

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2011

THESE N°

**EVALUATION DES VARIATIONS
DE L'EAU PULMONAIRE EXTRA VASCULAIRE
ET DE L'HÉMODYNAMIQUE AU COURS
DE LA VENTILATION À HAUTE FRÉQUENCE
PAR OSCILLATIONS DANS LES SDRA SÉVÈRES**

THESE

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 14 octobre 2011

PAR

Lionel URSULET

Né le 11 novembre 1979 à Lons le Saunier (Jura)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur
M. le Professeur
Mme. le Professeur
M. le Docteur

Pierre BEAULIEU
Philippe VIGNON
Nathalie NATHAN-DENIZOT
Julien JABOT

Président
Juge
Juge
Juge et directeur



Université
de Limoges

FACULTÉ
DE MÉDECINE

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur Marc LASKAR
Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU
Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

*C.S = Chef de Service

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEAULIEU Pierre	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (C.S)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (C.S)	O.R.L.
BONNAUD François	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre(Sur 31.08.2014)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO- VASCULAIRE
COURATIER Philippe (C.S)	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry (C.S)	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	PEDIATRIE
DENIS François (Sur 31.08.2011)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

DESCAZEAUD Aurélien
DESPORT Jean-Claude
DRUET-CABANAC Michel (C.S)
DUMAS Jean-Philippe (C.S)
DUMONT Daniel (Sur 31.08.2012)
ESSIG Marie
FAUCHAIS Anne-Laure
FEISS Pierre (Sur 31.08.2013)
FEUILLARD Jean (C.S)
FOURCADE Laurent (C.S)
FUNALOT Benoît
GAINANT Alain (C.S)
GAROUX Roger (C.S)
GASTINNE Hervé (C.S) (Retraite au 04.10.10)
GUIGONIS Vincent
JACCARD Arnaud
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile
LABROUSSE François (C.S)

LACROIX Philippe
LASKAR Marc (C.S)

LIENHARDT-ROUSSIE Anne (C.S)
LOUSTAUD-RATTI Véronique
MABIT Christian (C.S)
MAGY Laurent
MARQUET Pierre
MATHONNET Muriel
MAUBON Antoine (C.S)
MELLONI Boris (C.S)
MERLE Louis (C.S)
MONTEIL Jacques (C.S)

MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique (Sur 31.08.2013)
MOUNAYER Charbel
NATHAN-DENIZOT Nathalie (C.S)

PARAF François

PLOY Marie-Cécile (C.S)
PREUX Pierre-Marie

ROBERT Pierre-Yves
SALLE Jean-Yves (C.S)

SAUTEREAU Denis (C.S)
SAUVAGE Jean-Pierre (Sur 31.08.2011)

UROLOGIE
NUTRITION
MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
UROLOGIE
MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
NEPHROLOGIE
MEDECINE INTERNE
ANESTHESIOLOGIE- REANIMATION
HEMATOLOGIE
CHIRURGIE INFANTILE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIEMOLECULAIRE
CHIRURGIE DIGESTIVE
PEDOPSYCHIATRIE
REANIMATION MEDICALE
PEDIATRIE
HEMATOLOGIE
IMMUNOLOGIE
ANATOMIE ET CYTOLOGIE
PATHOLOGIQUES
MEDECINE VASCULAIRE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-
VASCULAIRE
PEDIATRIE
HEPATOLOGIE
ANATOMIE
NEUROLOGIE
PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
CHIRURGIE DIGESTIVE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
PNEUMOLOGIE
PHARMACOLOGIE CLINIQUE
BIOPHYSIQUE ET
MEDECINE NUCLEAIRE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
CHIRURGICALE
ANATOMIE ET
CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
EPIDEMIOLOGIE,
ECONOMIE DE LA SANTE
ET PREVENTION
OPHTALMOLOGIE
MEDECINE PHYSIQUE ET DE
READAPTATION
GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

STURTZ Franck (C.S)	BIOCHIMIE , BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE , DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (Sur 31.08.2014)	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis (C.S)	ANATOMIE-CHIRURGIE GENERALE
VERGNENEGRE Alain (C.S)	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice (C.S)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (C.S)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse (C.S)	PHYSIOLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE
MOLECULAIRE	
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FUNALOT Benoît	BIOCHIMIE BIOLOGIE MOLECULAIRE
FUZIER Régis	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO- VASCULAIRE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MOUNIER Marcelle	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE
NUCLEAIRE	

TERRO Faraj
VERGNE-SALLE Pascale
VINCENT François
PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BIOLOGIE CELLULAIRE
THERAPEUTIQUE
PHYSIOLOGIE

CAIRE François

NEUROCHIRURGIE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel
BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE
MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie
MENARD Dominique
PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE
MEDECINE GENERALE
MEDECINE GENERALE

A Monsieur le Professeur P. BEAULIEU

Professeur des Universités d'Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Malgré notre brève rencontre, vous avez su comprendre mon enthousiasme et m'avez soutenu dans ce projet qui n'aurait pas vu le jour sans votre bénédiction.

Votre éloignement n'a aucunement altéré votre disponibilité et votre encadrement précieux.

Vous me faites l'immense honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.

Que ce travail soit pour moi l'occasion de vous témoigner mon profond respect.

A Madame le Professeur N. NATHAN-DENIZOT

Professeur des Universités d'Anesthésie et Réanimation Chirurgicale

Médecin des Hôpitaux

Vous m'avez accueilli et aidé à faire mes premiers pas en anesthésie.

Vous m'avez encouragé lors de mes choix de carrière et avez su être disponible et accessible tout au long de cet internat.

Je vous suis très reconnaissant d'accepter de juger ce travail.

A Monsieur le Professeur P. VIGNON

Professeur des Universités de Réanimation Médicale

Médecin des Hôpitaux

Mon premier stage dans votre service n'a fait que confirmer ma vocation. Je tacherai de garder en exemple votre énergie, votre motivation et la clarté de vos enseignements à toute heure.

Vous avez accepté de conclure ces années en jugeant mon travail,

Soyez ici remercié de l'honneur que vous me faites.

A Monsieur le Docteur J. JABOT

Praticien Hospitalier

Notre rencontre a été déterminante dans mon cursus.

Tu as accepté de diriger ce travail et ton engagement a été total de la conception à la conclusion. Ton exigence et ton dynamisme envers et contre « tous » m'ont poussé à progresser. Bien plus qu'un directeur de thèse, Tu as su m'apporter ton soutien aux moments clés.

Sois assuré de ma profonde reconnaissance.

A toute l'équipe médicale de la réanimation polyvalente de Saint Denis de la Réunion

Cette étude n'aurait jamais été possible sans votre participation active.

Votre implication et votre confiance m'honorent.

A Marion,

Tu as « tout lâché » pour me suivre, et tu as finalement bien peu profité de moi...

Ta présence a ensoleillé mon quotidien et allègrement remplacé bulles et poissons multicolores qui m'aidaient à rester zen. Tu es « ma rion de soleil » !

Merci de ton soutien et de ton indulgence, le meilleur reste à venir...

A mes parents qui ont pleinement vécu avec moi l'angoisse des partiels, des concours et de la thèse. Ces petites attentions dont vous avez le secret m'ont assuré toutes ces années de votre soutien indéfectible et confiant.

Vous avez bien mérité de souffler un peu. Merci de votre patience.

Votre fierté fait la mienne.

A mon frère, Gérard,

Ta présence tantôt défiante, moqueuse ou fière m'a accompagné et permis de prendre du recul à chaque étape de ma vie. Je garde en souvenir nos moments de complicité et les émotions fortes partagées, au grand dam de nos parents.

Toi, Stéphanie, Léa et Manon êtes bien trop loin!

A Patrick et Michelle,

Merci de votre accueil chaleureux et de votre présence à cet événement marquant de ma vie.

A Mimille,

« mon pote » toujours bouillonnante de projets, tu m'as souvent poussé à sortir le nez des bouquins. Nul doute que cette ouverture d'esprit et cette soif de connaissances qui t'habitent te réservent un destin exceptionnel.

A Caillou,

ma sœur de l'océan indien...je savais déjà que cette distance serait difficile à gérer, d'autant plus que nos vies à 180km/h ne nous laissent que peu de temps...En posant ces quelques mots, je touche un peu plus du doigt le vide béant que tu as laissé et je me rends compte à quel point ton visage radieux, bronzé et couvert de sel pouvait m'apaiser.

Nos passions nous rapprochent et nous éloignent...

ALOHA SISTA'

A Sev et Aurélie,

pour leur soutien constant et tout ce qu'elles savent déjà m'avoir apporté !

A Guillaume,

ton ouverture et tes facilités de communication m'ont toujours épaté, tu es trop loin pour que je puisse en profiter ! En attendant qu'on se retrouve sous le soleil, ...До скорого...

A Nenou,

ton naturel et ton humour te définissent autant que ta sensibilité et ta maladresse innée...chacun nous assurant fous rires et complicité qui sont le ciment de notre amitié.

A Florence et Pierre,

vous avez vécu de près ma « difficile » expérience niçoise. Balades en scooter et soirées barbecue à refaire le monde... ces moments passés ensemble ont tout simplement transformé cette épreuve en *dolce vita*...vous avez contribué à ma réussite et, ironie du sort, à mon éloignement !

ISSA NISSA !

A Benoit et Mélanie,

Tu as été la première épaule « limousine » sur laquelle j'ai pu m'appuyer. Avec ta sirène, nous partageons une certaine conception du bonheur et nous ne devrions pas tarder à nous retrouver...peut-être au premier concert de Ukulélé électrique.

A Dadou et Olivia, ma petite écolière ! Tous deux brillants externes, vous avez soit par votre douceur soit par votre humour contribué à mon bien-être limousin et je vous ai accordé tout mon « amour », avant que vous ne partiez avec, du côté obscur !

A Sylvia, pour ton amitié et ton soutien pour les inclusions qui tombent toujours « au plus mauvais moment », heureusement de façon alternative !!!

A Arnaud,

D'abord un modèle professionnel, si si, tu m'as offert ton amitié et ton soutien dans ces années difficiles, tu mérites tout le bonheur qui te tombe dessus !

A Juliette, Stan et Valentin

Votre petite famille est un havre de paix et de douceur et il fait bon s'y ressourcer... encore trop rarement ! Je maintiens mes prédictions de célébrité pour la lumineuse Juliette (même si, en anglais...héhé...bref !) ! Que cette thèse en soit témoin !

A Krol,

Probablement la seule personne au monde capable de comprendre F. Starling, de parler baleine, et de faire la tortue renversée. Merci de redonner le sourire chaque fois que nécessaire.

**Aux colocs de Bois-de-Nèfles puis Grand-Fond, sans oublier les « incrusts » de Boucan :
Caillou, Boutygirl, Clairon, Marianne, Jay, Seb, Thomasss, Mélo, Jean-Phi...**

Difficile de résumer cette année exceptionnelle et riche en rebondissements...je garde en souvenir les soirées déguisées, les « RAC », le rhum arrangé pour se réchauffer au sommet du Piton des neiges, les « mercredi boucan beach club », les cours de surf pour les nuls, mes départs « à l'arrache »...

Vous tous avez contribué à mon bien être « optimal » avant d'attaquer cette année difficile et je vous dois bien de trinquer avec un « punch salé... »

A Didier et Virginie d' « ESCAPADE »,

mes dealers officiels de bulles à toute heure du jour ou de la nuit...

une bulle pour Fanch, Olivier, Antoine, et les autres...

A mes Co-internes, sans qui ces années limousines n'auraient pas été, finalement, si douces.

- **Rémy**, alternativement « sniper », bourré d'angoisses ou s'esbaudissant. Ta discrétion cache une personnalité riche et affirmée. Ton amitié m'est chère.

- **Pauline**, éblouissante de bonne humeur et de mauvaise conscience! Les stages que nous avons partagés sont parmi mes meilleurs souvenirs d'internat.

- **Marie**, la plus corse des limousines et assurément la plus zen...en apparence! Ta présence apaisante (même stressée!) fait de toi un parfait binôme de SAMU.

Je me réjouis de travailler à nouveau avec toi.

- **Greg**, qui cumule humour, une vraie « boca » et un certain talent au squash!

« C'est trop'injuste »! Je suis content d'avoir réussi à briser ta coquille.

- **Charles, Lucie et Cathy** pour leur « fraîcheur ».

À nos mémorables et trop rares « road trip » pour la bonne cause du DESC.

Je suis particulièrement heureux de conclure ces années en votre compagnie...

Une sorte de débriefing global...un de plus!

Aux Docteurs Jean-Philippe REROLLE et Béatrice CHAMPTIAUX, qui m'ont accueilli et ont essayé de faire de moi le plus néphrologue des anesthésistes...en vain donc!

Aux praticiens hospitaliers du CHU, pour le métier qu'ils m'ont transmis et les conseils qu'ils m'ont prodigués mais plus particulièrement:

- aux Docteurs A.LANSADE, G.BECHONNET, D.BERENGUER, J.CROS et P.SENGES pour la confiance qu'ils m'ont accordé malgré mon esprit « accaparé ».

- aux Docteurs G.PIHAN et P.PEZE pour leur gentillesse et leur expérience qu'il nous ont transmise à la grande époque du SAMU.

Aux praticiens des hôpitaux périphériques et en particulier:

- aux Docteurs ENZEL, AUSTIN et KALADJI avec lesquels j'ai découvert l'anesthésie.

- au Docteur D.VILLATE pour son enthousiasme communicatif et avec lequel j'ai appris l'Anesthésie Loco Régionale.

- au Docteur P.MARCHAND pour sa gentillesse et son calme à toute épreuve.

Aux praticiens hospitaliers de la Réanimation Polyvalente de Limoges, j'ai appris à votre contact à forger mon raisonnement en étant tour à tour méthodique, efficace, dubitatif ou pragmatique.

Chacun de vous m'a laissé un bagage qui me sera utile tout au long de ma carrière et auquel je tacherai de faire honneur.

Aux praticiens hospitaliers de la Réanimation Polyvalente de la Réunion pour leur accueil et leur simplicité. Je suis très honoré d'intégrer cette équipe dynamique et me ferais fort de respecter l'un de ses principes : « la rigueur dans la bonne humeur ».

Je tiens plus particulièrement à remercier:

- le Docteur D.VANDROUX, chef de service, pour m'avoir accepté dans son équipe (en tant qu'interne, FFI, puis en tant que médecin) et pour m'avoir encouragé et éclairé de ses nombreux conseils avisés. Ce projet excitant n'aurait pas vu le jour sans son aide précieuse.
- le Docteur D.DROUET pour nos discussions animées sur la ventilation et pour avoir éclairci quelques uns des mystères de l'infectiologie.
- le Docteur B-A.GAUZERE pour m'avoir transmis l'amour du plasmodium.
- le Docteur A.ROUSSIAUX, mélange de force tranquille et de sagesse.
- le Docteur D.BELCOUR que je suis depuis une dizaine d'année et dont j'apprécie chaque jour un peu plus les qualités humaines et professionnelles.

Un souvenir ému pour les Docteurs B.BOUCHET, G.BOSSARD et B.LEAUTE avec lesquels j'aurais adoré continuer à travailler.

Aux IDE, IADE, IBODE qui m'ont alternativement, appris mon métier, encouragé, supporté souvent, insupporté quelquefois mais qui gardent le sourire et contribuent à la bonne ambiance de travail qui règne en SSPI, au bloc ou en réanimation avec une mention spéciale pour la « dream team » du 4-5 et ceux de la Réunion.

Aux P.A.R.M et aux secrétaires d'Anesthésie et de Réanimation pour leur sourire, les cours de sténo improvisés et leur patience face à mes étourderies.

Un grand merci donc, à ceux que j'ai oublié et qui ont certainement contribué, d'une façon ou d'une autre, à ma réussite scolaire ou personnelle.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

I. DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES :

- 1) Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue (SDRA)
- 2) Eau Pulmonaire Extra Vasculaire (EPEV)
- 3) Ventilation à haute fréquence par oscillations (HFO)
- 4) Interactions cœur-poumons au cours de la ventilation mécanique

II. MISE EN ŒUVRE D'UN PROTOCOLE DE SERVICE SUR LA PRISE EN CHARGE DU SDRA EN REANIMATION AU CHR F.GUYON

- 1) Introduction
- 2) Prise en charge initiale
- 3) Surveillance
- 4) Conduite à tenir en cas de SDRA réfractaire
- 5) Réalisation d'une plaquette distribuée à l'équipe de la réanimation

III. DONNEES EXPERIMENTALES : ETUDE DES VARIATIONS DE L'EPEV ET DE L'HEMODYNAMIQUE AU BRANCHEMENT DE L'HFO

- 1) Introduction
- 2) Objectifs
- 3) Matériels et méthodes
- 4) Résultats préliminaires
- 5) Discussion
- 6) Conclusion

IV. ANNEXES

1) Score de Ramsay

2) Plaque du protocole

3) Formulaire de consentement d'urgence (Famille)

4) Formulaire de consentement du patient

5) Dossier pour le comité de protection des personnes

V. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

VI. TABLE DES MATIERES

VII. SERMENT D'HIPPOCRATE

Liste des abréviations

ALI :	Acute Lung Injury
APRV :	Airway Pressure Release Ventilation
ARDS :	Acute Respiratory Distress Syndrome
CPAP :	Continuous positive Airway Pressure
CPA :	Cœur Pulmonaire Aigu
DD :	Décubitus Dorsal
DV :	Décubitus Ventral
ECLS :	ExtraCorporeal Life Support
ECMO :	Extra Corporeal Membrane Oxygenation
EPEV :	Eau Pulmonaire ExtraVasculaire = ExtraVascular Lung Water (EVLW)
ETO :	Echographie TransOesophagienne
ETT :	Echographie TransThoracique
EVLW :	ExtraVascular Lung Water = Eau Pulmonaire ExtraVasculaire (EPEV)
GEDV :	Global End Diastolic Volume = Volume TeleDiastolique Global (VTDG)
HFO :	High Frequency Oscillatory Ventilation (HFOV)
HFPV :	High Frequency Percussive Ventilation = Ventilation percussive à haute fréquence
HTAP :	HyperTension Artérielle Pulmonaire
ITBV :	Intra Thoracic Blood Volume = Volume Sanguin Intra Thoracique (VSIT)
ITTV :	Intra Thoracic Thermal Volume = Volume Thermique Intra Thoracique(VTIT)
ITV Ao :	Intégrale Temps Vitesse Aortique
mP _{aw} :	Mean Airway Pressure
MSFP :	Mean Systemic Filling Pressure = Pression systémique moyenne
NO :	Monoxyde d'Azote
PAP0 :	Pression de l'Artère Pulmonaire Occluse
PEP :	Pression Expiratoire Positive
PiCCO :	Pulse Contour Cardiac Output
PBV :	Pulmonary Blood Volume =Volume Sanguin Pulmonaire (VSP)
POD :	Pression de l'Oreillette Droite
P _{plat} :	Pression de Plateau
PTV :	Pulmonary Thermic Volume = Volume Thermique Pulmonaire (VTP)
SDRA :	Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu
SDRAA :	Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu de l'Adulte
SPECT :	Single Photon Emission Computed Tomography
TDTP :	ThermoDilution TransPulmonaire
TRALI :	Transfusion Related Acute Lung Injury
VES :	Volume d'Ejection Systolique
VILI :	Ventilator Induced Lung Injury
VSIT :	Volume Sanguin Intra Thoracique = Intra Thoracic Blood Volume (ITBV)
VSP :	Volume Sanguin Pulmonaire = Pulmonary Blood Volume (PBV)
VTDG :	Volume Télédiastolique Global = Global End Diastolic Volume (GEDV)
VTIT :	Volume Thermique Intra Thoracique = Intra Thoracic Thermal Volume (ITTV)
VTP :	Volume Thermique Pulmonaire = Pulmonary Thermic Volume (PTV)

INTRODUCTION

En réanimation, le Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue (SDRA) touche plus de 30% des patients, ce qui en fait une pathologie essentielle dont la prise en charge doit être optimisée et dont l'évolution doit être surveillée au plus près. Cette affection est toujours associée à une mortalité élevée variant entre 30 et 50%, et ce, malgré la « révolution » apportée par les études de l'ARDS network sur la ventilation protectrice.

Bien que la physiopathologie du SDRA soit de mieux en mieux comprise, la plupart des thérapeutiques alternatives proposées en cas d'échec de la ventilation protectrice peinent à démontrer un bénéfice significatif en terme de mortalité. Les étiologies diverses et les critères larges de définition du SDRA en font une entité protéiforme. De plus, l'arsenal disponible des thérapeutiques alternatives ou adjuvantes ainsi que les modalités d'application de ces thérapeutiques sont très variables d'un centre à un autre, voire d'un médecin à un autre. Cette hétérogénéité du syndrome et des traitements contribue à la difficulté de réalisation et d'interprétation des études. La mise en place d'un protocole de prise en charge du SDRA pourrait être bénéfique non seulement au patient de manière individuelle mais également à tous les patients en détresse respiratoire d'un service, voire à la communauté scientifique médicale!

L'ensemble des travaux scientifiques de ces vingt dernières années sur le SDRA tend vers un même objectif : la ventilation protectrice. Ce principe universel de « *primum non nocere* » peut parfois paraître utopiste en réanimation tant l'acuité des pathologies et la détresse des patients sont profondes. La ventilation à haute fréquence par oscillation, pourtant à l'opposé de la physiologie, semble correspondre à ces critères protecteurs et fera l'objet de ce travail.

Afin de pouvoir adapter et optimiser au plus tôt les thérapeutiques mises en place, le monitoring de ces patients est essentiel. La mesure des lésions pulmonaires fait l'objet de recherches dans de nombreux domaines (tomodensitométrie, marqueurs inflammatoires, etc.) mais aucune méthode n'est, à ce jour, validée et utilisable en pratique clinique courante. A ce jour, les traitements sont essentiellement adaptés en fonction des variations de l'oxygénation sanguine qui ne sont qu'une conséquence des lésions pulmonaires. La mesure de l'œdème lésionnel par thermodilution transpulmonaire et son évolution en fonction des différentes thérapeutiques

pourraient être une méthode intéressante mais celle-ci reste à évaluer dans cette indication.

Nous nous proposons donc d'étudier les variations hémodynamiques et d'eau pulmonaire extravasculaire sous ventilation à haute fréquence par oscillations dans le cadre du SDRA réfractaire. Afin que tous les patients soient comparables en termes de gravité et de thérapeutiques employées, un protocole de prise en charge et de surveillance a été mis en place dans le service pour tous les patients en SDRA après une revue approfondie de la littérature.

I. DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES :

1) SDRA

1.1) Définition / épidémiologie du SDRA

Initialement décrit en 1967 avec une douzaine de cas(1), le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est devenu par la suite la source de nombreux questionnements scientifiques en termes d'étiologies, d'épidémiologies et de thérapeutiques(2). L'absence d'homogénéité des descriptions rendait toute analyse peu interprétable.

