompson BT, Ware LB, Matthay MA. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *The Lancet Respiratory Medicine*. août 2014;2(8):611-20.

25. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1099-102.
26. Tonelli R, Marchioni A, Tabbì L, Fantini R, Busani S, Castaniere I, et al. Spontaneous Breathing and Evolving Phenotypes of Lung Damage in Patients with COVID-19: Review of Current Evidence and Forecast of a New Scenario. *J Clin Med.* 2 mars 2021;10(5):975.
27. Marchioni A, Tonelli R, Ball L, Fantini R, Castaniere I, Cerri S, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons learned from acute respiratory distress syndrome? *Crit Care.* 23 mars 2018;22:80.
28. Fujii H, Hara Y, Saigusa Y, Tagami Y, Murohashi K, Nagasawa R, et al. ILD-GAP Combined with the Charlson Comorbidity Index Score (ILD-GAPC) as a Prognostic Prediction Model in Patients with Interstitial Lung Disease. *Canadian Respiratory Journal.* 8 févr 2023;2023:1-10.
29. Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: A randomized, controlled trial*. *Critical Care Medicine.* mai 2006;34(5):1311-8.
30. 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.
31. 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.
32. Haudebourg AF, Tuffet S, Perier F, Razazi K, de Prost N, Mekontso Dessap A, et al. Driving pressure-guided ventilation decreases the mechanical power compared to predicted body weight-guided ventilation in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care.* 20 juin 2022;26:185.
33. on behalf of the investigators of the Acurasys and Proseva trials, Guérin C, Papazian L, Reignier J, Ayzac L, Loundou A, et al. Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. *Crit Care.* déc 2016;20(1):384.
34. Costa ELV, Slutsky AS, Brochard LJ, Brower R, Serpa-Neto A, Cavalcanti AB, et al. Ventilatory Variables and Mechanical Power in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 août 2021;204(3):303-11.
35. Serpa Neto A, Deliberato RO, Johnson AEW, Bos LD, Amorim P, Pereira SM, et al. Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: an analysis of patients in two observational cohorts. *Intensive Care Med.* nov 2018;44(11):1914-22.

36. Taniguchi H, Kondoh Y. Acute and subacute idiopathic interstitial pneumonias: Acute and subacute IIPs. *Respirology*. juill 2016;21(5):810-20.
37. Matsunashi A, Nagata K, Morimoto T, Tomii K. Mechanical ventilation for acute exacerbation of fibrosing interstitial lung diseases. *Respiratory Investigation*. mai 2023;61(3):306-13.
38. Tonelli R, Grasso S, Cortegiani A, Ball L, Castaniere I, Tabbi L, et al. Physiological effects of lung-protective ventilation in patients with lung fibrosis and usual interstitial pneumonia pattern versus primary ARDS: a matched-control study. *Crit Care*. 18 oct 2023;27(1):398.
39. Bae E, Park J, Choi SM, Lee J, Lee SM, Lee HY. Association between timing of intubation and mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Acute Crit Care*. 30 nov 2022;37(4):561-70.
40. Benzidi Y, Robriquet L. L'oxygénothérapie dans tous ces états ou comment administrer l'oxygène en 2014 ? *Réanimation*. janv 2014;23(1):65-75.
41. Riou M.,Canuet M.,Kessler R., Insuffisance respiratoire chronique et son traitement instrumental (oxygénothérapie et ventilation mécanique), *Pneumologie*, Volume 32, Issue 3, 2021, Pages 1-20, ISSN 1155-195X,
42. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J*. août 2017;50(2):1602426.
43. Mollica C, Paone G, Conti V, Ceccarelli D, Schmid G, Mattia P, et al. Mechanical Ventilation in Patients with End-Stage Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration*. 2010;79(3):209-15.
44. Vianello A, Arcaro G, Battistella L, Pipitone E, Vio S, Concas A, et al. Noninvasive ventilation in the event of acute respiratory failure in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Journal of Critical Care*. août 2014;29(4):562-7.
45. Tomii K, Tachikawa R, Chin K, Murase K, Handa T, Mishima M, et al. Role of Non-invasive Ventilation in Managing Life-threatening Acute Exacerbation of Interstitial Pneumonia. *Intern Med*. 2010;49(14):1341-7.
46. Tonelli R, Castaniere I, Cortegiani A, Tabbi L, Fantini R, Andrisani D, et al. Inspiratory Effort and Respiratory Mechanics in Patients with Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary fibrosis: A Preliminary Matched Control Study. *Pulmonology*. sept 2022;S2531043722002045.
47. Sanguanwong N, Jantarangsi N, Ngeyvijit J, Owattanapanich N, Phoophiboon V. Effect of noninvasive respiratory support on interstitial lung disease with acute respiratory failure: A systematic review and meta-analysis. *Can J Respir Ther*. 59:232-44.