La conférence de consensus américano-européenne de 1994(3) a défini le SDRA et l'Acute Lung Injury (ALI) avec des critères stricts et standardisés. Le but de cette conférence était d'améliorer la caractérisation et la prise en charge de cette pathologie alors grevée d'une mortalité variant de 10 à 90%.

Les critères retenus associent :

- la survenue précoce d'un infiltrat radiologique bilatéral (sur une radiographie thoracique de face)
- une hypoxémie artérielle mise en évidence par un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ pour l'ALI
- l'absence d'arguments pour une augmentation des pressions de remplissage de l'oreillette gauche et donc d'une étiologie cardiogénique à l'œdème pulmonaire (Pression Artérielle Pulmonaire Occluse $< 18\text{mmHg}$ lorsque celle-ci est disponible).

Le SDRA répondait aux mêmes critères que l'Acute Lung Injury (ALI) hormis le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$.

Le rôle de la Pression Expiratoire Positive (PEP) dans l'oxygénation avait déjà été discuté mais devant l'absence de données suffisantes et la grande hétérogénéité des pratiques, cet élément a été exclu de la définition. Malgré la définition stricte, l'insuffisance cardiaque peut être associée à un SDRA lorsque celle-ci ne permet pas d'expliquer la totalité des symptômes.

Une méta analyse récente(4), qui rapportait une mortalité de 45% après la mise en place des critères internationaux, n'a montré aucune diminution de cette mortalité malgré les progrès scientifiques considérables réalisés depuis. La conférence de consensus a permis de corriger une certaine dérive du nom en SDRAA (Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë de l'Adulte) en

rappelant que le SDRA n'est pas une pathologie exclusive de l'adulte et touche également la population pédiatrique. On retrouve également une mortalité accrue dans les ethnies afro-américaine et hispanique(5) par rapport aux caucasiens sans pour autant trouver d'explications à cette divergence.

De nombreuses pathologies sont associées au SDRA/ALI mais on retient en particulier les infections, pulmonaires ou non. Les pneumopathies infectieuses sont la première cause de SDRA et peuvent être d'origine bactérienne, virale, fongique ou parasitaire. Le sepsis sévère (d'origine pulmonaire ou non) est le second pourvoyeur de SDRA. Ensuite viennent la pneumopathie d'inhalation (syndrome de Mendelson) et le choc hémorragique du polytraumatisé. De manière plus anecdotique, on retrouve la pancréatite aigue, le Transfusion Related Acute Lung Injury (« TRALI ») et les pneumopathies non-infectieuses.

1.2) Physiopathologie du SDRA

1.2.1) sur le plan clinique

L'hypoxémie artérielle est expliquée par la présence de liquide au niveau des alvéoles pulmonaires qui altère les échanges gazeux avec le sang au travers des capillaires. L'élimination du dioxyde de carbone est également altérée, ce qui aboutit, par compensation, à une augmentation de la ventilation minute par augmentation de la fréquence respiratoire. Cette dernière est responsable d'une augmentation du travail respiratoire pouvant aboutir à l'épuisement et nécessitant le plus souvent une intubation et une ventilation mécanique.

1.2.2) sur le plan histologique

D'un point de vue histologique on décrit classiquement trois phases évolutives(6) : aigue, subaigüe et chronique.

La phase aigue de un à six jours met en évidence un œdème interstitiel et alvéolaire avec une accumulation de macrophages, de polynucléaires neutrophiles et de globules rouges au sein de l'alvéole.

La phase subaigüe de 7 à 14 jours objective une résorption partielle de l'œdème et une tentative de réparation avec la prolifération de cellules épithéliales (pneumocytes de type II). On peut également voir une infiltration par les fibroblastes et la présence de dépôts de collagène.

La phase chronique de guérison est marquée par la disparition des neutrophiles et la réapparition des macrophages et des cellules mononuclées. On assiste alors à des phénomènes de fibrose et de réparation alvéolaire. Dans de nombreux cas, la fibrose est marginale et on assiste à une disparition de l'inflammation et de l'œdème alvéolaire.

1.2.3) sur le plan moléculaire

La physiopathologie du SDRA peut être mieux comprise lorsque l'on se concentre sur deux points essentiels :

- les facteurs responsables d'accumulation d'œdème riche en protéines et en neutrophiles dans l'interstitium et les alvéoles.
- les mécanismes empêchant la résorption de l'œdème et la réparation des cellules.

1.2.3.1) lésions de l'endothélium vasculaire pulmonaire

Il existe de nombreuses preuves désignant l'augmentation de la perméabilité vasculaire comme lésion préalable indispensable à la formation d'œdème pulmonaire, même sans augmentation des pressions capillaires pulmonaires(7). Différents mécanismes peuvent expliquer ces lésions endothéliales. Le mécanisme le plus étudié est celui lié au neutrophiles, par exemple dans des modèles expérimentaux de TRALI(8) ou de SDRA induit par de l'acide chlorhydrique(9) (10). L'activation des neutrophiles accumulés au niveau des capillaires pulmonaires entraîne la dégranulation de nombreux médiateurs toxiques parmi lesquels on retrouve des protéases, des radicaux libres oxygénés, le NF- κ B, des cytokines pro inflammatoires et des facteurs pro coagulants. Tous ces éléments entraînent une lésion endothéliale durable avec augmentation de la perméabilité capillaire.

Malgré leur rôle pathologique primordial, il ne faut pas oublier que les neutrophiles sont des éléments clé de l'immunité et leur absence peut favoriser le développement d'infections(11).

Les plaquettes auraient un rôle additif voire synergique(12) avec les neutrophiles bien que cette association soit pour l'instant inexplicée. Elles faciliteraient peut-être l'adhésion à l'endothélium des neutrophiles.

Certains médiateurs toxiques auraient une action directe sur l'endothélium en favorisant l'expression de molécules de surface(13) (14). Ces modifications entretiendraient l'accumulation de neutrophiles dans les capillaires(14). L'activation endothéliale joue donc un rôle clé dans le développement des lésions capillaires(15).

1.2.3.2) lésions de l'épithélium alvéolaire(16)

Bien qu'indispensables, les lésions endothéliales ne sont pas suffisantes pour entraîner un œdème pulmonaire lésionnel. Elles permettent la traversée des polynucléaires neutrophiles au travers de l'épithélium alvéolaire. Cette traversée comprend trois étapes médiées par des protéines de surfaces: l'adhésion (β 2-intégrines et CD11b / CD18), la migration intercellulaire (CD47) et la phase post-migration où les neutrophiles peuvent phagocyter les bactéries.

En conditions physiologiques cette traversée est suivie d'une réparation des jonctions cellulaires, préservant ainsi la barrière épithéliale. En conditions pathologiques, la traversée d'un grand nombre de neutrophiles activés entraîne des lésions épithéliales par dissolution des jonctions serrées (« tight junction ») et apoptose des pneumocytes de type I et II(17). Ces modifications sont induites(18) par les médiateurs toxiques contenus dans les neutrophiles : élastases, métalloprotéinases, défensines, NF- κ B, et radicaux libres oxygénés.

L'étendue des lésions est variable d'un individu à l'autre et d'une agression à l'autre. Pour expliquer cette hétérogénéité, on évoque une sensibilité génétique au SDRA ainsi que l'influence de la virulence des souches bactériennes(19) ou du mode de ventilation mécanique(20).

1.2.3.3) résolution de l'œdème

Le transfert de liquide de l'alvéole à l'interstitium constitue la première étape de la guérison. Celle-ci nécessite la création d'un gradient « mini osmotique » par réabsorption active(21) (22) de sodium et de potassium au niveau des pneumocytes de type I et II. Ce gradient permet ensuite à l'eau de quitter l'alvéole pour l'interstitium où elle sera ensuite drainée par les lymphatiques.

L'œdème cardiogénique(23) peut être rapidement résorbé car l'épithélium alvéolaire est préservé(24). A l'opposé, dans l'œdème lésionnel, la résorption est profondément ralentie en raison de l'apoptose des pneumocytes de type I et II. La réparation de l'épithélium semble donc indispensable et elle est grandement liée à la cessation de l'inflammation. Ceci a été démontré avec des médiateurs lipidiques(25) (lipoxines, résolvines) mais aussi avec des cytokines anti-inflammatoires telles que l'interleukine 10(26). Ces avancées permettent d'entrevoir des perspectives thérapeutiques au niveau cellulaire.

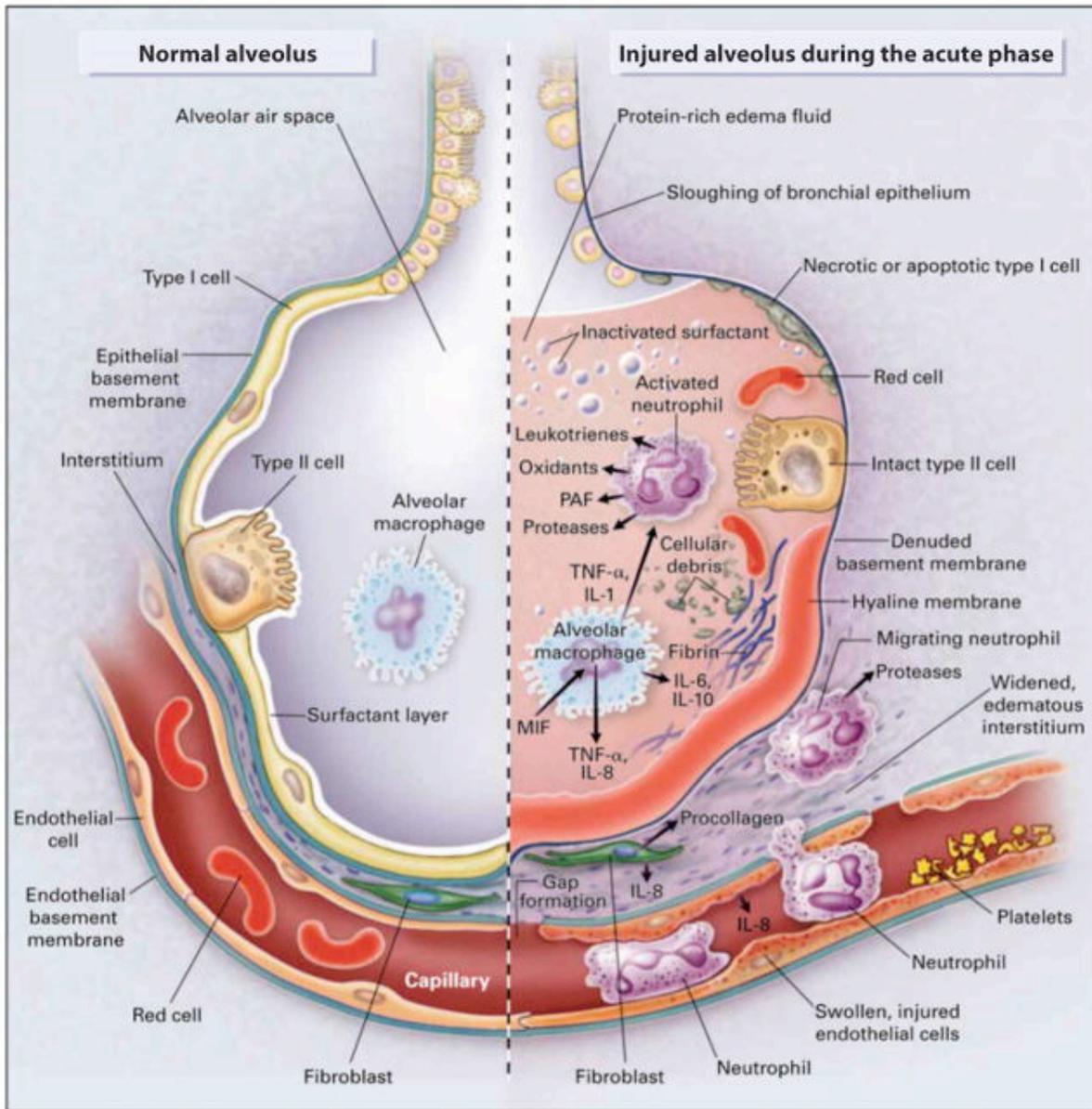


Fig.1: physiopathologie du SDRA(6)

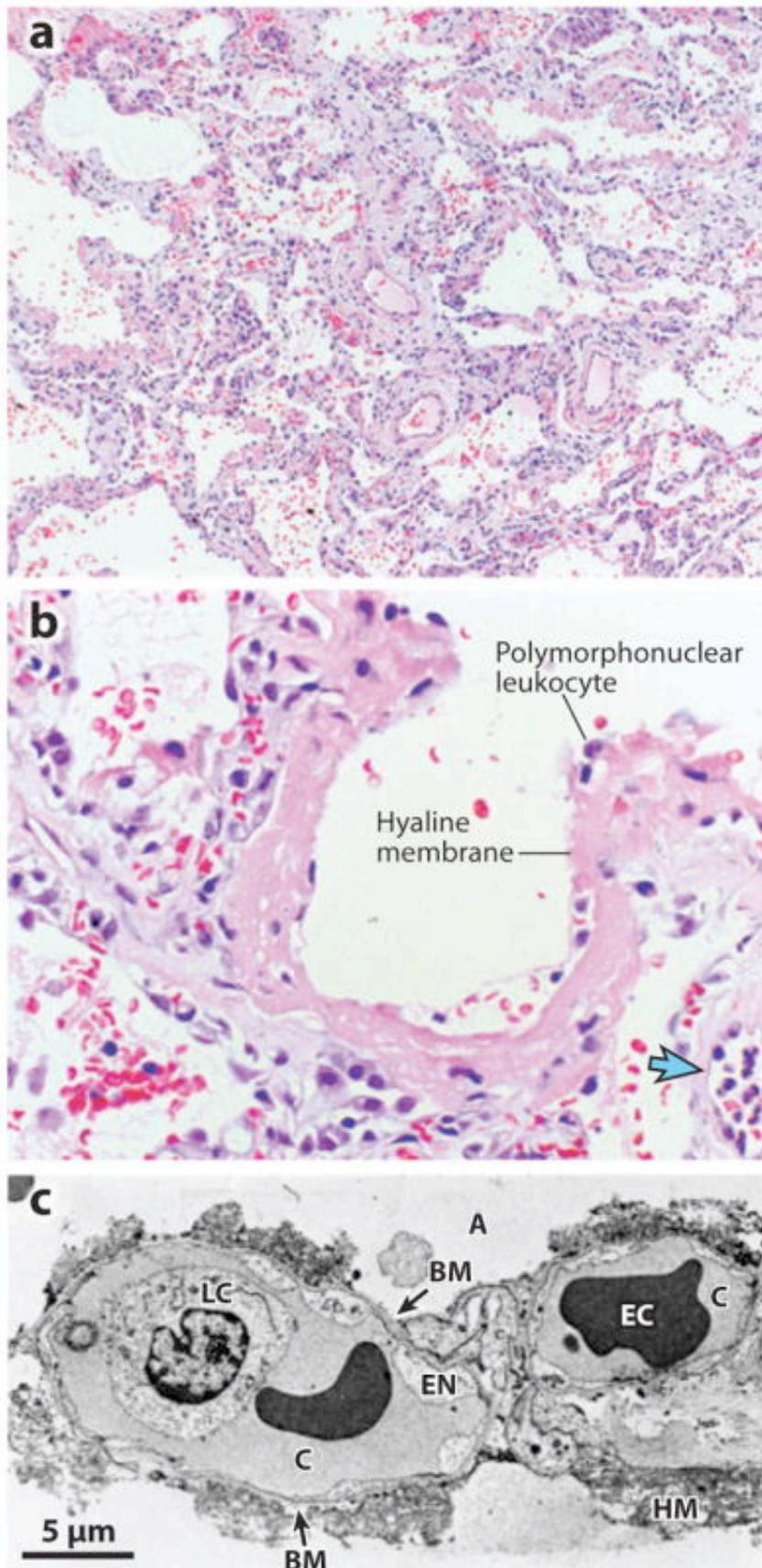


Fig.2 : aspects histologique du SDRA en microscopie optique puis électronique.(6)

1.3) Stratégies thérapeutiques lors du SDRA

1.3.1) ventilation mécanique protectrice

Le concept de ventilation mécanique protectrice a révolutionné la prise en charge du SDRA. On avait autrefois recours à la ventilation mécanique traditionnelle avec des volumes courant allant de 10 à 15 ml/kg. Ce volume plus élevé que chez les patients sains était cependant nécessaire pour maintenir une normocapnie. Les patients atteints de SDRA ayant une diminution des zones aérées en raison de l'œdème et des atelectasies, l'utilisation d'un volume courant élevé entraînait une augmentation de pression dans les voies aériennes en rapport avec une surdistension ou un étirement des zones aérées. C'est le principe même des Ventilator-Induced-Lung Injury (VILI). Le recours à un volume courant plus bas pourrait aboutir à une diminution de l'inflammation. Cette stratégie nécessitait le changement des objectifs thérapeutiques avec l'introduction d'un nouveau concept : l'hypercapnie permissive(27). Celle-ci permet de diminuer les contraintes imposées au poumon et ainsi de diminuer les VILI.

Parmi les premières études réalisées, on peut opposer deux groupes :

- en faveur de la ventilation protectrice, on retrouve l'étude randomisée monocentrique d'Amato(28) et les études observationnelles de Hickling(29) (30) qui suggèrent une diminution de la mortalité.
- les études randomisées contrôlées de Brochard(31), Brower(32) et Stewart(33) qui ne retrouvaient pas de bénéfice à la ventilation protectrice en termes de mortalité. Cependant dans chacune de ces études la différence observée entre haut et bas volume courant était relativement faible (7mL/kg opposé à 10mL/kg).

Cette faible différence, les résultats contradictoires et le niveau de preuve insuffisant de ces études ont motivé la réalisation d'une étude randomisée contrôlée de grande envergure(34) sous l'égide de l'ARDS Network. Celle-ci a objectivé une différence de mortalité significative entre les ventilations à 6 et 12mL/kg.

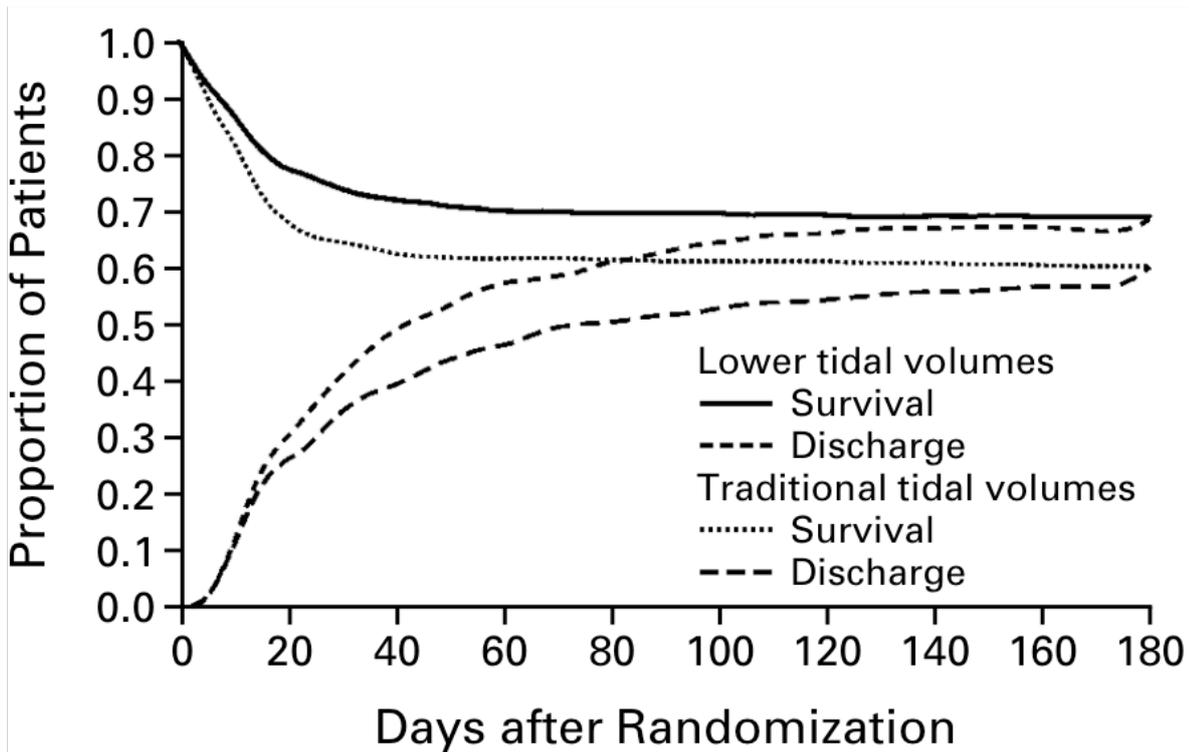


Fig.3 : survie selon une stratégie ventilatoire conventionnelle ou protectrice(34)

Cette étude a été très décriée lors de sa parution(35) mais elle a fait date dans la prise en charge du SDRA et fait toujours office de référence. La ventilation protectrice à 6mL/kg de poids idéal théorique a depuis été généralisée à l'ensemble des réanimations(36). Il est également recommandé de maintenir une pression de plateau (P_{plat}) inférieure à 30cmH₂O avec des niveaux de PEP modérés.

La ventilation protectrice est également associée au concept d'« open lung ». En effet, la ventilation à petits volumes courants permet de diminuer les VILI, mais il reste à recruter les zones atelectasiées des poumons pour obtenir une guérison. Différentes techniques ont été avancées et elles feront l'objet d'une description plus complète ultérieurement. On peut toutefois citer la Pression Expiratoire Positive, les manœuvres de recrutement, la ventilation à haute fréquence par oscillations et la ventilation en mode APRV « Airway Pressure Release Ventilation ».

1.3.2) Pression Expiratoire Positive

La PEP est une pression appliquée de façon permanente au niveau des voies aériennes qui permet de lutter contre la fermeture des alvéoles. Lorsque la PEP est suffisamment élevée, elle entraîne un recrutement des zones non ventilées et une diminution de l'effet shunt (zones perfusées non ventilées). Cette surpression peut pourtant s'avérer délétère lorsqu'elle n'est pas appliquée de façon homogène avec un risque de distension pulmonaire voire de barotraumatisme.

Le bénéfice de la PEP dépend du potentiel de recrutement de chaque patient. Si ce potentiel de recrutement est bas, l'application d'une haute PEP entraînera une faible amélioration de l'oxygénation et une surdistension du parenchyme sain et des alvéoles déjà ouvertes(37). Cette surdistension pourrait être à l'origine de VILI supplémentaires et de redistribution vasculaire vers les zones non ventilées, aggravant alors l'effet espace mort et l'effet shunt!

De nombreuses études ont cherché à établir la meilleure stratégie de réglages chacune avec un rationnel différent. Une augmentation transitoire de PEP, stratégie dite « PEP trial » pourrait servir de test : le recrutement alvéolaire est minimal en cas de stabilité de PaO₂, d'augmentation de PaCO₂ (augmentation de l'espace mort) et de diminution de la compliance. *A contrario*, l'amélioration de ces paramètres suggère un recrutement important. Des paliers croissants ou décroissants de PEP peuvent être appliqués jusqu'à obtenir la meilleure oxygénation et la meilleure compliance.

D'autres stratégies s'appuient sur le point d'inflexion inférieur de la courbe de pression ou sur la mesure de la pression œsophagienne(38). Cette dernière donne une estimation de la pression pleurale qui est augmentée en cas d'obésité, d'épanchement pleural, ou de syndrome du compartiment abdominal. La PEP est censée surcompenser cette pression afin d'éviter les atélectasies. D'autres auteurs contrebalancent la pression intra-abdominale(39) selon la même logique.

Cependant le bénéfice incertain en termes de mortalité et le débat sur le réglage du niveau de PEP(40) (38) font de la PEP lors du SDRA un sujet brûlant. Bien que leurs conclusions soient opposées, les méta-analyses de Li(41) et Oba(42) n'ont pas mis en évidence de supériorité statistique de la PEP élevée en terme de mortalité, malgré les 2500 patients inclus. On peut cependant reprocher à ces études d'avoir des protocoles de ventilation très hétérogènes.

Seules trois études randomisées contrôlées ont abordé ce thème avec une ventilation protectrice. Dans l'étude de l'ARDS Network(43) « ALVEOLI » et l'étude canadienne(44) « LOVS », la PEP était indexée à la FiO selon un tableau prédéfini et avec des objectifs de PaO₂ entre 55 et 80mmHg ou une saturation entre 88 et 95%. Dans l'étude française(45) « EXPRESS », la PEP était maximale sans toutefois dépasser 28-30cmH₂O de P_{plat}. Ces études mettaient en évidence une amélioration de l'oxygénation sans diminution de mortalité. Cependant le recours aux techniques de sauvetage ou les décès liés à une hypoxémie réfractaire étaient moindres. L'analyse *post hoc* de l'étude EXPRESS mettait en évidence une différence entre ARDS et ALI. Ces derniers avaient un taux d'effets secondaires supérieur sans bénéfice.

Une méta-analyse récente(46) compile ces données et confirme l'amélioration de l'oxygénation, la diminution du recours aux autres alternatives et la diminution de mortalité d'origine respiratoire (hypoxémie réfractaire). L'analyse en sous-groupes objective une diminution de mortalité pour les patients les plus graves en faveur d'une PEP élevée. Comme dans l'étude EXPRESS, la PEP peut être délétère chez les patients en ALI qui sembleraient en subir les complications sans en tirer de bénéfice.

Mais ces données sont contestées par une nouvelle méta-analyse(47) incluant quatre études : les trois précédentes et l'étude EPVENT(38) qui s'appuie sur la pression œsophagienne pour régler la PEP. Cependant, dans cette petite étude dessinée pour évaluer l'intérêt de la pression œsophagienne, la mortalité n'était qu'un critère secondaire.

En conclusion, même si la PEP a un intérêt clinique et physiopathologique certain, aucune étude n'a permis de démontrer la supériorité statistique d'une technique de réglage de la PEP par rapport à une autre. Néanmoins, la mise en place d'un protocole de service avec une stratégie ventilation protectrice - haute PEP réservée aux SDRA les plus graves semble être intéressante pour améliorer la prise en charge de ces patients spécifiques.

1.3.3) alternatives ventilatoires

Aucune étude ne permet à ce jour d'établir la supériorité d'une méthode par rapport à une autre et le choix d'une technique est souvent étroitement lié à sa disponibilité ou à l'expérience du clinicien. Certains médecins décident de ne pas avoir recours aux techniques de sauvetage et à la vue des connaissances actuelles, cette attitude peut paraître tout à fait légitime, d'autant plus que celles-ci ne sont pas dénuées de risques. Cependant, certaines alternatives ont démontré un effet bénéfique sur l'oxygénation, ce qui, en cas d'hypoxémie menaçante, semble appréciable.

1.3.3.1) recrutement

Les manœuvres de recrutement sont des augmentations transitoires de pression dont le but est de favoriser la réouverture des alvéoles collabées et donc d'améliorer l'hématose(48).

Aucune étude ne permet de trancher parmi les diverses techniques décrites :

- pause inspiratoire de 20 à 40s de 30 à 50cmH₂O(49) (28), éventuellement associée à des cycles ventilatoires en pression contrôlée
- soupirs intermittents
- ventilation en pression contrôlée à 10-15cmH₂O avec une PEP de 25-30cmH₂O soit une pression de crête atteignant 40-45cmH₂O pendant deux minutes(50).

Quelle que soit la méthode employée, l'amélioration de l'oxygénation est transitoire et n'entraîne pas de diminution de la mortalité. En revanche, ces manœuvres nécessitent souvent une sédation plus lourde voire une curarisation et elles peuvent entraîner un certain nombre de complications(51). Parmi celles-ci, on retrouve hypotensions artérielles (12%)(52), désaturations sévères (8%), pneumothorax (1%) et arythmies (1%).

Le gain en oxygénation décline rapidement pour toutes les méthodes. Une augmentation secondaire de la PEP pourrait cependant contribuer à maintenir ce gain.

En raison du bénéfice fugace et des risques encourus, les manœuvres de recrutement ne sont pas recommandées(53). Cependant, en cas de dérecrutement (débranchement inopiné) ou d'hypoxémie menaçante, leur utilisation doit être reconsidérée et pesée en fonction des risques hémodynamiques et barotraumatiques

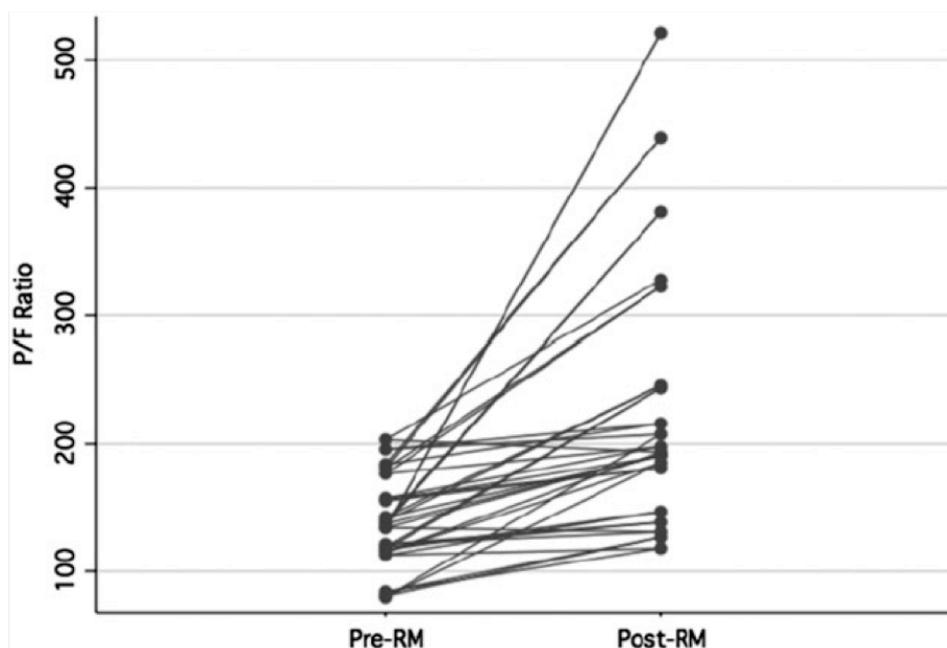


Fig.4 : amélioration de l'oxygénation après diverses manœuvres de recrutement(54)

1.3.3.2) Airway Pressure Release Ventilation

L'APRV est un mode de ventilation créé pour permettre au patient de respirer de façon spontanée tout en recevant au niveau des voies aériennes une pression élevée et intermittente. La pression élevée permet de recruter les alvéoles et contribue à l'oxygénation avec la FiO₂. La ventilation minute est assurée à la fois par la ventilation spontanée mais aussi par l'alternance haute - basse pression et la durée de ces cycles. Le temps pendant lequel la pression est élevée est généralement plus long que le temps de basse pression. Cette inversion du rapport I/E est bien tolérée car la ventilation spontanée est possible de façon indépendante des cycles. Cette tolérance permet d'éviter un excès de sédation ou le recours à des curares. Le ratio haute/basse pression varie de 1/1 à 9/1 selon les études mais afin d'optimiser le recrutement, 80 à 95% du temps est passé sous haute pression et les pauses à basse pression sont de courte durée (0,2 à 0,8s) (55).

Bien que l'expiration ne soit pas exclusivement constituée des pauses à basse pression, l'APRV peut entraîner la formation de PEP intrinsèque, en rapport avec une expiration incomplète. Certaines études prospectives en cross-over ont mis en évidence un bénéfice de l'APRV en terme de doses d'hypnotiques(56), d'index cardiaque(57), ou de pression moyenne(58). La seule étude multicentrique randomisée contrôlée(59) n'a pas démontré d'amélioration de mortalité. L'APRV a pu être utilisé en association avec le décubitus ventral(60) avec de meilleurs résultats sur l'oxygénation. Les études plus récentes(61) y compris tomодensitométriques(62) ne retrouvent

pas de bénéfice en comparaison avec la ventilation conventionnelle. En l'absence de preuves scientifiques de son efficacité, ce type de ventilation ne peut pas être recommandé de façon routinière en pratique clinique pour les SDRA sévères.

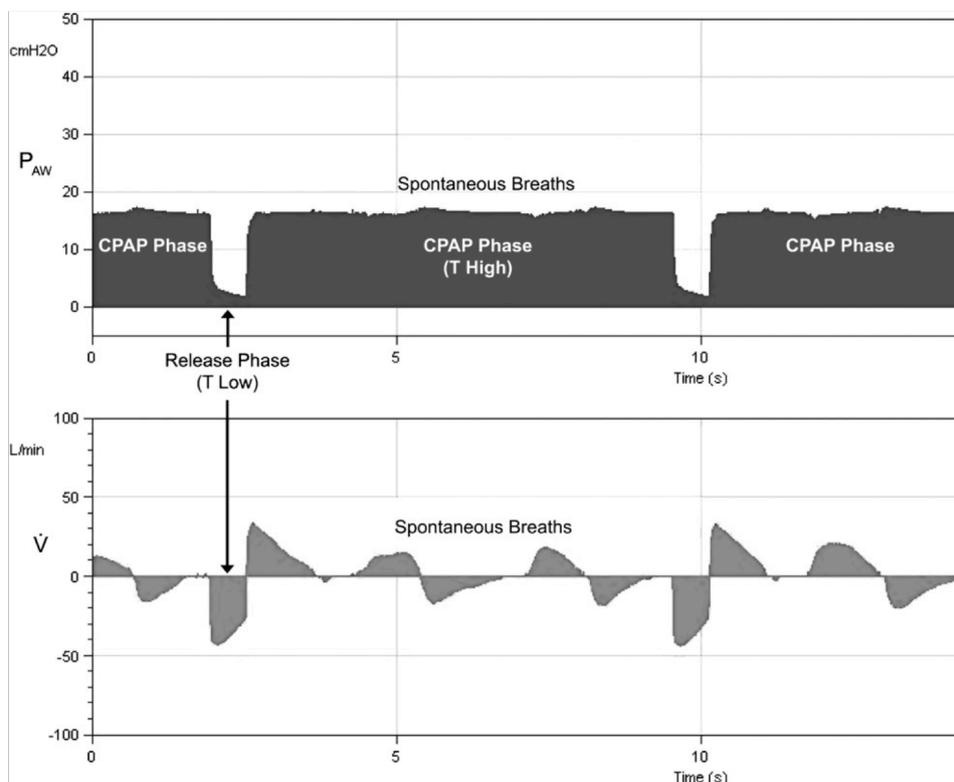


Fig.5 : courbes de débit et de pression sous APRV avec survenue de cycles spontanés sur une CPAP intermittente(63).

1.3.3.3) ventilation à haute fréquence par oscillation (HFO)

La ventilation à haute fréquence par oscillation nécessite des volumes courants inférieurs à l'espace mort anatomique (64) (65) et une fréquence variant entre 3 et 15Hz. Très développée en néonatalogie, cette technique se développe chez l'adulte avec des fréquences plus basses (3-6Hz). L'oscillation de pression se fait de part et d'autre de la pression moyenne des voies aériennes (mean airway pressure = mP_{aw}) avec une variation de pression ΔP . Le volume courant est directement lié au ΔP et inversement proportionnel à la fréquence.

Le maintien d'une pression moyenne élevée et d'un petit volume courant permet d'optimiser le recrutement avec un moindre risque de surdistension ou de VILI(66).

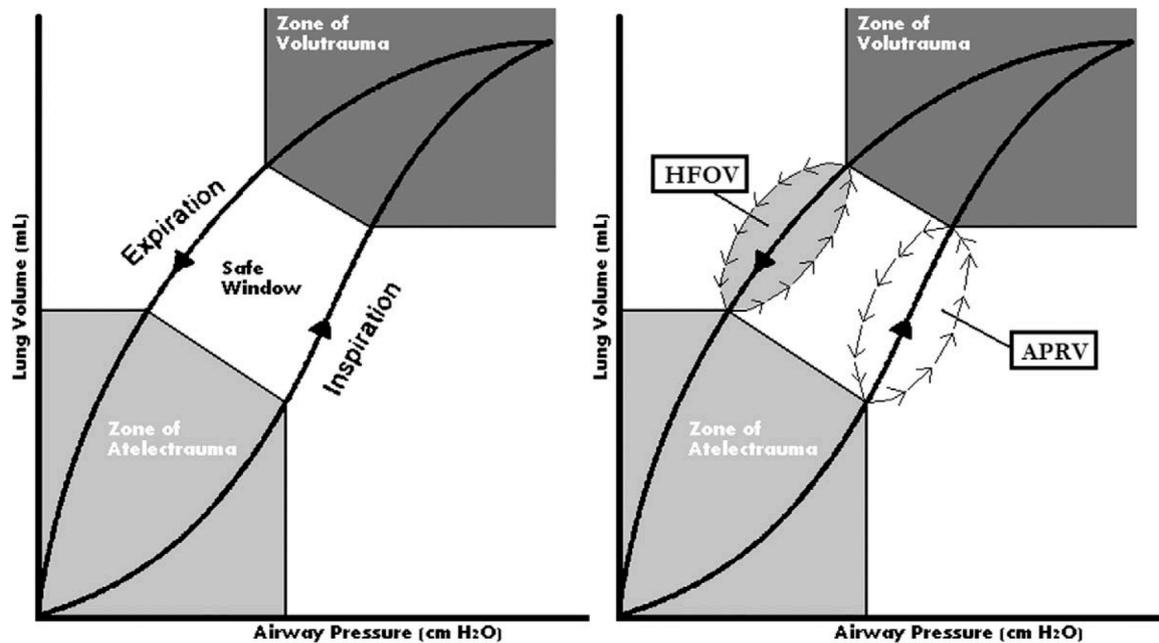


Fig.6: Courbes pression-volume en HFO et APRV. L'HFO opère sur la portion expiratoire tandis que l'APRV s'étend sur le versant inspiratoire de la courbe(67).

Cette technique, sujet de l'étude, fait l'objet d'un chapitre complet ultérieurement

1.3.3.4) ventilation percussive à haute fréquence (HFPV)

Cette technique hybride combinant une ventilation à haute fréquence et une ventilation conventionnelle a été expérimentée dans les années 1980. Des cycles rapides sont superposés aux cycles normaux. Ces cycles rapides peuvent favoriser l'oxygénation ou l'élimination du CO₂ en fonction de l'intensité de la haute fréquence(68).

L'intérêt de cette ventilation dans le SDRA a été étudiée dans de petites études(69) (70) (71) et a montré, à pression égale, une augmentation de l'oxygénation et de l'élimination du CO₂.

L'étude prospective randomisée la plus importante(72) a confirmé une oxygénation identique avec une mP_{aw} inférieure sans objectiver de diminution de la durée de ventilation, de la durée de séjour en réanimation ou de la mortalité. Un des avantages observés avec cette technique est la mobilisation accrue des sécrétions qui pourrait diminuer le risque de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique.

L'absence de données scientifiques suffisantes restreint son usage aux SDRA réfractaires dans les centres disposant de cette technique.

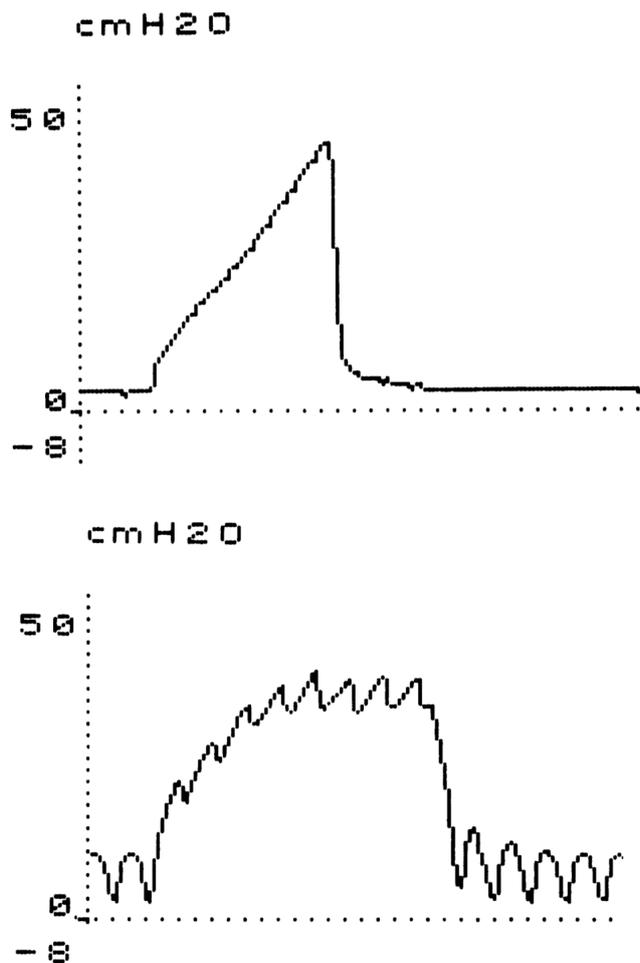


Fig.7 : comparaison d'une insufflation en ventilation conventionnelle et en HFPV(72)

1.3.4) alternatives non ventilatoires

1.3.4.1) curares

Les curares sont utilisés de façon inconstante au cours du SDRA mais ceux ci étant utilisés principalement pour lutter contre les asynchronies et améliorer l'oxygénation(73), on les retrouve plus fréquemment chez les patients les plus graves ou lors de l'emploi de techniques ventilatoires alternatives telles que la ventilation à haute fréquence par oscillation.

Cependant leur intérêt est discuté. Ainsi, il a été démontré que des atélectasies surviennent rapidement après anesthésie, paralysie musculaire et ventilation mécanique sur poumons sains. Tokics a démontré qu'il existe un shunt localisé dans les régions pulmonaires dépendantes atélectasiées lors de l'anesthésie avec curarisation(74). La formation d'atélectasies pendant l'anesthésie a été documentée par des études tomодensitométriques(75).

Ainsi, les curares pourraient induire une hypoxémie plusieurs heures après le début de la relaxation musculaire.

L'influence des curares sur l'oxygénation a rarement été étudiée de façon prospective au cours de la ventilation protectrice. Néanmoins, dans un travail déjà ancien(76), il a été observé une amélioration de l'oxygénation à partir de la 48^{ème} heure après le début de la curarisation et qui persiste jusqu'à la 120^{ème} heure de l'étude.

Dans un autre travail de la même équipe, on retrouve une réduction significative des concentrations sériques de certaines cytokines pro inflammatoires (IL-1 β , IL-6, et IL-8) au cours de la période de curarisation(77). Cette étude avait également mis en évidence une tendance à la diminution de mortalité après 48h de curarisation. Cependant, cette première étude randomisée contrôlée et multicentrique n'était pas dessinée pour mettre en évidence une différence de mortalité.

L'étude multicentrique randomisée contrôlée de Papazian et al(78) comparait le cisatracurium contre placebo chez 340 patients sous sédation profonde et ventilation protectrice à 6ml/kg de poids idéal.Elle a permis d'objectiver une différence significative de mortalité à J90, une diminution du nombre de jours sans ventilation artificielle dans le groupe curare. Les pneumothorax étaient plus fréquents dans le groupe placebo.

Mais le bénéfice des curares concernant la mortalité n'a été démontré que dans cette seule étude. D'autres études de plus grande envergure seront donc nécessaires pour confirmer cette observation. Néanmoins, la seule étude disponible présente un fort niveau de preuve et, il semble donc raisonnable de recommander l'usage du cisatracurium pendant les premières 48h d'évolution du SDRA.