48. Yokoyama T, Tsushima K, Yamamoto H, Koizumi T, Kubo K. Potential benefits of early continuous positive pressure ventilation in patients with rapidly progressive interstitial pneumonia: Early intervention with NIV for RPIP. *Respirology*. févr 2012;17(2):315-21.
49. Girault C, Boyer D, Jolly G, Carpentier D, Béduneau G, Frat JP. Principes de fonctionnement, effets physiologiques et aspects pratiques de l'oxygénothérapie à haut débit. *Revue des Maladies Respiratoires*. mai 2022;39(5):455-68.
50. Besnier E, Hobeika S, NSeir S, Lambiotte F, Du Cheyron D, Sauneuf B, et al. High-flow nasal cannula therapy: clinical practice in intensive care units. *Ann Intensive Care*. 4 sept 2019;9(1):98.
51. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 4 juin 2015;372(23):2185-96.
52. Bräunlich J, Mauersberger F, Wirtz H. Effectiveness of nasal highflow in hypercapnic COPD patients is flow and leakage dependent. *BMC Pulm Med*. déc 2018;18(1):14.
53. Bräunlich J, Köhler M, Wirtz H. Nasal High-Flow (NHF) Improves Ventilation in Patients with Interstitial Lung Disease (ILD)—A Physiological Study. *JCM*. 8 sept 2023;12(18):5853.
54. Artaud-Macari E, Fresnel E, Kerfourn A, Roussel C, Debeaumont D, Melone MA, et al. Modeling ventilation of patients with interstitial lung disease at rest and exercise: a bench study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*; 55. Artaud-Macari E, Fresnel E, Melone MA, Roger PA, Morisse-Pradier H, Salaün M, et al. Patient self-inflicted lung injury in acute exacerbation of interstitial lung disease: a bench study. *Eur Respir J* 2023; 62 : PA1219.
56. Patout M, Fresnel E, Lujan M, Rabec C, Carlucci A, Razakamanantsoa L, et al. Recommended Approaches to Minimize Aerosol Dispersion of SARS-CoV-2 During Noninvasive Ventilatory Support Can Cause Ventilator Performance Deterioration. *Chest*. juill 2021;160(1):175-86.
57. Rabec C, Fresnel E, Rétory Y, Zhu K, Joly K, Kerfourn A, et al. Addition of bacterial filter alters positive airway pressure and non-invasive ventilation performances. *Eur Respir J*. avr 2022;59(4):2102636.
58. Blankman P, Hasan D, Bikker IG, Gommers D. Lung stress and strain calculations in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand*. janv 2016;60(1):69-78.
59. Mauri T, Turrini C, Eronia N, Grasselli G, Volta CA, Bellani G, et al. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 mai 2017;195(9):1207-15.