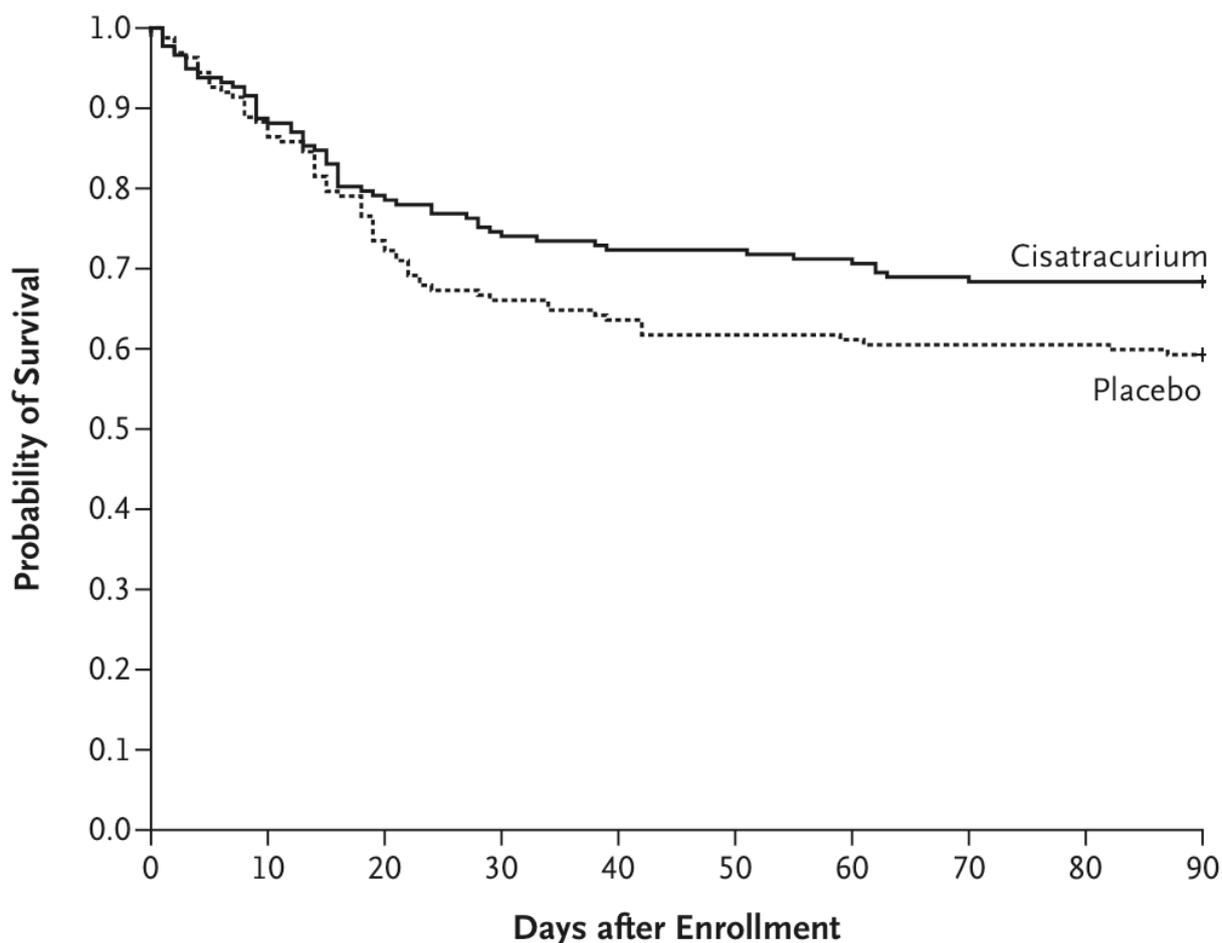


Fig.8 : survie à 90j comparant placebo vs cisatracurium(78)

1.3.4.2) corticoïdes

Le rôle prépondérant des médiateurs inflammatoires dans la formation des lésions alvéolaires et épithéliales est bien connu. La production persistante de ces médiateurs entretient cette atteinte alvéolaire diffuse avec notamment des microthromboses et une fibroprolifération. La réparation épithéliale est altérée et peut aboutir à terme à la fibrose pulmonaire. Il a été démontré que les patients ne s'améliorant pas lors de la première semaine de traitement avait des taux plus élevés de cytokines systémiques ou alvéolaires. Parmi ces cytokines on note plus particulièrement le Nuclear Factor - κ B (NF- κ B), responsable de la transcription de plus d'une centaine de gènes (dont le TNF- α et l'interleukine 6). Les récepteurs aux glucocorticoïdes α et NF- κ B ont des fonctions strictement opposées dans la modulation de la réponse inflammatoire. Ces deux médiateurs se régulent mutuellement afin de promouvoir un équilibre. Au cours du sepsis et du SDRA, cette balance bascule au profit du NF- κ B, avec des conséquences délétères sur la réparation épithéliale(79). Une résistance aux glucocorticoïdes a été démontrée in vitro et c'est la

base physiopathologique d'un traitement par corticoïdes au cours du SDRA(80) et du sepsis(81).

De nombreuses études ont été réalisées mais l'une des plus importantes est celle de Meduri(82) qui démontrait une amélioration significative de l'oxygénation pour les corticoïdes (methylprednisolone 2mg/kg avec décroissance progressive sur un mois) versus placebo pour les patients souffrant de SDRA réfractaires depuis plus de 7 jours. Une autre étude randomisée contrôlée de l'ARDS network(83) a confirmé ces données ainsi qu'une diminution de la durée de ventilation mécanique sans amélioration de la mortalité. La mortalité augmentait lorsque les corticoïdes étaient débutés après le 13^{ème} jour. L'intérêt d'un traitement précoce (<72h d'évolution) a également été confirmé(84).

Les deux méta-analyses les plus récentes aboutissent à des conclusions différentes.

La première qui s'appuie sur quatre études randomisées contrôlées et cinq études de cohortes retrouve une diminution de la mortalité et de la durée de ventilation mécanique(85).

La deuxième, n'incluant que les études randomisées contrôlée dédiées au SDRA, n'a objectivée qu'un bénéfice sur l'oxygénation. En revanche, un traitement préventif pourrait augmenter l'incidence du SDRA(86).

D'autres études sont donc nécessaires afin de trancher ce débat. Le rationnel physiopathologique fort fait discuter l'administration de corticoïdes à faibles doses à la phase précoce des SDRA sévères persistants, cependant les risques potentiels de cette thérapeutique justifient un encadrement strict. On peut par exemple proposer l'élimination de toute autre cause d'aggravation en particulier infectieuse (bactérienne ou virale(87)). Sans recommander cette intervention agressive de façon systématique, une biopsie pulmonaire peut contribuer à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique(88).

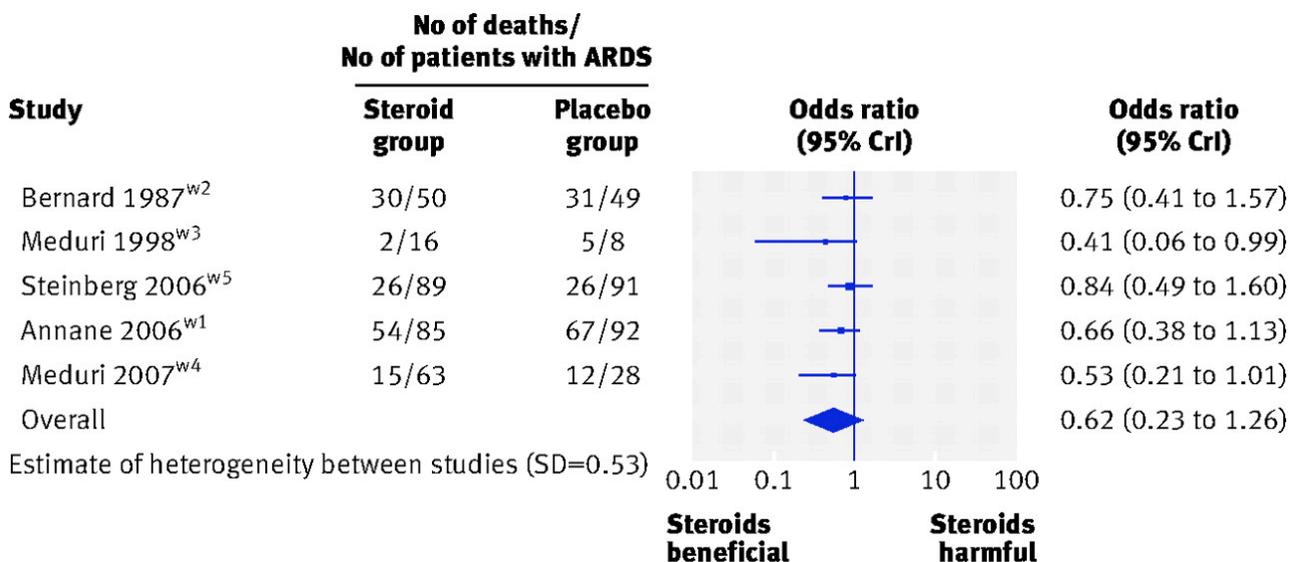


Fig.9: effet sur la mortalité des corticoïdes versus placebo dans le SDRA. Méta-analyse(86)

1.3.4.3) monoxyde d'azote (NO)

L'utilisation d'un vasodilatateur inhalé comme le NO permet d'obtenir une vasodilatation pulmonaire sélective, limitée aux zones ventilées du poumon. Ceci entraîne une diminution de la pression artérielle pulmonaire (sans vasodilatation systémique), et permet d'améliorer le rapport ventilation-perfusion, par redistribution du débit sanguin des zones atelectasiées aux zones ventilées. La diminution du shunt qui en découle entraîne une amélioration de l'oxygénation(89). Les études randomisées contrôlées(90) (91) (92) (93) (94) n'ont objectivé qu'une amélioration transitoire de l'oxygénation sans bénéfice en terme de mortalité ou de durée de ventilation mécanique. Ces données ont été confirmées par deux méta-analyses(95) (96).

L'étude randomisée contrôlée la plus importante(90) a permis de mettre en lumière les toxicités du NO avec une toxicité rénale et l'apparition d'une méthémoglobinémie. Ces effets secondaires sont rares en dessous de 80ppm.

L'utilisation du NO doit être réservée à des SDRA réfractaires avec hypoxémie menaçante. Celui ci permet une amélioration précoce de l'hématose pour des doses inférieures à 20ppm. Ce traitement est particulièrement coûteux et une administration séquentielle synchronisée à la ventilation permet des économies substantielles. En l'absence d'efficacité clinique ce traitement doit être arrêté.

1.3.4.4) almitrine

Ce médicament est à rapprocher du NO par son mode d'action. Il s'agit en effet d'un vasoconstricteur pulmonaire sélectif qui accentue la vasoconstriction hypoxique. Celle ci permet une redistribution du flux pulmonaire qui améliore le rapport ventilation - perfusion(97) (98) (99)en particulier en association avec le NO. L'almitrine a été étudié en association avec le NO et une amélioration de l'oxygénation a été démontrée dans de nombreuses études(100) (101) (102) (103). Le faible niveau de preuve et l'absence de bénéfice sur la mortalité limite l'usage de cette thérapeutique à l'hypoxémie menaçante et en association avec le NO, essentiellement pour les patients répondeurs(104). De même, le recours à l'almitrine pourrait aggraver une défaillance ventriculaire droite préexistante(105).

1.3.4.5) décubitus ventral (DV)

Des études tomodensitométriques ont démontré que des atelectasies surviennent rapidement après anesthésie, paralysie musculaire et ventilation mécanique sur poumons sains(74). Ces atelectasies sont principalement postérieures. Le bénéfice apporté par le décubitus ventral sur

l'oxygénation a été très largement rapporté(106) (107).

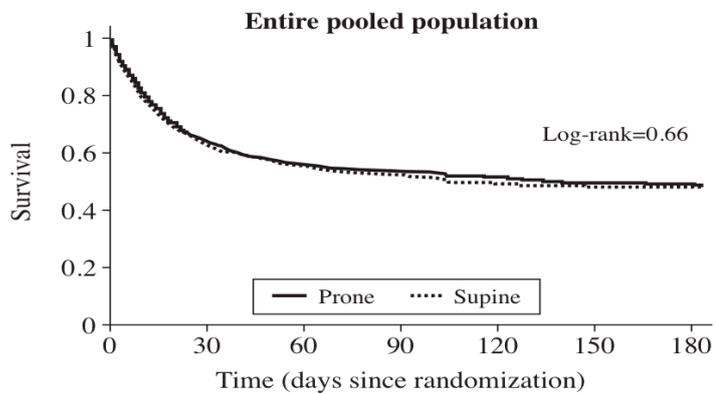
Parmi les mécanismes évoqués pour expliquer cette amélioration on retrouve la redistribution des flux sanguin et aérien(108) et l'absence de compression pulmonaire par le cœur(109). L'inversion de gravité est donc la base de l'amélioration du rapport ventilation-perfusion, elle-même responsable d'un accroissement du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (110). En effet, le recrutement des zones postérieures atelectasiées est assuré par la redistribution aérienne ; la redistribution vasculaire vers les zones mieux ventilées permet quant à elle une diminution du shunt. Trois types de patients sont décrits(111) : les non répondeurs (22%), ceux dont l'oxygénation s'améliore en DV uniquement (31%) et ceux dont l'amélioration persiste en DD (41%). De nombreuses études randomisées contrôlées(112) (113) ont comparé le décubitus ventral à la ventilation mécanique conventionnelle dans le SDRA ou l'ALI. Aucune étude n'a mis en évidence de bénéfice en terme de mortalité, y compris avant les recommandations de ventilation protectrice. Ces données ont été confirmées par une méta-analyse(114).

La dernière étude réalisée par Taccone et al(113) avait pour ambition de trancher ce débat sur le DV en corrigeant les biais et limites des études précédentes (patients exclusivement en SDRA, protocole de ventilation protectrice, durée de DV prolongée de 20h). Elle n'a montré aucune différence significative de mortalité quelque soit le degré de gravité. On retrouve cependant une tendance non significative en faveur du DV pour le sous-groupe « hypoxémie sévère » ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$).

Elle a également mis en évidence une augmentation de l'incidence des complications parmi lesquelles l'obstruction de sonde trachéale, les escarres, l'arrachement de voie veineuse centrale, l'extubation accidentelle et l'excès de sédation.

Deux méta-analyses très récentes(115) (116) semblent démontrer un amélioration significative de la mortalité ; l'une pour les SDRA, l'autre pour les patients les plus grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$). L'analyse en régression multivariée semble indiquer que les différences de durée du décubitus ventral pourraient expliquer les résultats fluctuants entre les études. A la lecture de ces dernières données, il semble raisonnable de recommander le décubitus ventral chez les patients les plus graves et pour une durée prolongée. Une étude(117) a même étendu la durée de DV jusqu'à 48h sur une petite population (15 patients).

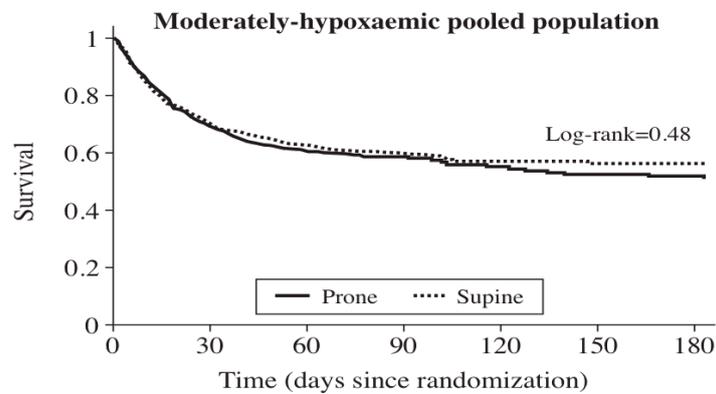
De nouvelles études de grande envergure sont nécessaires afin de confirmer ces données *post hoc* et de définir les modalités exactes d'application (durée de 16h à 20h ?). L'étude française PROSEVA (NCT00527813), en attente de publication, permettra peut-être de répondre à cette question.



No. at risk

Prone	764	467	399	368	148	143	143
Supine	809	501	421	394	155	149	148

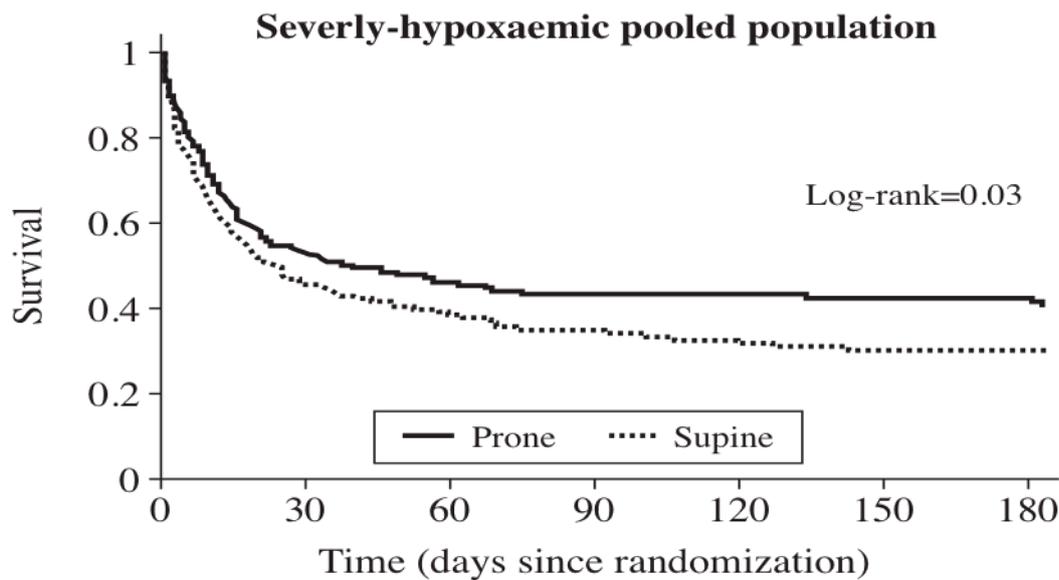
A



No. at risk

Prone	538	369	319	297	106	104	104
Supine	549	373	317	301	100	95	94

B



No. at risk

Prone	226	98	80	71	41	40	40
Supine	260	128	140	93	55	54	54

C

Fig.10: méta-analyse(115), survie des patients traités par décubitus ventral (« prone positioning ») versus décubitus dorsal (« supine »), regroupés selon leur gravité. (A = population entière, B = hypoxémies modérées, C = hypoxémies sévères)

1.3.4.6) oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO)

Les techniques d'oxygénation extracorporelles sont des techniques principalement utilisées dans des centres spécialisés. Elles relèvent de deux indications principales. La première et la plus fréquente est la survenue d'une défaillance circulatoire en attente de récupération myocardique ou en pont vers une technique d'assistance plus lourde. La deuxième indication est respiratoire : le SDRA sévère en attente de l'efficacité du traitement étiologique.

Les premières tentatives se sont avérées peu fructueuses puisque la mortalité était équivalente sous ventilation mécanique et sous ECMO(118). Cependant, à partir du début des années 1990, on a assisté à l'inversion des courbes de survie des patients traités sans ou avec ECMO, au bénéfice de la prise en charge avec ECMO. En effet, deux études(119) (120) ont montré une survie supérieure à 50 % chez les patients en SDRA traités par ECMO quelle que soit l'étiologie.

L'ECMO permet non seulement de suppléer la fonction respiratoire déficiente en assurant une oxygénation optimale et en épurant le CO₂, mais aussi de limiter les contraintes exercées par la ventilation mécanique sur le poumon lésé. La ventilation est en effet incriminée en partie dans la pérennisation du SDRA et les concepts de volo, baro et bio traumatismes sont maintenant bien décrits. L'ECMO, en permettant de réduire de façon drastique le stress imposé aux poumons par la ventilation mécanique, pourrait améliorer le pronostic des patients. Beiderlinden et al.(121) ont montré que le nombre de jours de ventilation mécanique avant mise sous ECMO était l'un des principaux facteurs prédictifs de mortalité chez les patients atteints d'un SDRA. L'abord vasculaire en cas d'ECMO à visée respiratoire (en absence de défaillance cardiaque) consiste habituellement en un abord veino-veineux(122). Il s'agit d'une technique lourde aussi bien en terme de mise en place que de soins infirmiers. Le transport de ces patients nécessite une logistique lourde et constitue une période délicate.

L'étude multicentrique CESAR(123) conclue à une diminution de mortalité entre l'ECMO et un groupe contrôle. Pourtant cette étude a été fortement critiquée : les médecins peuvent avoir recours à toutes les thérapeutiques jugées utiles dans le groupe contrôle, et ce, en dehors de tout protocole (HFO, jet ventilation, corticoïdes, décubitus ventral, monoxyde d'azote, etc.). L'aspect multicentrique est également remis en question car les patients graves de 68 hôpitaux étaient adressés à un seul et même centre de référence et finalement, le bénéfice sur la mortalité pourrait être simplement dû au transfert dans une unité spécialisée. Les failles de cette étude rendent toute conclusion hasardeuse.

La crise sanitaire suscitée par la pandémie de Grippe A (H1N1) a motivé une initiative originale(124) (125) avec la mise en place en Italie d'un réseau d'ECMO, avec le concours de 14 réanimations. Les préconisations de transfert rapide vers un centre de référence et d'installation précoce de l'ECMO ont démontré des résultats encourageants et affichent une mortalité plus faible à 32%.

Malgré les progrès réalisés ces dernières années, les patients atteints de SDRA subissent toujours une forte mortalité. Les techniques d'oxygénation extracorporelle constituent l'alternative ultime quand le patient échappe à une thérapeutique optimale. Dans la mise en œuvre de ces techniques, des progrès considérables ont été réalisés (facilité de mise en place, matériel transportable, biocompatibilité, etc). Les réanimateurs doivent garder à l'esprit la possibilité d'une telle prise en charge, en anticipant un éventuel transfert vers un centre de référence afin que cette thérapeutique soit débutée le plus précocement possible.

1.4) Notion de SDRA « réfractaire »

L'entité « SDRA » est très hétérogène et la gravité de l'atteinte permet de définir deux catégories. La première correspond aux malades dont l'oxygénation s'améliore au cours des premières 24h et dont la mortalité est plus faible (de 13 à 23%). Les malades dont l'oxygénation ne s'améliore pas en 24h constituent la deuxième catégorie avec une mortalité significativement plus élevée de 53 à 68%(126).

L'oxygénation des malades est un critère difficile à évaluer car il est dépendant de nombreuses variables : la FiO₂, la pression moyenne des voies aériennes et le niveau de PEP notamment.

Deux indices sont PaO₂/FiO₂ utilisé dans la définition du SDRA et de l'ALI ; c'est le plus courant et le seul applicable à toutes les techniques d'oxygénation (i.e. ECMO)

- l'index d'oxygénation prenant en compte la pression moyenne dans les voies aériennes (mean airway pressure = mP_{aw}) :

$$\text{Index d'Oxygénation} = (\text{FiO}_2 \times \text{mP}_{\text{aw}} \times 100) / \text{PaO}_2$$

Plusieurs auteurs s'accordent sur l'intérêt d'une reconnaissance précoce des malades les plus graves afin de les transférer vers un centre expert(127) ou de mettre en place des techniques de recrutement au moment où elles sont le plus efficaces(128).

Aucun seuil consensuel n'a été fixé pour définir un « SDRA réfractaire » qui pourrait alors bénéficier de techniques alternatives. Des seuils de rapport PaO₂/ FiO₂ ont été proposés de façon arbitraire à 100 ou 150 mais on peut leur reprocher d'être trop sévère ou trop lâche selon la thérapeutique envisagée.

On retrouve de façon constante la notion d'hypoxémie menaçante(129), l'absence d'amélioration après une optimisation de la ventilation ou l'incapacité à maintenir une P_{plat} inférieure à 30cmH₂O avec un volume courant de 4mL/kg de poids idéal. L'hypercapnie permissive est la règle(129) (130) (131)mais au delà d'un certain seuil d'acidose respiratoire (pH< 7,20) avec des paramètres ventilatoires optimisés, le recours à des techniques alternatives peut s'avérer judicieux(132).

2) Eau Pulmonaire Extra Vasculaire (EPEV)

2.1) Définition

L'EPEV est un élément déterminant de l'œdème pulmonaire puisqu'il s'agit de la totalité du liquide pulmonaire à l'exception de la circulation pulmonaire. Elle comprend l'eau intracellulaire, la lymphe, le surfactant et l'extravasation de plasma. Ces éléments sont augmentés dans diverses proportions en cas d'œdème lésionnel ou cardiogénique. Une mesure fiable de ce volume permettrait de monitorer la prise en charge des SDRA en tant que critère d'efficacité thérapeutique. Ce concept ancien a fait l'objet de nombreuses études visant à déterminer les techniques de mesures efficaces et leurs éventuels intérêts cliniques.

2.2) Méthodes de mesure

2.2.1) généralités

Parmi les diverses méthodes expérimentées, celle qui fait office de « gold standard » est la gravimétrie(133). Cette méthode de référence a l'immense inconvénient de n'être réalisable que *post mortem* puisqu'elle compare le poids « humide » et le poids « sec » des poumons.

La radiographie thoracique est plus un outil qualitatif que quantitatif et semble peu appropriée pour juger de l'évolutivité de la pathologie(134). Les approches radiologiques telles que la tomodensitométrie(135), l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)(136), le PET scan(137) ou le SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)(138) permettent

d'évaluer des variations de densité mais elles sont peu réalisables en pratique clinique. Elles nécessitent en effet la mobilisation d'un malade instable et font appel à des techniques longues, irradiantes et peu accessibles. A l'heure actuelle, ces techniques restent *de facto* limitées à la recherche clinique.

L'échographie pulmonaire, en plein développement en tant qu'outil diagnostique(139) (140) (141), a également fait l'objet d'une étude(142) visant à quantifier l'EPEV à l'aide d'un score. Celui-ci nécessite de coter à chaque espace intercostal l'intensité des « queues de comètes » (143), artefact échographique spécifique d'un infiltrat liquidien interstitiel ou alvéolaire.



Fig.11: aspect échographique de l'EPEV en « queues de comètes »(140)

Enfin la thermodilution transpulmonaire (TDTP), accessible à l'aide d'un moniteur hémodynamique : le PiCCO (Pulse Contour Cardiac Output, Pulsion™, Munich, Allemagne) ; cette méthode permet l'obtention d'une valeur fiable de l'EPEV et sera l'objet d'explications plus détaillées car il est important d'en comprendre les fondements pour en connaître les limites.

2.2.2) thermodilution transpulmonaire(144) (145)

La dilution transpulmonaire est basée sur la dilution d'un volume prédéfini d'indicateur au travers des différents volumes thoraciques que sont le cœur, la circulation pulmonaire et l'EPEV.

L'indicateur idéal est stable, non toxique, de distribution homogène et d'élimination rapide. Il est injecté en amont du cœur droit et repéré en aval du cœur gauche après avoir traversé et s'être dilué dans les divers compartiments thoraciques. Un calcul de l'aire sous la courbe de concentration permet d'obtenir une estimation du débit cardiaque.

Parmi les indicateurs expérimentés (colorant, solution hypertonique, calories, frigories...), aucun ne répond à ces critères idéaux.

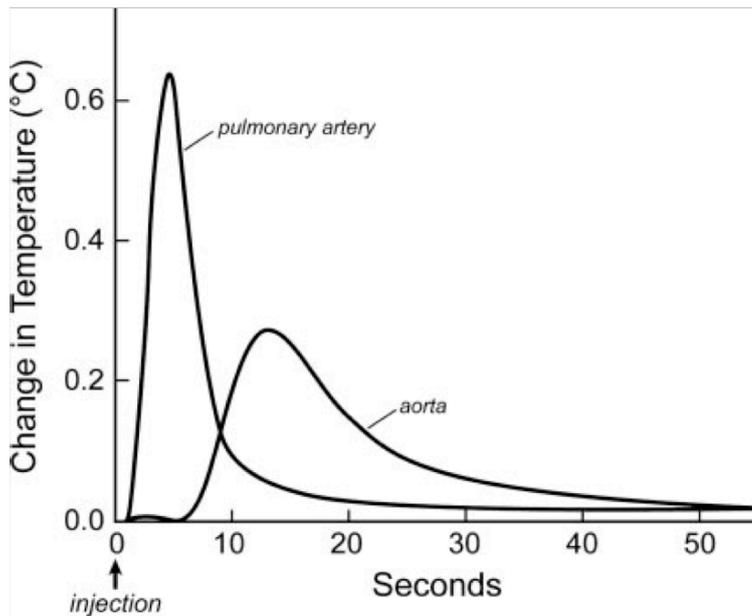


Fig.12 : variation de la température après injection d'un bolus froid de volume et de température Identique. Comparaison d'une détection dans l'aorte (TDTP) et dans l'artère pulmonaire (cathétérisme droit par sonde de Swan-Ganz)(144)

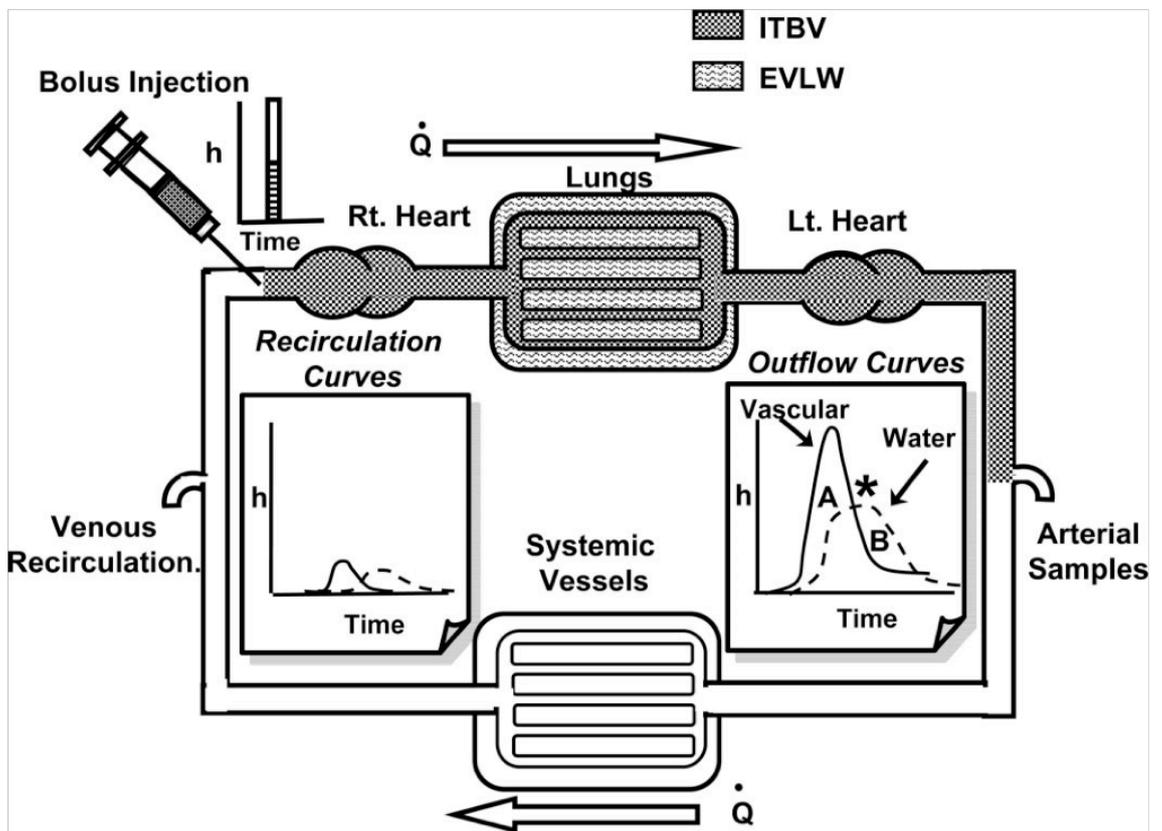


Fig. 13 : représentation schématique de la circulation traversée par le bolus froid(144)

EVLW = ExtraVascular Lung Water = Eau Pulmonaire ExtraVasculaire (EPEV)

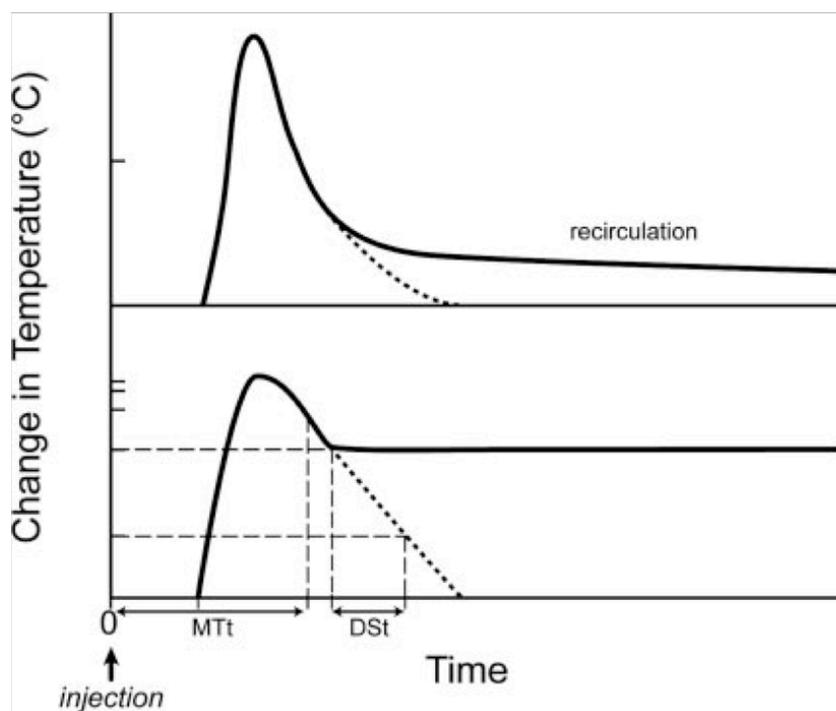


Fig.14 : représentation de l'extrapolation d'une courbe de thermodilution(144).

La courbe de dilution est extrapolée afin d'éviter des erreurs qui pourraient être liées à la recirculation de l'indicateur. De cette courbe extrapolée, on définit deux valeurs primordiales : le temps de transit moyen (« Mean Transit time » ou MTt) et le temps de décroissance exponentielle de la courbe (« DownSlope time » ou Dst).

Soit la formule : $V \text{ distribution} = CO \times MTt$

V distribution = volume de distribution de l'indicateur

CO = Cardiac Output = Débit cardiaque

Si l'indicateur est fixé à l'albumine, il reste intravasculaire et le volume de distribution obtenu est alors le Volume Sanguin Intra Thoracique.

SI l'indicateur diffuse librement, on obtient alors le Volume Thermique Intra Thoracique.

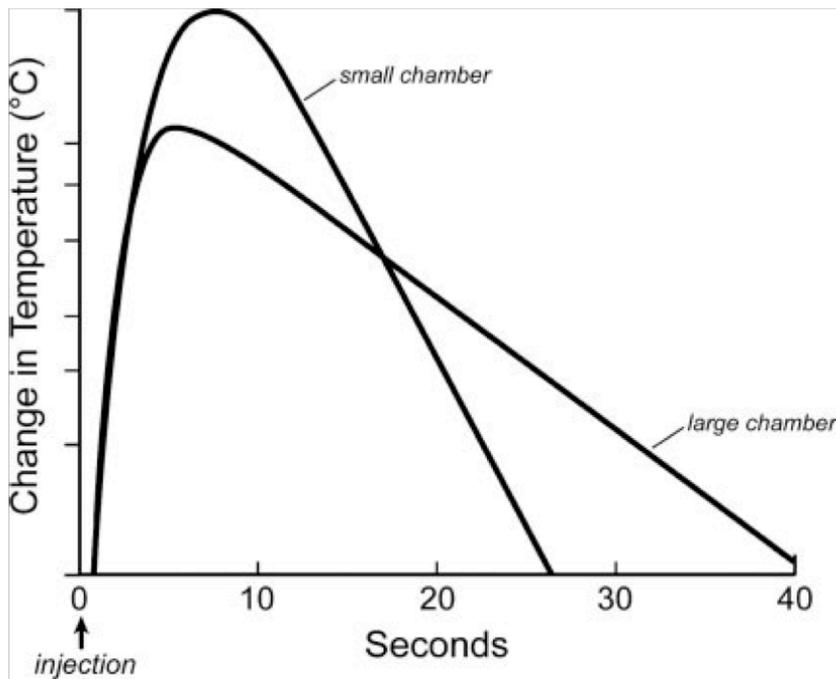


Fig.15 : courbes de thermodilution selon la taille du compartiment de dilution(144).

Le temps de décroissance exponentielle de la courbe est déterminé par le plus grand compartiment traversé. En effet, dans un compartiment de petite taille, la concentration d'un indicateur augmente et diminue rapidement.

Soit la formule : $V_{\text{compartiment}} = CO \times Dst$

Si l'indicateur est lié à l'albumine et reste intra vasculaire, le volume obtenu est le Volume Sanguin Pulmonaire correspondant à la circulation pulmonaire.

S'il s'agit d'un indicateur thermique qui diffuse librement, on obtient alors le Volume Thermique Pulmonaire qui comprend la circulation pulmonaire et l'EPEV.

La méthode originale (double dilution) repose sur l'utilisation de deux indicateurs : un diffusant librement (le froid) et un lié à l'albumine (le vert d'indocyanine) qui reste dans la circulation pulmonaire. L'association de ces deux indicateurs aux propriétés différentes permet d'obtenir l'ensemble des volumes pulmonaires soit par mesure soit par calcul à partir des volumes déjà obtenus.

Les deux volumes intéressants en clinique sont :

- le volume télé diastolique global (VTGD), utilisé comme indicateur de précharge statique.
- l'Eau Pulmonaire Extra Vasculaire, l'EPEV, qui fait l'objet de notre étude.

En résumé :

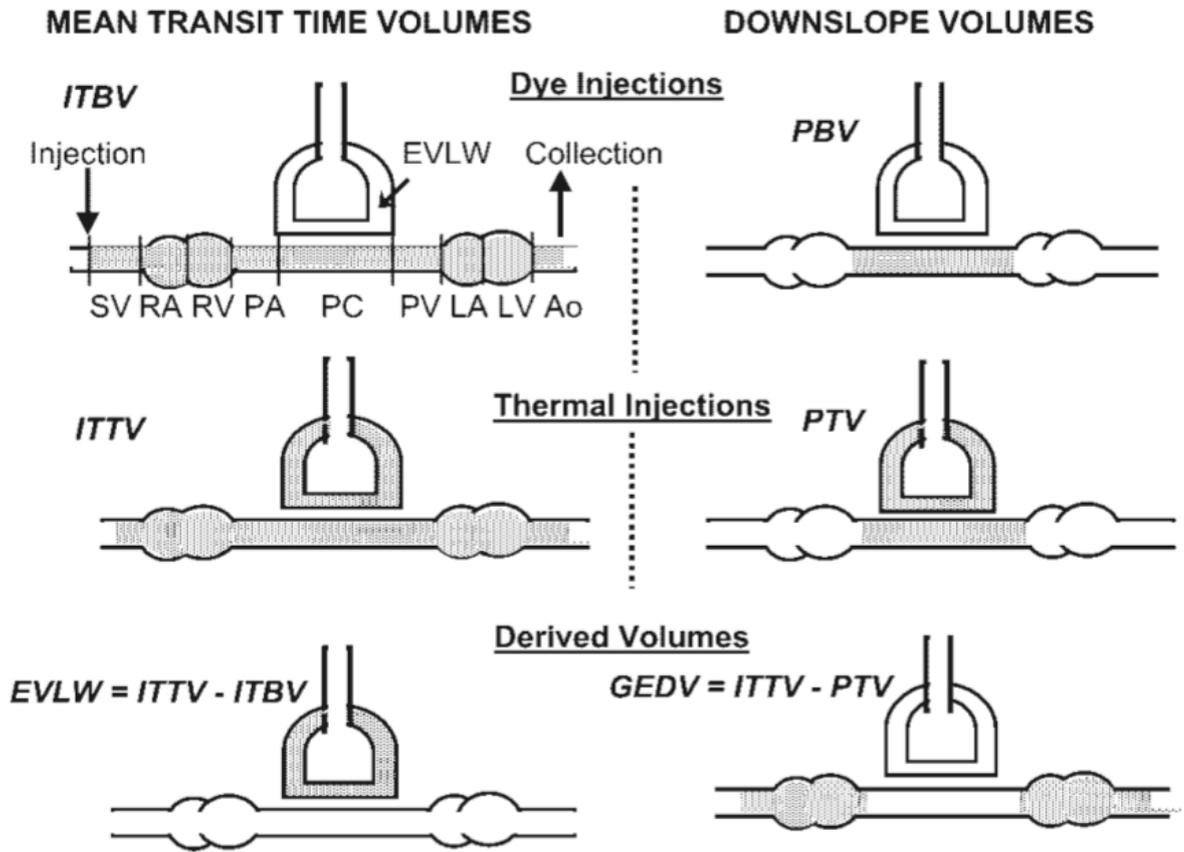


Fig.16 : représentation schématique de tous les volumes obtenus par mesure (soit par thermodilution soit par dilution d'un colorant (« dye »)) et par calcul.

RA = Right Atria ; RV = Right Ventricle ; LA = Left Atria ; LV = Left ventricle

SV = Systemic Veins ; PA = Pulmonary Artery ; PC = Pulmonary capillaries ; Ao = aorte

ITBV = Intra Thoracic Blood Volume = Volume Sanguin Intra Thoracique (VSIT)

ITTV = Intra Thoracic Thermal Volume = Volume Thermique Intra Thoracique (VTIT)

EVLW = ExtraVascular Lung Water = Eau Pulmonaire ExtraVasculaire (EPEV)

PBV = Pulmonary Blood Volume =Volume Sanguin Pulmonaire (VSP)

PTV = Pulmonary Thermic Volume = Volume Thermique Pulmonaire (VTP)

GEDV = Global End Diastolic Volume = Volume TeleDiastolique Global (VTDG)

Ce dernier comprend l'ensemble des cavités cardiaques (oreillettes et ventricules) au moment où elles sont le plus dilatées, c'est-à-dire en diastole, d'où son nom.

Soit l'équation, $EPEV = VTIT - VSIT$

VTIT = Volume Thermique Intra Thoracique, obtenu par thermodilution et dont l'acronyme anglophone est ITTV (Intra Thoracic Thermal Volume)

VSIT = Volume Sanguin Intra Thoracique, obtenu par dilution d'un colorant et dont l'acronyme anglophone est ITBV (Intra Thoracic Blood Volume)

Cependant, cette technique (double dilution) est coûteuse et peu utilisable en pratique courante. L'étude de Sakkha et al.(146) a permis de définir une relation linéaire entre le volume sanguin intra thoracique (VSIT) et le volume télé diastolique global (VTDG). Ce dernier peut être obtenu par la simple thermodilution. Ce concept original est à la base de la création d'un nouvel outil de monitoring hémodynamique permettant également la mesure de l'EPEV.

$$VSIT = 1,25 \times VTDG$$

VTDG = Volume télé diastolique Global, obtenu par la différence de 2 volumes obtenus par thermodilution et dont l'acronyme anglophone est GEDV (Global End Diastolic Volume)

L'EPEV devient donc :

$$EPEV = VTIT - (1,25 \times VTDG)$$

2.2.3) limites de la thermodilution transpulmonaire

Bien que cet outil soit bien validé pour l'évaluation hémodynamique, le principe même du calcul de l'EPEV soulève quelques légitimes interrogations sur la fiabilité et la possibilité d'interprétation en pratique clinique de ces mesures.

Tout d'abord, on ne sait pas exactement comment diffuse l'indicateur froid et, si la diffusion n'est pas homogène, le volume de distribution thermique obtenu est un volume virtuel. L'EPEV devient alors la différence entre un volume virtuel et un volume réel, ce qui en fait une notion abstraite et en limite considérablement la portée clinique.

Ensuite, l'EPEV est basée sur une cascade de calculs reposant sur l'obtention du débit cardiaque : il y a donc un risque d'amplification de l'erreur.

De plus, chez l'homme, une seule étude(146) a démontré la relation linéaire entre VTDG et VSIT. Une relation linéaire a également été démontrée chez l'animal mais les coefficients varient en fonction de l'espèce(147). De même les paramètres ventilatoires et notamment la PEP peuvent entraîner des variations de l'équation. L'utilisation exclusive de la thermodilution repose sur cette étude et une confirmation sur des effectifs plus importants et dans des conditions de ventilation mécanique variées semble judicieuse.

Enfin, certaines particularités anatomiques et certaines pathologies peuvent entraîner des anomalies du rapport ventilation / perfusion (embolie pulmonaire, pneumonectomie, atélectasie) dont les répercussions sur les mesures sont inconnues.

2.3) Intérêts cliniques

2.3.1) intérêt diagnostique

De nombreuses études animales ont comparé avec succès l'EPEV obtenue par dilution transpulmonaire et celle obtenue par gravimétrie, la méthode de référence. L'étude de Tagami(148) est la seule comparant gravimétrie et thermodilution transpulmonaire (TDTP) chez l'homme ; Elle retrouve une forte corrélation entre les deux techniques et un seuil d'EPEV indexée à 7,4ml/kg (poids idéal). Maddison(149) retrouve des résultats similaires en comparant la TDTP à la méthode de référence *in vivo* la double dilution.

L'intérêt diagnostique de l'EPEV a été initialement remis en question dans une première étude(150) qui retrouvait jusqu'à 35% d'ARDS avec une EPEV normale mais la proportion d'obèses de la population étudiée était significative et, l'EPEV étant indexée au poids réel, ceci entraînait une sous-évaluation de l'EPEV. Dans le travail de Berkowitz(151), lorsque l'EPEV est indexée au poids idéal (prédit par la taille), 77 à 97% des SDRA ont des valeurs supérieures à 10mL/kg. D'autres études sont donc nécessaires pour confirmer cette tendance et définir une valeur seuil définitive à 7 ou 10mL/kg de poids idéal.

2.3.2) intérêt thérapeutique

La capacité de la TDTP à détecter des variations d'EPEV a été démontrée chez l'animal pour des volumes allant de 50 à 500ml(152) (153). La TDTP semble donc un outil de monitoring de l'EPEV suffisamment sensible pour surveiller à la fois l'efficacité et la tolérance des traitements mis en place. A ce jour, une seule étude prospective randomisée contrôlée(154) a évalué l'EPEV en tant que témoin de l'efficacité d'une thérapeutique dans le SDRA. Sous salbutamol, l'EPEV et la P_{plat} de patients souffrant de SDRA ont significativement diminués. Si d'autres études confirmaient ces données, il serait alors envisageable de préconiser ce type de monitoring pour tous les SDRA sévères, voire même d'adapter les thérapeutiques selon un objectif d'EPEV.

2.3.3) intérêt pronostique

L'EPEV indexée a été identifiée à plusieurs reprises en tant que facteur indépendant de mortalité(155). C'est le cas chez les patients en sepsis sévère(156) avec une sensibilité à 89% et une spécificité à 68% pour un seuil fixé à 10mL /kg.