60. Silva PL, Ball L, Rocco PRM, Pelosi P. Physiological and Pathophysiological Consequences of Mechanical Ventilation. *Semin Respir Crit Care Med.* juin 2022;43(3):321-34.
61. Haudebourg AF, Maraffi T, Tuffet S, Le Corvoisier P, Mekontso Dessap A, Carteaux G. Influence of different noninvasive oxygenation support devices on tidal volume. *Ann Intensive Care.* 25 nov 2023;13(1):116.
62. Menga LS, Cese LD, Rosà T, Cesarano M, Scarascia R, Michi T, et al. Respective Effects of Helmet Pressure Support, Continuous Positive Airway Pressure, and Nasal High-Flow in Hypoxemic Respiratory Failure: A Randomized Crossover Clinical Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 5 mai 2023;207(10):1310.
63. 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.
64. Duan J, Chen L, Liu X, Bozbay S, Liu Y, Wang K, et al. An updated HACOR score for predicting the failure of noninvasive ventilation: a multicenter prospective observational study. *Crit Care.* déc 2022;26(1):196.
65. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G, et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juin 2019;199(11):1368-76.
66. Magdy DM. Outcome of Early Initiation of High-flow Nasal Oxygen Therapy among Pneumonia Patients Presenting with Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Indian Journal of Critical Care Medicine.* 31 juill 2024;28(8):753-9.
67. Fernández-Pérez ER, Yilmaz M, Jenad H, Daniels CE, Ryu JH, Hubmayr RD, et al. Ventilator Settings and Outcome of Respiratory Failure in Chronic Interstitial Lung Disease. *Chest.* mai 2008;133(5):1113-9.
68. Richard JC, Terzi N, Yonis H, Chorfa F, Wallet F, Dupuis C, et al. Ultra-low tidal volume ventilation for COVID-19-related ARDS in France (VT4COVID): a multicentre, open-label, parallel-group, randomised trial. *The Lancet Respiratory Medicine.* nov 2023;11(11):991-1002.
69. Trudzinski FC, Kaestner F, Schäfers HJ, Fähndrich S, Seiler F, Böhmer P, et al. Outcome of Patients with Interstitial Lung Disease Treated with Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 mars 2016;193(5):527-33.
70. Grieco DL, Chen L, Brochard L. Transpulmonary pressure: importance and limits. *Ann Transl Med.* juill 2017;5(14):285-285.
71. Gattinoni L, Chiumello D, Carlesso E, Valenza F. Bench-to-bedside review: chest wall elastance in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care.* oct 2004;8(5):350-5.

72. Nava S, Rubini F. Lung and chest wall mechanics in ventilated patients with end stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. mai 1999;54(5):390-5.
73. 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.
74. Verlhac C. Physiologie et physiopathologie appliquées à la ventilation artificielle et aux principaux modes ventilatoires.
75. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringer P, Herrmann P, Moerer O, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med*. oct 2016;42(10):1567-75.
76. Hochberg CH, Semler MW, Brower RG. Oxygen Toxicity in Critically Ill Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 sept 2021;204(6):632-41.

Résumé

Introduction : L'exacerbation aiguë (EA) est une complication grave des pneumopathies interstitielles diffuses (PID), avec une mortalité élevée. L'objectif de ce travail était de modéliser l'impact des assistances respiratoires invasives (VI) et non invasives (ARNI) au cours des EA-PID et d'évaluer les risques de *ventilator induced lung injury* (VILI) et de *patient self inflicted lung injury* (PSILI).

Méthodes : Nous avons réalisé une étude physiologique sur un poumon mécanique informatisé configuré selon les caractéristiques d'une PID sévère en exacerbation aiguë. Dans une première partie, nous avons simulé plusieurs scénari en VI en mode ventilation assisté contrôlé (VAC) avec un volume courant (VT) croissant et une pression expiratoire positive (PEP) constante, puis avec un niveau croissant de PEP à VT constant. Dans une deuxième partie, nous avons étudié l'impact du type d'ARNI (masque haute concentration ou MHC, *continuous positive airway pressure* ou CPAP, ventilation non-invasive ou VNI, oxygénothérapie haut débit ou OHD) en fonction de la sévérité de la DRA.

Résultats : En VI, un VT de plus de 5ml/kg ou une PEP de plus de 4 cmH₂O était associé à une diminution significative de la compliance dynamique et du volume pulmonaire de fin d'expiration (EELV), alors que la pression de plateau (P_{Plat}), la pression motrice (ΔP), la puissance mécanique (MP), la pression transpulmonaire de fin d'expiration, de fin d'inspiration, totale ($TP_{\text{télé-expi}}$, $TP_{\text{télé-inspi}}$, ΔPTP), et le strain alvéolaire ($\text{Strain}_{\text{alv}}$) augmentaient. En ventilation spontanée (VS), le risque de PSILI, et le soulagement des efforts respiratoires, différaient en fonction de l'ARNI selon la sévérité de la DRA.

Conclusion : En VI, l'augmentation du VT et de la PEP sont associés à un risque de VILI. En VS, le choix de l'ARNI doit être guidé par le soulagement des efforts respiratoires du patient et personnalisé en fonction de la sévérité de la DRA. Le monitoring de la capnie est une voie de recherche clinique pertinente pour l'amélioration de la prise en charge des patients en EA-PID.

Mots-clefs : exacerbation aiguë de pneumopathies interstitielles diffuses, syndrome de détresse respiratoire aiguë, *ventilator-induced lung injury*, *patient self-inflicted lung injury*, ventilation invasive, assistances respiratoires non invasives