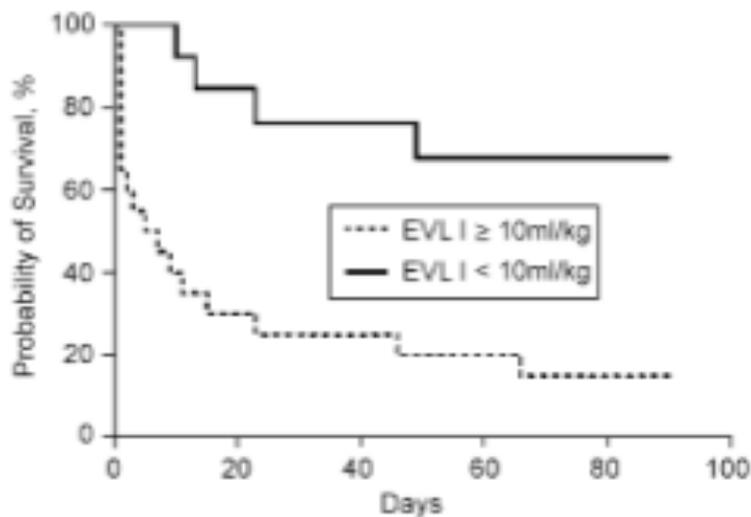


Fig.17 : survie des patients en SDRA selon leur taux d'EPEVi.(156)

Dans le cadre du SDRA, la valeur seuil de 16mL/kg(157) de poids idéal permet de prédire la mortalité avec une sensibilité et une spécificité supérieure à 75%.

3) HFO

3.1) Généralités

Différentes techniques de ventilation à haute fréquence ont été étudiées y compris des méthodes de ventilation externe(158). Ces techniques expérimentales et peu physiologiques sont tombées en désuétude en raison de leurs complications ou de leur inefficacité. Par exemple, les méthodes de ventilation externe étaient limitées par l'altération de compliance des poumons pathologiques. De même, la jet ventilation(159) n'a pas montré de bénéfice en terme d'oxygénation par rapport à la ventilation conventionnelle, et son usage est désormais restreint à l'anesthésie pour chirurgie otorhinolaryngologique (laser, panendoscopie, etc.). De plus, en ventilation à haute fréquence, le temps expiratoire est très court et l'expiration, passive, peut s'avérer incomplète, aboutissant à une accumulation de gaz dans les poumons(160). Cette accumulation dénommée « trapping » gazeux est responsable d'une augmentation des pressions avec un risque de barotraumatisme majoré (pneumothorax). Seules subsistent la ventilation percussive à haute fréquence et la ventilation à haute fréquence par oscillations utilisée en néonatalogie.

Cependant, au cours des deux dernières décennies, nos objectifs en terme de ventilation mécanique ont été considérablement modifiés. Les nombreuses études fondamentales et cliniques ont permis de hisser la ventilation protectrice au rang de standard international. La prévention des volo, baro et biotraumatismes est devenue une priorité avec notamment les concepts de « baby lung », d' « open lung » et d'hypercapnie permissive. Les médecins cherchent constamment la meilleure façon d'assurer les échanges gazeux, sans entraîner de VILI, dans les poumons dont la compliance est déjà altérée.

La ventilation à haute fréquence par oscillations est une alternative délivrant de faibles volumes courants à une fréquence élevée (3 à 15Hz) par l'intermédiaire d'une membrane oscillante. Le volume courant, de l'ordre de 1 à 4ml/kg, est bien souvent inférieur à l'espace mort anatomique. En comparaison avec la ventilation conventionnelle, la pression moyenne des voies aériennes (mP_{aw}), parfois appelée « pression de distension pulmonaire », est plus élevée dans les techniques de ventilation à haute fréquence. Ainsi, la fréquence ventilatoire élevée permettrait d'assurer les échanges gazeux tout en assurant un recrutement permanent. Le faible volume courant limiterait quant à lui la surdistension et les VILI.

D'un point de vue physiologique, l'HFO respecte tous les objectifs de ventilation protectrice et elle bénéficie, à ce titre, d'un regain d'intérêt. Les études fondamentales(161) (162) et cliniques se multiplient afin d'en maîtriser la physiologie et d'en exploiter au mieux les capacités.

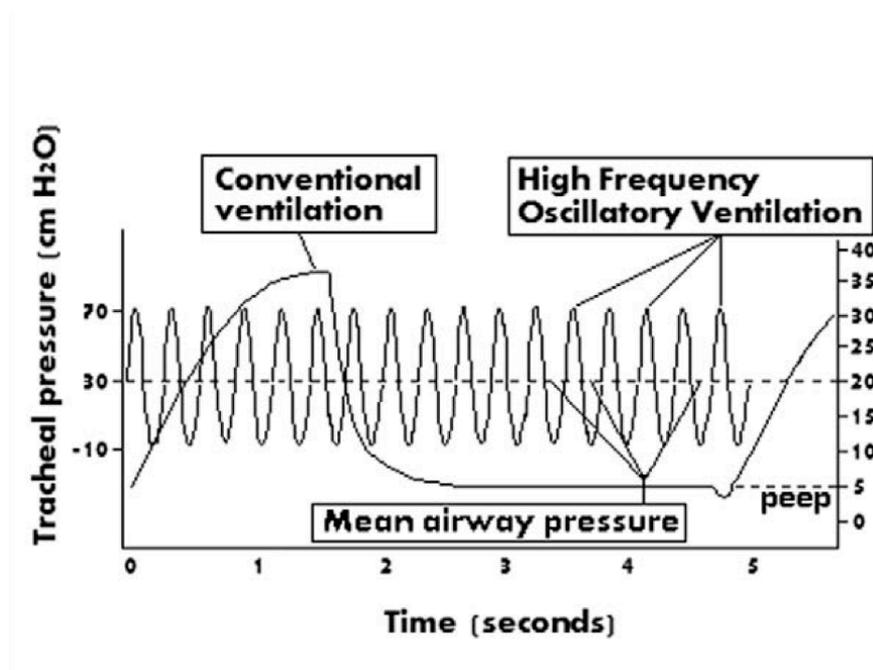


Fig.18: comparaison HFO- ventilation conventionnelle selon les variations cycliques de pressions(67)

3.2) mécanisme

Au cours de l'HFO, un piston entraîne une membrane à haute fréquence dans un circuit maintenu sous pression, aboutissant à une oscillation de pression (ΔP). Le débit de gaz frais (30 à 60L/min) et une valve de surpression sont utilisés afin de contrôler la Pression moyenne (mP_{aw}) au sein de ce circuit. Les gaz sont humidifiés à l'aide d'un humidificateur chauffant.

Une des particularités de l'HFO consiste en la possibilité de dissocier les paramètres responsables de l'oxygénation de ceux responsables de la ventilation. L'oxygénation dépend de la FiO_2 et de la pression moyenne alors que l'élimination du CO_2 dépend de la fréquence respiratoire et de l'amplitude de pression ΔP . En effet le volume courant(65), variant de 44 à 210ml est directement lié à l'amplitude et inversement proportionnel à la fréquence ventilatoire contrairement à la ventilation conventionnelle.

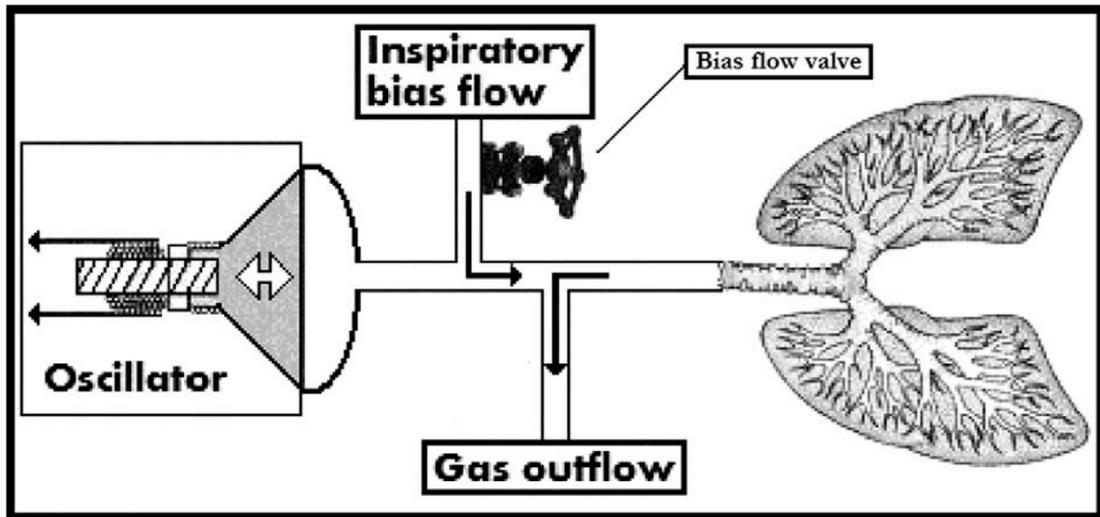


Fig.19 : schéma du circuit d'HFO(67)

En HFO, la mobilisation des gaz(163) est due non seulement à la convection (comme en ventilation conventionnelle) mais également à la diffusion. Indispensable lorsque le volume courant est inférieur à l'espace mort anatomique, cette diffusion est le résultat de plusieurs phénomènes aérodynamiques complexes : la turbulence, le flux laminaire avec dispersion de Taylor, l'effet Pendelluft (transfert entre 2 alvéoles de compliances différentes), l'asymétrie des profils de vitesse, la ventilation collatérale, les oscillations cardiaques et la diffusion moléculaire. A l'exception de la diffusion moléculaire, chaque mécanisme est lié au phénomène de convection et est influencé par les caractéristiques du système respiratoire et les paramètres du respirateur.

Une étude a démontré que la diminution de calibre de la sonde d'intubation entraîne une diminution du volume courant(64). Selon la fréquence imposée au système ventilatoire, le temps d'élimination d'un gaz(164) peut varier de 52 à 126s pour des fréquences respectives de 5 et 10Hz.

Par rapport aux autres techniques de ventilation à haute fréquence, la spécificité de l'HFO réside dans le retour actif du piston et de la membrane, permettant ainsi une expiration active et un trapping gazeux moins important.

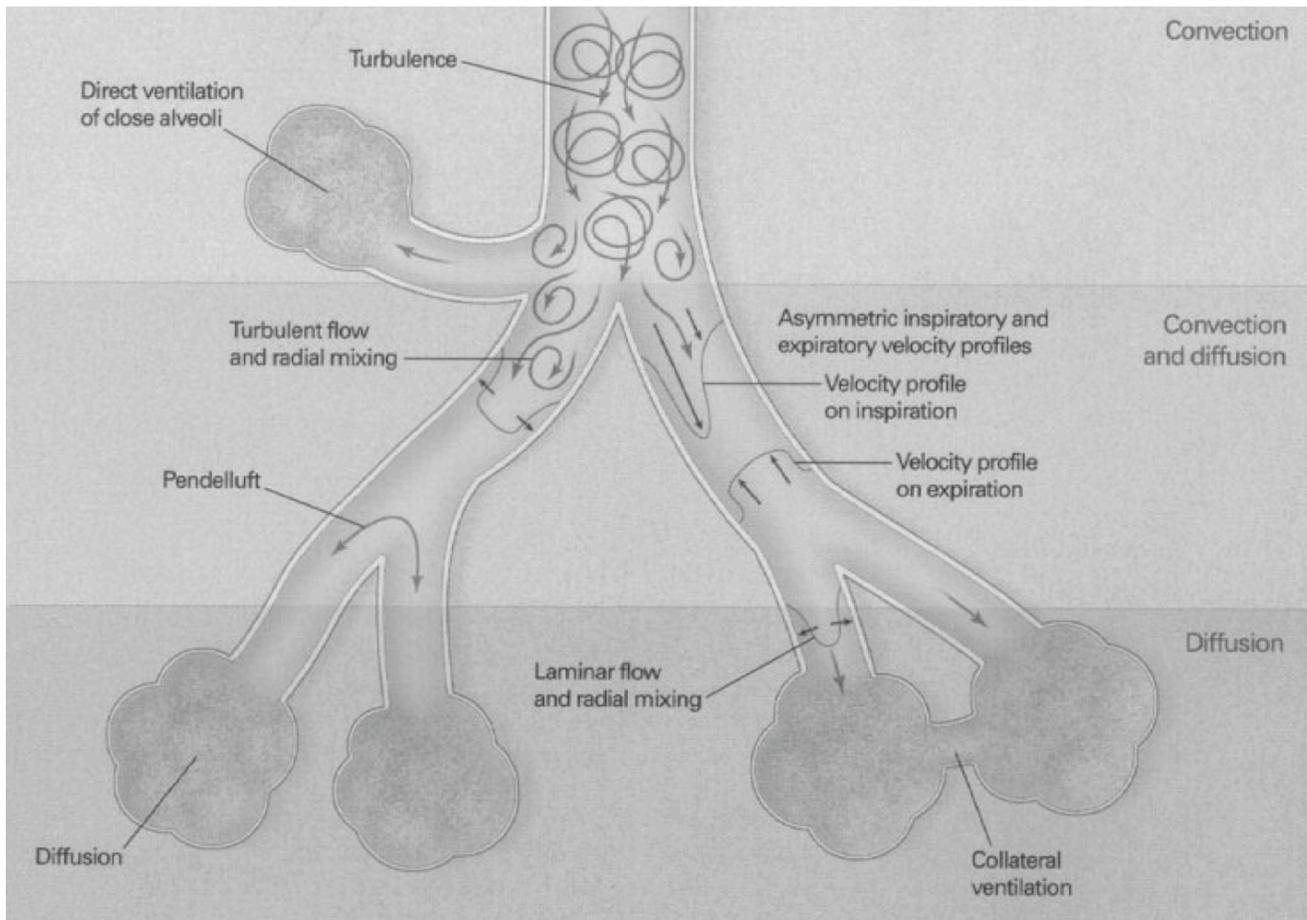


Fig.20 : description des effets aérodynamiques rencontrés sous HFO(165)

3.3) Etudes dans SDRA

3.3.1) études observationnelles

Celles-ci rapportent pour la plupart l'expérience d'équipes pionnières à travers le monde et peuvent se limiter à de simples séries de cas.

Publiée en 1997, la première étude(166) évaluait l'HFO chez 17 patients en SDRA réfractaire (secondaire à un sepsis ou à une pneumonie), l'HFO avait permis une amélioration significative de l'oxygénation et une survie de 53%. Les auteurs ont remarqué que les patients décédés avaient été branchés plus tardivement, suggérant l'intérêt de la précocité du recours à l'HFO. Par la suite de nombreuses autres études ont confirmé l'intérêt de l'HFO pour améliorer le rapport p_{aO_2}/FiO_2 chez les patients réfractaires à la ventilation protectrice. L'introduction retardée de l'HFO a été isolée comme facteur prédictif indépendant de mortalité (jusqu'à 20% d'augmentation de mortalité par jour de ventilation conventionnelle). Ces valeurs n'ont pas été confirmées par la suite.

Parmi les études rétrospectives, il faut retenir l'étude de Mehta(167) qui cumule 156 patients avec une mortalité de 62%. Celle-ci confirme le rôle du délai d'introduction de l'HFO en tant que facteur prédictif indépendant de mortalité.

Les données prospectives sont résumées dans un tableau bibliographique.

Comparaison des études prospectives évaluant l'HFO dans le SDRA chez l'adulte				
Auteur Année de publication	n	Caractéristiques de la population	Taux de mortalité	conclusions
Fort (166) 1997	17	Age 38 PaO ₂ / FiO ₂ 68,6 APACHE II 23,3	53% à J30	- 3 retraits pour hypotensions (17,6%) - mortalité liée au nombre de jours de ventilation conventionnelle
Claridge(168) 1999	5	Age 36,6 ; traumatisés PaO ₂ /FiO ₂ 52,2	20%	- pas de complication rapportée - seulement 5 patients
Mehta(169) 2001	24	Age 48,5 PaO ₂ /FiO ₂ 98,8 APACHE II 28,5	66% à J30	- diminution du débit cardiaque - augmentations des pressions de remplissage - 2 pneumothorax (8,3%)
Mehta(170) 2003	23	Age 44,9 PaO ₂ /FiO ₂ 75 APACHE II 28,6	61% (en réanimation)	- succès du NO en recours de sauvetage - 5 pneumothorax (21,7%)
David(171) 2003	42	Age 49 PaO ₂ /FiO ₂ 94 APACHE II 28	43% à J30	- 1 pneumothorax
Ferguson(172) 2005	25	Age 50 PaO ₂ /FiO ₂ 92 APACHE II 24	44% (en réanimation)	- efficacité des manœuvres de recrutement associées - 2 pneumothorax (8%) - hypotensions au recrutement
Pachl(173) 2006	30	Age 55 PaO ₂ /FiO ₂ 121 SOFA 9,6	46%	- pas de complications rapportées - meilleure efficacité de l'HFO dans les SDRA indirects?
Carlotto(174) 2009	49	Brulés avec ou sans inhalation IO 27	Non rapportée	- augmentation d'échec d'HFO si inhalation de fumée - impossibilité de faire des aérosols

3.3.2) études randomisées contrôlées et méta-analyses

Seulement deux études randomisées contrôlées ont été réalisées avec pour cible spécifique l'HFO et le SDRA de l'adulte. La première de Derdak(175) montrait une amélioration précoce mais transitoire de l'oxygénation, une faible incidence des effets secondaire et une tendance non significative à la diminution de la mortalité à 30 jours (37 vs 52%). Cependant cette étude a été réalisée avant la première étude de l'ARDS network et des volumes courant élevés de 10mL /kg étaient imposés, entraînant, dans le groupe ventilation conventionnelle, des pressions de plateau élevées.

Cette tendance n'a pas été retrouvée dans l'étude de Bollen(176). On retrouvait même une tendance à l'aggravation de mortalité (43 vs 33%) mais cette étude a été arrêtée prématurément à cause de la difficulté à inclure des malades. L'effectif réduit (61 patients), l'absence de protocole de ventilation, l'hétérogénéité des groupes et les « cross over » limitent profondément la possibilité d'interpréter ces données.

D'autres recherches randomisées contrôlées ont été effectuées depuis mais celles-ci s'intéressent à des associations de thérapeutiques de façon simultanée ou alternée. L'une d'elles cherche par exemple à démontrer l'intérêt de l'HFO dans la prévention du dérecrutement après décubitus ventral(177). D'autres évaluent l'association de l'HFO au rinçage trachéal(178).

Une première méta-analyse regroupant deux études mettait en évidence une tendance à la diminution de mortalité à J 30(179). Les maigres données et leur hétérogénéité ne permettaient pas de conclure. La dernière méta-analyse publiée en 2010(180) s'est appuyée sur une sélection moins stricte et regroupait huit études dont plusieurs étaient réalisées en pédiatrie. On observe une diminution significative de la mortalité hospitalière et de la mortalité à J30. Cet avantage est retrouvé dans les deux sous-populations (adulte et pédiatrique); il pourrait cependant être surestimé car le volume courant est discrètement supérieur (6-8mL /kg) dans les deux groupes contrôles par rapport à la ventilation mécanique conventionnelle protectrice actuelle. L'augmentation du rapport PaO_2/FiO_2 (avec un index d'oxygénation stable) ainsi que la diminution du recours aux autres thérapeutiques alternatives sont confirmées. La durée de ventilation mécanique n'est cependant pas modifiée.

Parmi les complications rapportées, on note le barotraumatisme, l'altération hémodynamique (167), la surconsommation en hypnotiques ou en curares et l'obstruction de la sonde d'intubation (responsable d'hypercapnie réfractaire).

Comparaison des études randomisées contrôlées évaluant l'HFO dans le SDRA chez l'adulte

Auteur Année de publication	n	Caractéristiques de la population	Taux de mortalité	Conclusion
Derdak (175) 2002	48	Age 49,5 PaO ₂ / FiO ₂ 112,5 APACHE II 22	37% à J30 (vs 52%)	- première étude comparant HFO et ventilation conventionnelle
Papazian (181) 2005	39	Age 52 PaO ₂ / FiO ₂ 103 SOFA 9,5	En réanimation : - HFO DD 38,4% - HFO DV 23,1% - VC DV 30,8%	- première étude randomisée comparant HFO et ventilation conventionnelle en association au DV - faible effectif
Bollen(176) 2005	61	Age 81 IO 22 APACHE II 21	43% à J30 (vs 33%)	- arrêt prématuré de l'étude - biais multiples (hétérogénéité, cross-over...)
Demory (182) 2007	43	Age PaO ₂ / FiO ₂ < 150 APACHE II	DD + DV 27% HFOV + DD 40% HFOV + DV 31%	- maintien de l'oxygénation après DV
Mentzelopoulos(178) 2007	14	Age 65,2 PaO ₂ /FiO ₂ 96,8 APACHE II N/A		- intérêt du rinçage trachéal associé à l'HFO pour améliorer l'oxygénation - cross over
Mentzelopoulos(183) 2010	22	Age 56 PaO ₂ / FiO ₂ 124 SAPS II 43,7	46% hospitalière	- à pression équivalente, l'HFO associée au rinçage trachéal donne une meilleure oxygénation
Mentzelopoulos(184) 2011	15	Age 54 PaO ₂ / FiO ₂ 97,2 SAPS II 37,5	53%	Amélioration du recrutement des bases par le rinçage trachéal (étude tomодensitométrie)

3.4) Intérêt des thérapeutiques adjuvantes

3.4.1) recrutement

L'amélioration de l'oxygénation peut être retardée en raison de l'utilisation de petits volumes courants, responsable d'un faible recrutement. L'association de manœuvre de recrutement pourrait donc intensifier ou accélérer le recrutement alvéolaire. L'étude de Ferguson et al « TOOLS »(185) a démontré que les manœuvres de recrutement itératives étaient sûres et efficaces. Appliquées préalablement à l'HFO, ces manœuvres ont permis une amélioration rapide et significative de l'oxygénation (200 vs 92mmHg en 90min). Seules 3% des manœuvres ont dû être interrompues pour hypotension.

3.4.2) monoxyde d'azote

L'administration de 5 à 20 ppm de NO au cours de l'HFO a montré une augmentation de l'oxygénation de 38% en 30 min. Celle-ci était observée chez 83% des patients inclus(170). Ces résultats sont en accord avec les données observées dans la population pédiatrique(186). D'autres équipes ont associé HFO, NO et DV avec succès(187).

3.4.3) décubitus ventral (DV)

L'équipe de Papazian a essayé de combiner en alternance HFO et décubitus ventral afin de potentialiser le recrutement de chaque technique(188). La mesure des cytokines pro inflammatoires dans le lavage broncho-alvéolaire a révélé une augmentation des taux en défaveur de l'HFO. Cette observation isolée est en contradiction avec les données antérieures obtenues lors d'études animales(189) (190) et remettrait potentiellement en cause l'effet bénéfique de l'HFO. D'autres auteurs ont associé les deux techniques de façon simultanée(177).

3.4.4) héliox

Une étude japonaise animale(191) a comparé les échanges gazeux sous HFO avec deux gaz vecteurs l'hélium et l'azote. L'héliox 50/50 a permis d'améliorer l'élimination de CO₂ et de diminuer la pression moyenne pour des paramètres d'oxygénation et d'amplitude comparable. Cette association originale n'a pas encore fait l'objet d'expérimentation publiée chez l'homme.

3.4.5) rinçage trachéal

Trois publications récentes(178) (183) (184) par une seule et même équipe grecque ont évalué cette technique consistant à diminuer l'espace mort par insufflation intratrachéale de gaz. La dernière étude publiée (évaluation tomодensitométrique) a également suggéré un recrutement plus important.

Cependant ces études sont réalisées sur de faibles effectifs et aucune supériorité statistique en termes de mortalité n'a été démontrée. A ce jour, seules l'oxygénation et l'hypercapnie sont significativement améliorées et des études multicentriques de grandes envergures seront nécessaires afin d'atteindre une puissance suffisante pour mettre en évidence de façon significative les bénéfices de cette technique en terme de mortalité.

3.4.6) épuration extracorporelle (« Interventional Lung Assist »)

Le recours à cette technique proche de l'ECMO a été expérimentée chez l'animal de façon randomisée(192) ou de façon observationnelle chez l'homme(193). L'amélioration de l'hématose ne s'est pas conclue par une diminution de mortalité et les données sont, à ce jour, très réduites !

Le recours précoce à l'HFO semble intéressant(194) mais, faute de données suffisantes il ne peut être envisageable que chez les patients en SDRA réfractaires pour lesquels la ventilation mécanique conventionnelle protectrice aura été un échec. De plus, la place de l'HFO par rapport à l'ECMO précoce serait à étudier.

4) Interactions cœur-poumon

Les systèmes respiratoire et circulatoire sont tous les deux régis par la pression et ils se partagent un même espace au sein du thorax ; leurs interactions sont donc inévitables et surviennent à chaque cycle respiratoire. Bien que leurs répercussions soient discrètes chez les patients sains, elles peuvent être intensifiées en cas de pathologies cardiaque et/ou respiratoires.

Une bonne connaissance de la physiologie cardiaque et respiratoire est nécessaire afin d'en comprendre les interactions.

4.1) Rappels physiologiques

Sur une représentation simplifiée de la circulation, la pompe cardiaque propulse le sang contre la résistance artérielle et ce, dans une circulation systémique formant un réservoir. A l'état de base, règne au sein de ce circuit la pression systémique moyenne (Psm) déterminée par l'élasticité des vaisseaux et le volume de sang qu'ils contiennent. Le réseau veineux étant un système compliant et à basse pression, il représente la majeure partie du volume sanguin. Ce système capacitif s'oppose au système résistif artériel.

Contrairement au flux artériel, le retour veineux est passif et dû au gradient de pression entre la Psm et la pression de l'oreillette droite. A pression systémique constante, la baisse de la pression de l'oreillette droite entraîne donc une augmentation du gradient et du retour veineux.

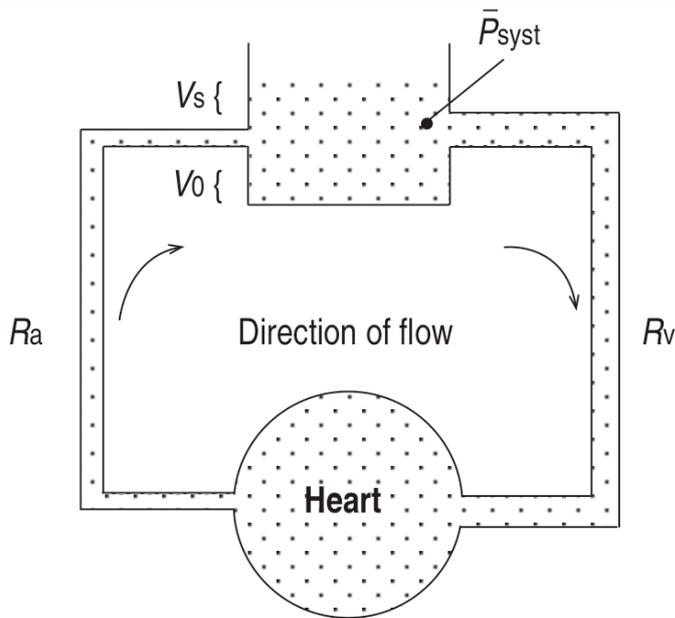


Fig.21 : schéma simplifié de la grande circulation(195)

R_a = arterial résistance ; R_v = veinous résistance ; P_{syst} = pression systémique moyenne = P_{sm}

V_s = stressed volume = volume contraint

V_0 = unstressed volume = volume non contraint

L'augmentation du retour veineux entraîne une augmentation du débit cardiaque répondant ainsi à la Loi de Frank Starling. Celle-ci relie la contractilité myocardique à l'étirement initial de la fibre musculaire appelé précharge. « Une fibre myocardique se contractera d'autant plus qu'elle est étirée, jusqu'à un certain point ».

Par extension, on relie de la même façon le retour veineux (précharge) et le débit cardiaque (contractilité). Lorsqu'une augmentation du retour veineux ou du remplissage vasculaire entraîne une augmentation du débit cardiaque, on parle de « précharge dépendance ». Ce concept est essentiel à la compréhension des interactions cœur-poumons et au monitoring hémodynamique. Les résistances artérielles contre lesquelles doit lutter l'éjection constituent la « post charge » du ventricule.

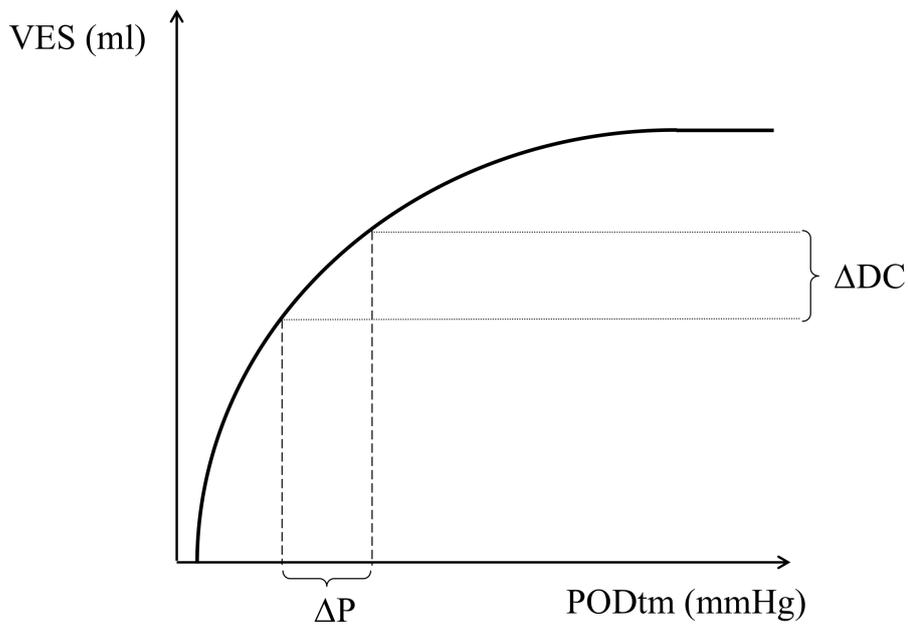


Fig.22 : courbe de fonction cardiaque ou loi de Franck Starling

(variation du volume d'éjection systolique selon la pression de l'oreillette droite (POD))

La partie ascendante de la courbe correspond à la zone de « précharge dépendance »

Cette courbe décrit un plateau où l'augmentation de pression n'entraîne pas de modification de VES

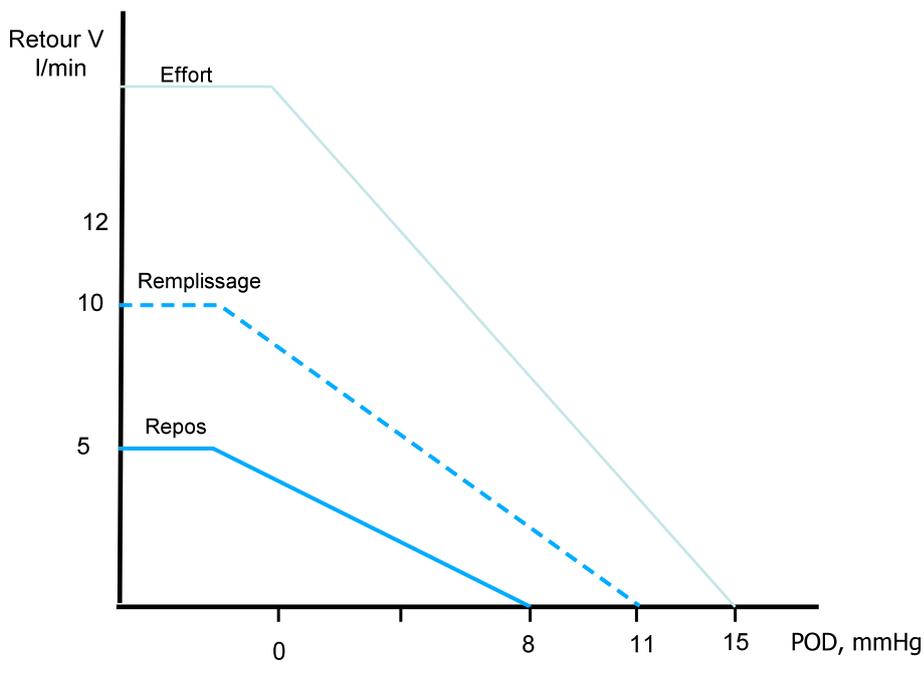


Fig. 23 : Modèle de Guyton : Variation du retour veineux en fonction de la POD intravasculaire et des différents statuts hémodynamiques (et donc des différents gradients $P_{Sm} - POD$)

P_{sm} : Pression systémique moyenne POD : Pression auriculaire droite (196)

Les travaux de Guyton(196) ont démontré que le retour veineux ne peut pas s'accroître indéfiniment. Lorsque la pression de l'oreillette droite (POD) est juste inférieure à la pression atmosphérique, le retour veineux est maximal et ne s'accroît plus (effet cascade).

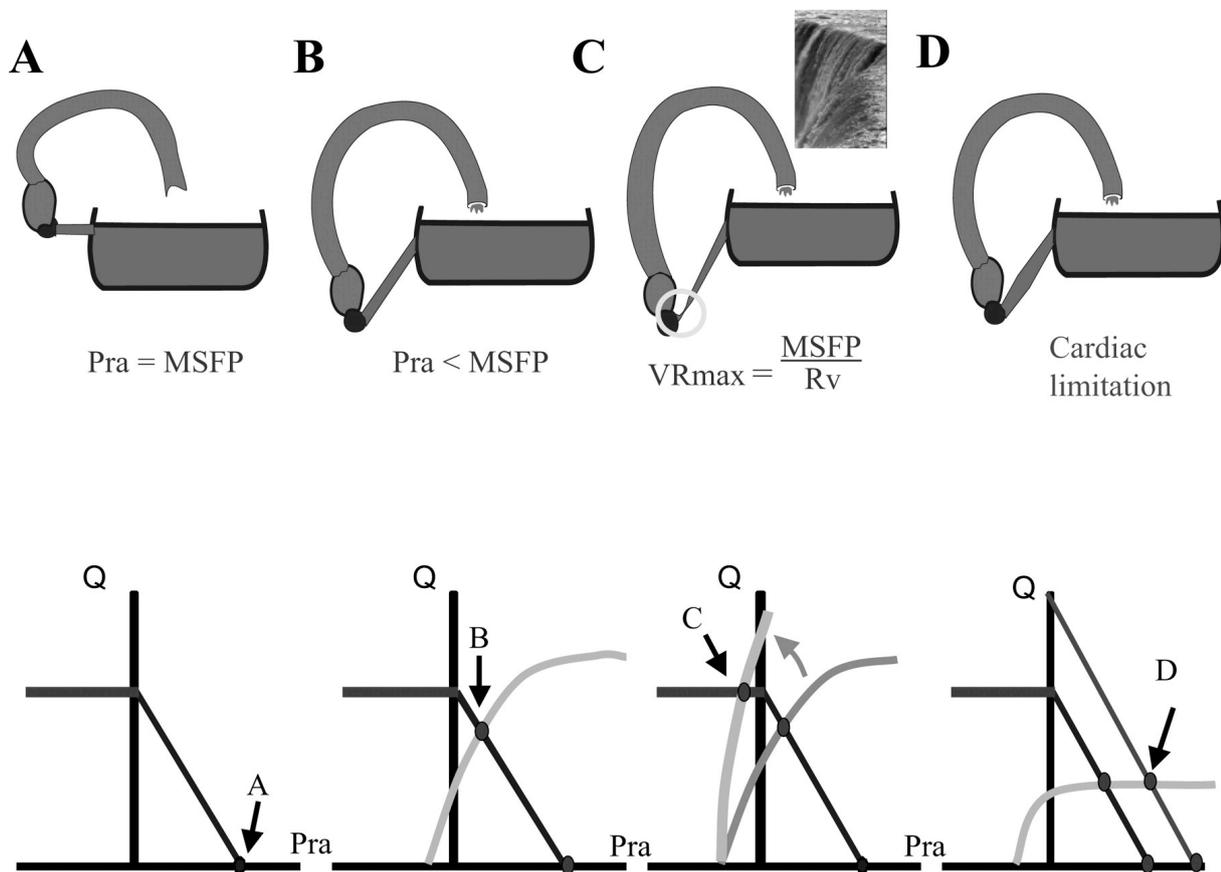


Fig.24 : interactions entre le retour veineux et la fonction cardiaque(197)

Q = débit cardiaque, Pra = pression atriale droite (right atrial pressure)

$MSFP$ = Mean Systemic Filling Pressure = Pression systémique moyenne

A = lorsque la POD (Pra) est égale à la pression systémique moyenne, le débit est nul

B = situation normale : le retour veineux entretient le débit cardiaque

C = retour veineux maximal (effet cascade) : le débit cardiaque ne peut s'accroître, il est limité par le retour veineux (VR_{max} = maximal venous return)

D = insuffisant cardiaque : la courbe de retour veineux croise le plateau de la courbe ; le débit cardiaque ne peut s'accroître, il est limité par la fonction cardiaque

Cependant, ce genre de modèle superposant ainsi les courbes de débit cardiaque et de retour veineux est certes intéressant sur le plan didactique, mais discutable, tant au niveau mathématique que conceptuel.

Au niveau mathématique, d'un part l'augmentation de POD entraîne une diminution du retour veineux par diminution du gradient $PSm - POD$; d'autre part, cette même augmentation de la POD (reflet médiocre de l'augmentation de précharge ventriculaire droite) entraîne une augmentation du débit cardiaque. Le retour veineux et le débit cardiaque s'équilibrant, on se retrouverait alors face à une incohérence mathématique « diminution = augmentation ».

Au niveau conceptuel enfin, la précharge est définie par une pression transmurale tandis que le retour veineux fait référence à une pression intracavitaire (POD). « $POD_{\text{retour veineux}}$ » et « $POD_{\text{débit cardiaque}}$ » ne représentant donc pas les mêmes entités, il est impossible de les associer sur un même axe d'abscisses.

En effet, ces deux POD, intracavitaire et transmurale, réagissent de façon différente à une même modification de pression intrathoracique. L'insufflation en ventilation mécanique par exemple peut entraîner une augmentation de la $POD_{\text{intracavitaire}}$ mais une diminution de la $POD_{\text{transmurale}}$. Ce type de diagramme, séduisant d'un point de vue pédagogique, ne peut être utilisé qu'avec les réserves qui s'imposent. Il peut en effet être à l'origine de confusions sur l'analyse des « variations de pression ». Les partisans de cette représentation s'affranchissent de la nuance en attribuant à l'axe des abscisses une notion de pression absolue.

Ces principes de bases établis, une représentation plus complexe devient nécessaire, celle-ci intègre :

- la circulation pulmonaire divisée en lits alvéolaire C et extra alvéolaire D
- la pression pleurale, la pression alvéolaire et la pression abdominale
- le péricarde et le diaphragme
- la circulation systémique divisée en lits abdominal B et non abdominal A

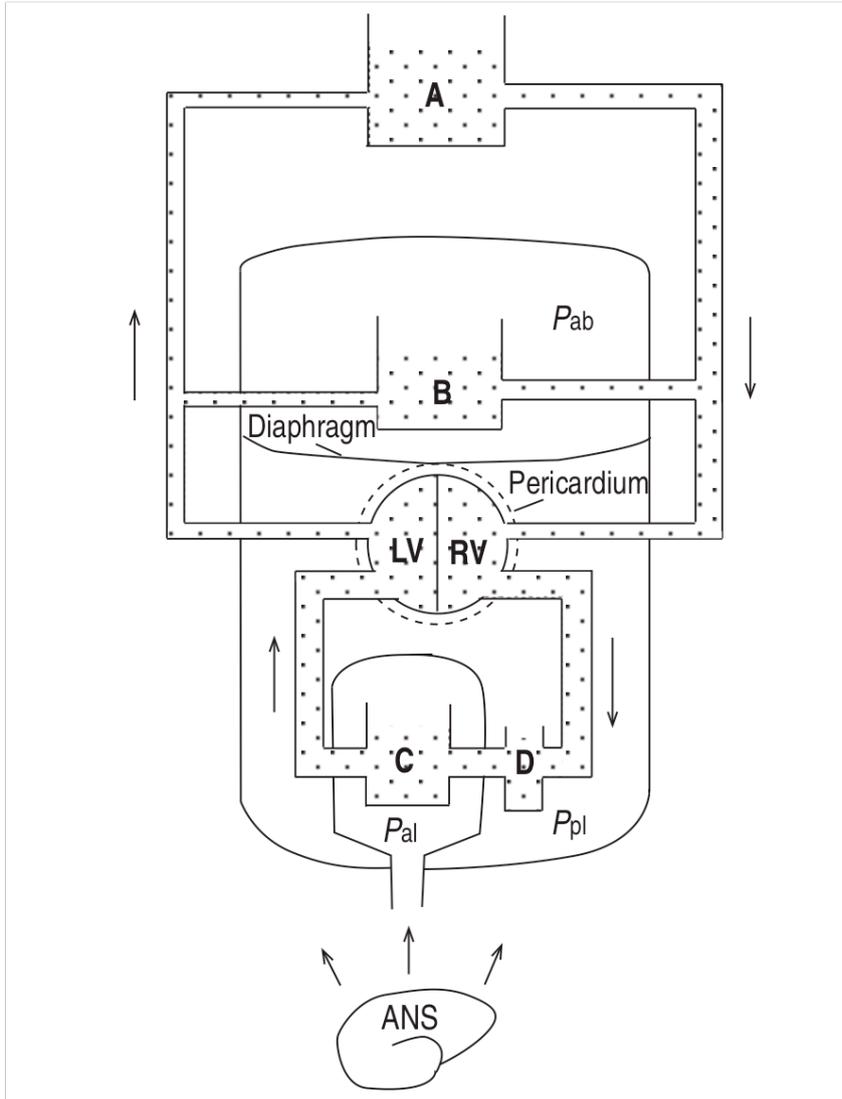


Fig.25 : schéma réaliste des circulations systémique et pulmonaire(195)

ANS = Autonomic Nervous System ;

LV = left ventricle ; RV = right ventricle

Pal = Pression alvéolaire ; Ppl = Pression pleurale ; Pab = Pression abdominale

Au vu de ce schéma, quatre types de contraintes peuvent être isolées :

- celles exercées sur la surface du cœur
- celles sur les vaisseaux intrapulmonaires
- celles causées par l'expansion d'un ventricule aux dépends de l'autre
- celles exercées sur les vaisseaux abdominaux

4.2) Effets de la ventilation en pression positive(198)

4.2.1) contraintes exercées sur la surface du cœur

Une augmentation de pression sur le cœur droit va augmenter la pression intracavitaire de l'oreillette droite. Celle-ci étant en aval du retour veineux, une gêne au retour veineux va apparaître. Le gradient de pression étant faible, une augmentation de pression atriale droite de l'ordre de 5 mmHg pourrait être fatale en l'absence de mécanismes adaptatifs tels que la stimulation réflexe du système sympathique ou la rétention hydrosodée.

Survenant lors d'efforts inspiratoires (ventilation spontanée), une diminution de pression intracavitaire atriale droite va au contraire engendrer une augmentation du retour veineux, et ce d'autant plus que la pression atriale droite initiale est élevée.

Parallèlement, les changements de pression pleurale auront une action comparable sur les vaisseaux pulmonaires et sur le ventricule gauche, n'entraînant ainsi aucune modification du remplissage du ventricule gauche. Néanmoins, l'augmentation de pression pleurale renforce la postcharge du ventricule gauche par augmentation de la pression transmurale.

4.2.2) contraintes sur les vaisseaux intrapulmonaires

Il faut distinguer vaisseaux intra alvéolaires et extra alvéolaires car leur réponse diffère. Les vaisseaux intra alvéolaires sont comprimés par l'expansion pulmonaire aboutissant à un effet de chasse plus ou moins important selon les «zones de West» considérées (effet plus important sur les zones 3 de West). Une augmentation de postcharge s'applique également au ventricule droit. Les vaisseaux extra alvéolaires vont quant à eux s'accroître avec l'expansion pulmonaire.

De façon globale, les résistances vasculaires pulmonaires évoluent de façon biphasique : l'insufflation pulmonaire entraîne d'abord une diminution des résistances à bas volumes puis une augmentation de celles-ci pour des volumes plus conséquents.

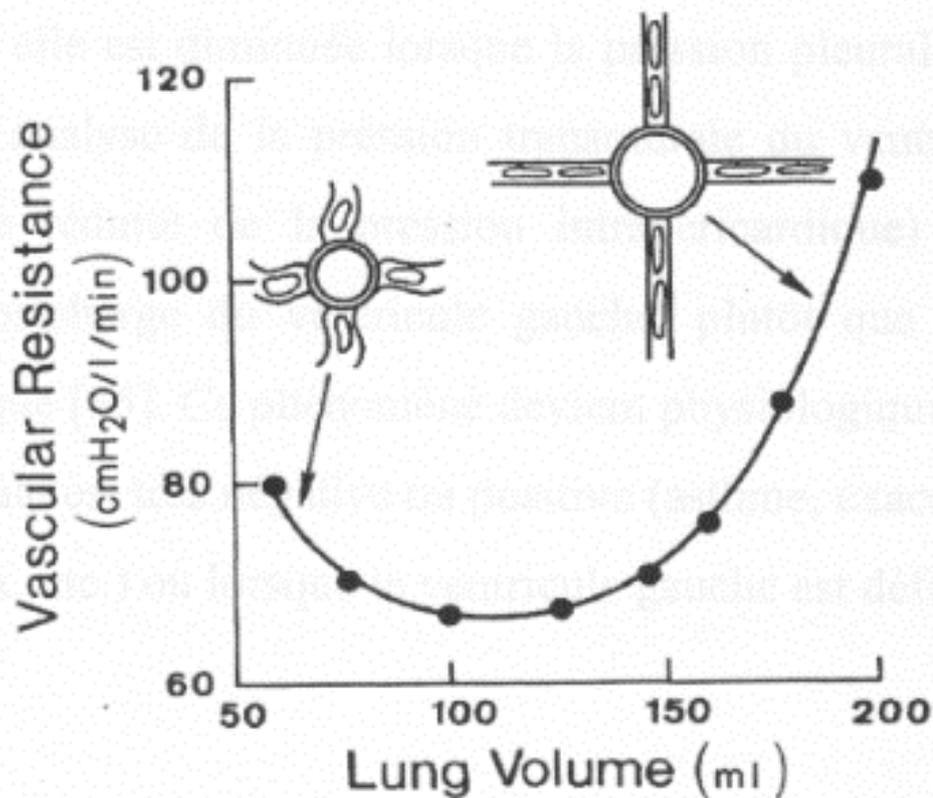


Fig.26: variations des résistances pulmonaires en fonction du volume pulmonaire(199)

4.2.3) interdépendance ventriculaire

Les deux ventricules partagent un même septum et sont entourés du péricarde, membrane fibreuse non extensible. La distension d'un des ventricules peut ainsi altérer la fonction diastolique ou systolique de l'autre. Par exemple, une dilatation du ventricule droit entraîne une mobilisation du septum interventriculaire aux dépens du ventricule gauche et une augmentation de la pression péricardique aboutissant à une diminution de la compliance du ventricule gauche soit à une diminution de son remplissage.

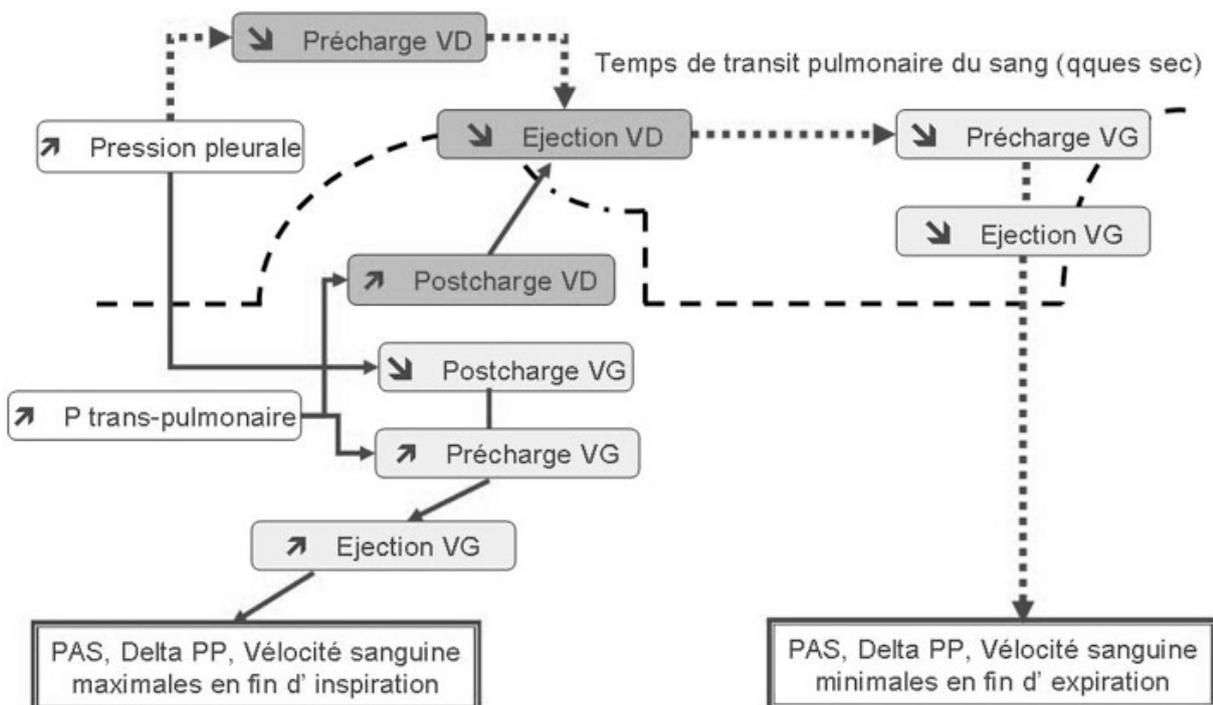
4.2.4) contraintes imposées aux vaisseaux intra abdominaux

La circulation splanchnique peut représenter jusqu'à 50% de la capacitance systémique et 30% du débit sanguin total ; ses variations peuvent devenir primordiales dans celles de la circulation systémique.

En ventilation en pression positive et en l'absence de contraction diaphragmatique, la pression abdominale est équivalente à la pression pleurale, n'entraînant alors aucune modification du retour veineux.

Les répercussions en ventilation spontanée sont plus complexes et ne font pas l'objet de ce travail.

4.2.5) résumé des interactions cœur-poumons en ventilation mécanique



En ventilation mécanique, la pression positive exercée par le respirateur à l'insufflation est responsable d'une:

- diminution de la précharge droite
- augmentation de la postcharge droite
- augmentation de la précharge gauche
- diminution de la postcharge gauche

Ces phénomènes sont inversés à l'expiration qui est passive en ventilation mécanique.

Les deux derniers phénomènes sont responsables d'une augmentation de l'éjection et donc du débit du ventricule gauche. Les deux premiers se traduisent par une diminution de l'éjection et

donc du débit du ventricule droit. Après un temps de transit pulmonaire, cette altération se répercute au niveau du ventricule gauche par diminution de son retour veineux.

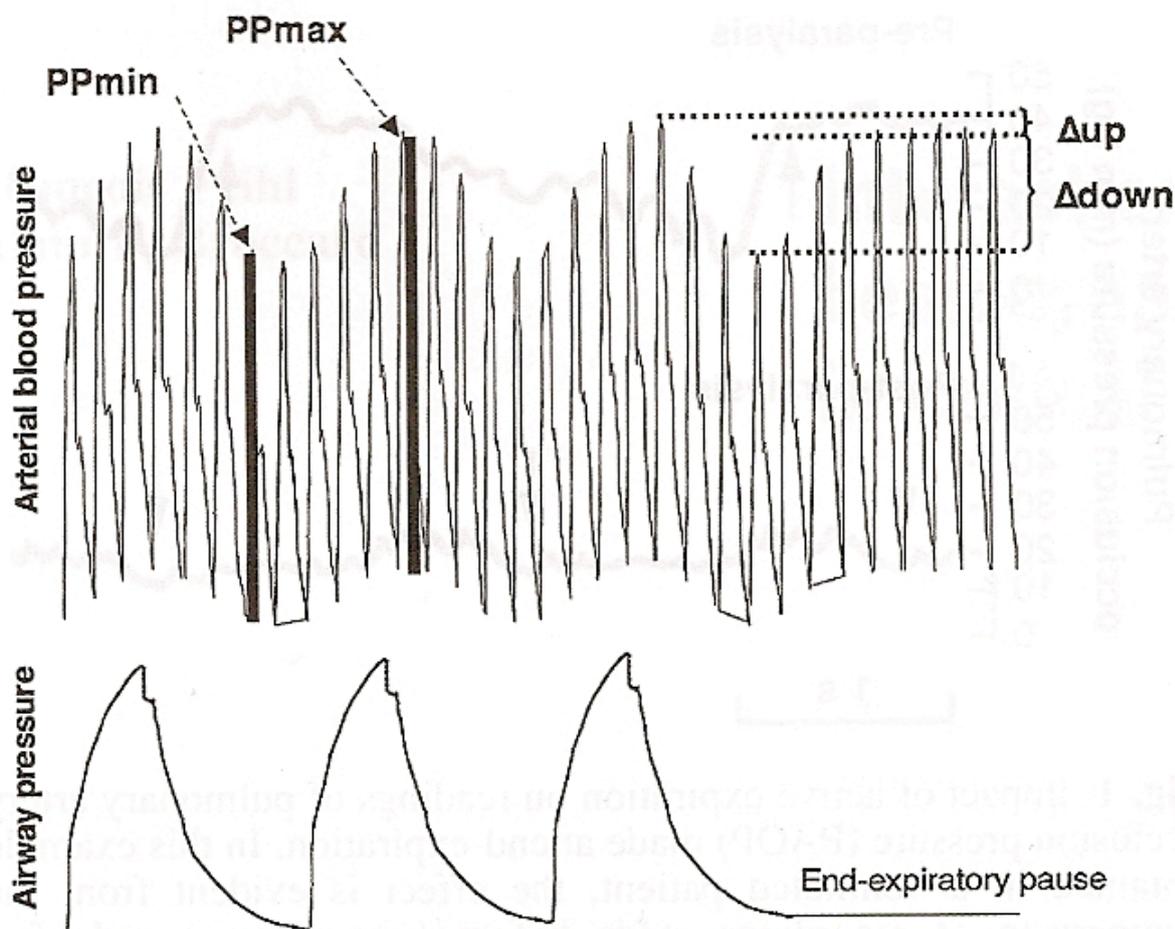


Fig.27 : variations respiratoires de la pression artérielle d'un patient sédaté / ventilé(198)

Ces cycles décrivent des variations respiratoires du débit cardiaque de part et d'autre d'un état de base. Elles sont décrites sous le nom de Δ_{up} et Δ_{down} pour la pression systolique ou pression pulsée maximale et minimale (PP max, PP min) pour la différence systolo-diastolique. Ces variations étant accentuées en cas d'hypovolémie, de nombreuses méthodes s'appuient sur ce concept pour évaluer la précharge dépendance (variation de la pression pulsée ou $\Delta PP(200)$, variation du volume d'éjection systolique, etc.).

4.3) Effet de la Pression Expiratoire Positive

La PEP a, d'un point de vue hémodynamique, l'effet d'une pression continue. En effet, appliquée pendant l'expiration, elle est relayée lors du temps inspiratoire par la pression d'insufflation.

Les répercussions de la PEP sont illustrées dans la figure 27 chez le patient avec une fonction cardiaque normale (A) ou altérée (B).

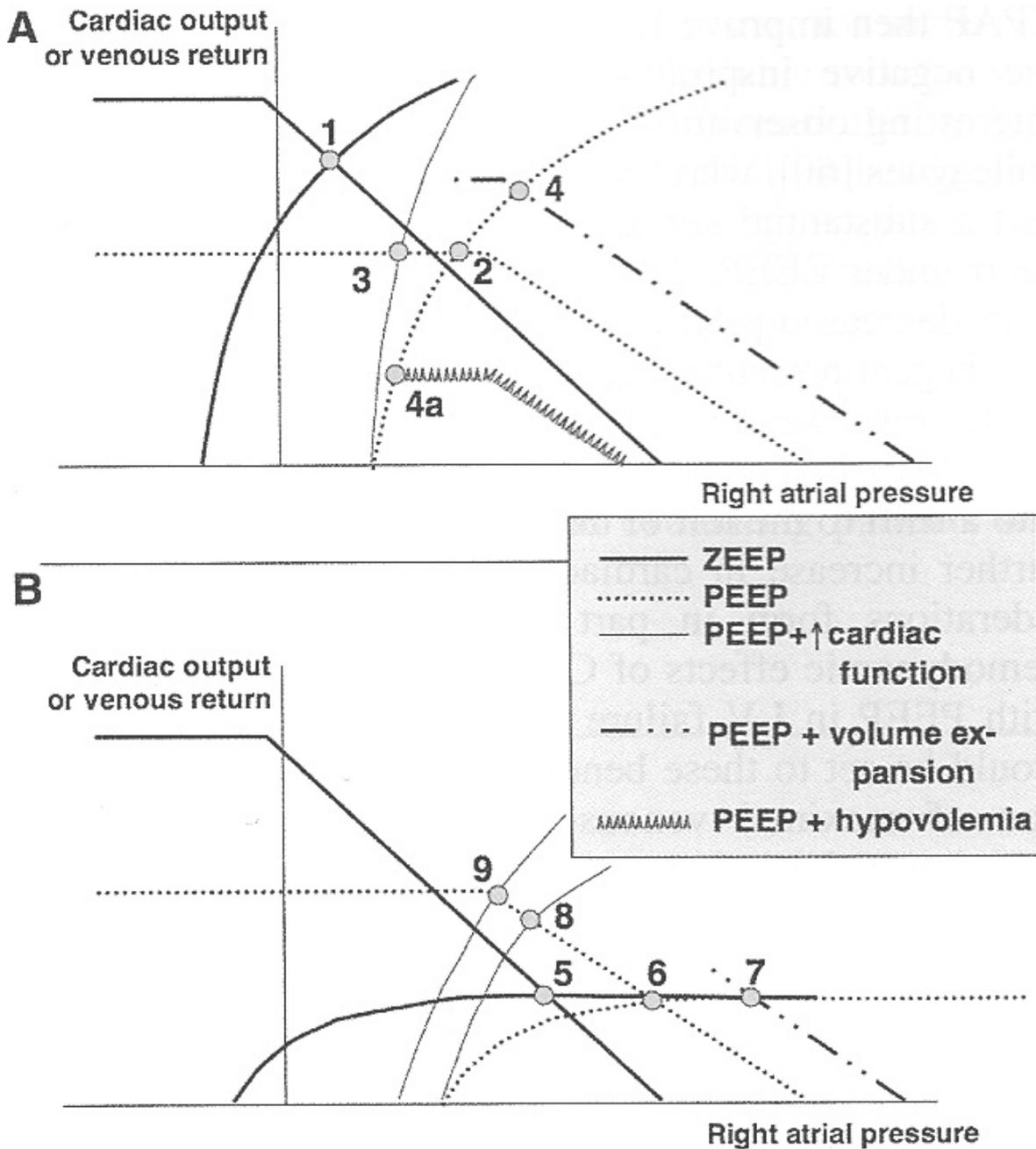


Fig.28 : effets de la PEP sur le débit cardiaque(198)

Tout d'abord, une fonction cardiaque normale et un retour veineux normal en l'absence de PEP (ZEEP) sont représentés en gras (point 1). L'application d'une PEP entraîne une réduction du retour veineux, ce qui entraîne une réduction du débit cardiaque par limitation du retour veineux (point 2). Une augmentation de la fonction cardiaque n'entraîne pas d'augmentation du débit cardiaque (point 3). En cas d'hypovolémie, ce phénomène est aggravé avec un collapsus cardiovasculaire (point 4a). Une expansion volémique est la seule façon de restaurer un débit cardiaque suffisant (point 4).

En cas d'insuffisance cardiaque (B), le débit cardiaque est déjà maximal à l'état de base (point 5 sur la zone de plateau de la fonction cardiaque, c'est à dire en zone d'indépendance à la précharge). La situation est similaire en cas de PEP (point 6) et ne peut être améliorée par une expansion volémique (point7). Cependant, la PEP diminue la postcharge du ventricule gauche ce qui peut améliorer le débit cardiaque(201) (point 8). Ce phénomène est à rapprocher de l'amélioration des patients en ventilation spontanée sous CPAP(202). De la même façon, l'effet bénéfique de la PEP explique, en partie, les échecs de sevrage de ventilation mécanique par œdème aigu du poumon(203).

Bien entendu, ces représentations extrêmes visent à simplifier les concepts et ne peuvent être transposées telles quelles dans la réalité clinique ou les extrêmes peuvent être intriqués. C'est pourquoi les patients ventilés les plus graves ou ayant des comorbidités associées doivent bénéficier d'un monitoring hémodynamique.

4.4) Ventilation mécanique et cœur pulmonaire aigu (CPA)

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et la défaillance ventriculaire droite sont de découverte fréquente (25%), selon certains(204), chez les patients en SDRA placés sous ventilation mécanique. Dans ce cadre précis, le rôle de la ventilation mécanique est prépondérant avec l'augmentation de la postcharge du ventricule droit et l'éventuelle aggravation des lésions alvéolaires (volo baro et bio traumatismes).

La valeur pronostique du CPA au cours du SDRA a été évoquée par l'équipe de Richard dans un sous groupe de la « PAC study »(205) (206) : la mortalité pouvait atteindre jusqu'à 68% à 90 jours et la dysfonction droite avait été isolée comme facteur de risque indépendant. Ces données sont cohérentes avec l'étude de Monchi(207) qui visait à établir un score de gravité du SDRA. Ces résultats doivent être interprétés à la lumière du type de ventilation utilisé à l'époque : le volume courant à 8,8ml/kg ne peut pas être considéré comme protecteur et

l'imputabilité de la mortalité au CPA est discutable(208).

L'impact de la ventilation sur le CPA et sur la mortalité avait déjà été suggéré par l'équipe de Jardin(209). Celle-ci avait eu l'idée de comparer une série de patients « modernes » avec une série historique (de 15ans), chacune avec des stratégies ventilatoires différentes. Les taux de CPA et de mortalité étaient significativement plus élevés dans le groupe historique (61% et 64% versus 8% et 32% respectivement). Dans une étude à la population plus importante(210), Jardin démontre que, en deçà d'une $P_{\text{plat}} < 27\text{cmH}_2\text{O}$, la présence d'un CPA ne semble pas influencer la mortalité.

L'impact pronostique du CPA semble intimement lié à la stratégie ventilatoire et il semble que la ventilation protectrice pour le poumon le soit aussi pour le cœur droit. Néanmoins, malgré des réglages protecteurs, les répercussions de la ventilation mécanique sur le cœur doivent être surveillées régulièrement afin de prévenir ce cercle vicieux.

4.5) Interactions hémodynamiques sous HFO

Les répercussions hémodynamiques de ce mode ventilatoire sont peu connues et l'introduction de cycles à très haute fréquence exclut l'observation des variations cycliques du débit cardiaque telles qu'elles sont décrites en ventilation conventionnelle. L'HFO a fait l'objet de nombreuses études rétrospectives et prospectives qui visaient à en démontrer l'innocuité et l'efficacité. Elles rapportaient des hypotensions et des chutes de débit cardiaque de façon inconstante. A ce jour, une seule étude(211) a été réalisée spécifiquement sur l'hémodynamique sous HFO.

Cette étude prospective observationnelle a évalué les variations hémodynamiques au branchement de l'HFO à l'aide d'une échocardiographie transoesophagienne et d'un cathétérisme droit invasif. Le recueil de mesures était effectué à l'état de base, 5 minutes et 30 minutes après le branchement. Le protocole ne prévoyait aucune manœuvre de recrutement initial. La population d'étude se caractérisait par un âge médian assez élevé (65ans [42,70]) et un très faible effectif puisque seulement 9 patients ont été inclus. L'analyse statistique des résultats a révélé une diminution significative du volume d'éjection indexé, de l'index cardiaque et des surfaces télé diastolique et systolique du ventricule gauche. La pression de l'oreillette droite ainsi que la pression artérielle pulmonaire occluse (PAPO) était également élevée. Les auteurs ont rattaché ces modifications cliniquement non significatives à une réduction de précharge induite par la pression des voies aériennes.

4.6) Monitoring hémodynamique et restriction hydrique

Les malades instables que sont les patients de réanimation nécessitent une attention de tous les instants permettant d'anticiper une évolution critique et ainsi d'éviter les retards diagnostiques ou thérapeutiques qui pourraient être délétères.

Le concept de prise en charge précoce basée sur des indices objectifs a été introduite par Rivers dans le cadre du sepsis avec la « early goal directed therapy »(212). Une diminution de mortalité a ainsi été démontrée, et bien que discutés, ses préceptes ont fait l'objet de recommandations internationales avec la « surviving sepsis campaign »(213).

L'intérêt de ce concept de prise en charge précoce avec objectifs hémodynamiques standardisés pourrait s'appliquer au cadre du SDRA, avec monitoring non seulement du débit cardiaque, de la fonction cardiaque (détection d'un CPA) mais aussi de l'EPEV. Dans ce cadre-ci, la TDTP semble donc être un outil de monitoring adapté permettant la surveillance de tous ces paramètres.

Une approche physiopathologique basée sur l'équation de Starling pourrait justifier une stratégie de restriction hydrique maximale dans la prise en charge du SDRA.

$$J_v = K_f([P_c - P_i] - \sigma[\pi_c - \pi_i])$$

- P_c = pression hydrostatique capillaire
- P_i = pression hydrostatique interstitielle
- Π_c = pression oncotique capillaire
- Π_i = pression oncotique interstitielle
- K_f = constante de proportionnalité
- σ = coefficient de réflexivité des protéines plasmatiques
- J_v = flux net entre les compartiments capillaire et interstitiel.

En effet, s'il on regarde l'équation de Starling représentée ci-dessus : on comprend intuitivement que "Pi" devrait être le plus bas possible afin d'éviter la fuite capillaire pulmonaire. D'autant plus que dans tous les phénomènes inflammatoires, le coefficient de réflexivité des protéines a tendance à décroître de façon très importante, aggravant encore

le retentissement d'une expansion volémique en terme de fuite capillaire pulmonaire.

A ce titre, la TDTP constitue un atout supplémentaire en permettant potentiellement de prévoir le retentissement pulmonaire d'une expansion volémique grâce à l'indice de perméabilité capillaire pulmonaire (lorsque cet indice est élevé, le retentissement de l'expansion volémique risque d'être d'autant plus important)(214) (215).Ainsi, une diminution de l'accumulation ou une résolution plus rapide de l'œdème pulmonaire pourrait améliorer l'oxygénation voire le pronostic des patients en SDRA.

Cependant une restriction hydrosodée stricte pourrait être à l'origine de dysfonction cardiaque ou rénale(216) ou mettre en péril la perfusion des organes. Les études d'Eisenberg(217) et de Mitchell(218) comparant deux stratégies de restriction hydrique guidées soit par dilution transpulmonaire soit par cathétérisme droit (sonde de Swan-Ganz) mettaient en évidence, dans le groupe dilution transpulmonaire, un bilan hydrique moindre ainsi qu'une réduction du nombre de jours de ventilation ou d'hospitalisation en réanimation. Néanmoins, l'étude « PULSE » d'Uchino(219) aboutit à des conclusions opposées : le bilan hydrique ainsi que le nombre de jours sans ventilation mécanique étaient en faveur de la sonde de Swan-Ganz.

Ces résultats contradictoires permettent de recentrer le débat sur la problématique principale du SDRA : *« la stratégie de restriction hydrique que nous suggère l'équation de Starling a-t-elle un impact sur la mortalité des SDRA? »*.

Dans cet esprit, l'ARDS network a débuté une étude multicentrique randomisée contrôlée intitulée « Fluid And Catheter Treatment Trial », « FACTT ». Cette étude comparait restriction hydrique et stratégie libérale ainsi que cathéter veineux central et sonde de Swan-Ganz pour guider ces stratégies. Les résultats initiaux ont fait l'objet de deux publications dans le « New England Journal of Medicine ».

Wiedemann(220) rapporte l'amélioration de l'oxygénation et le raccourcissement de la durée de ventilation sous stratégie conservatrice, et ce, sans aggravation des autres grandes fonctions (cardiaque et rénale notamment). Aucune différence significative n'a été objectivée sur la mortalité. Malgré son effectif important (1001 patients), on peut néanmoins reprocher à cette étude de ne pas inclure les malades à la phase précoce, mais en moyenne 42 heures après l'admission en réanimation. Cette particularité limite d'autant l'interprétation des résultats.

Wheeler(221), quant à lui, conclut à l'absence de différence significative en termes de mortalité ou de balance hydrosodée entre les groupes cathéter artériel pulmonaire (sonde de Swan-Ganz) et voie veineuse centrale. Les complications (principalement des arythmies cardiaques) étaient deux fois plus fréquentes dans le groupe Swan-Ganz.

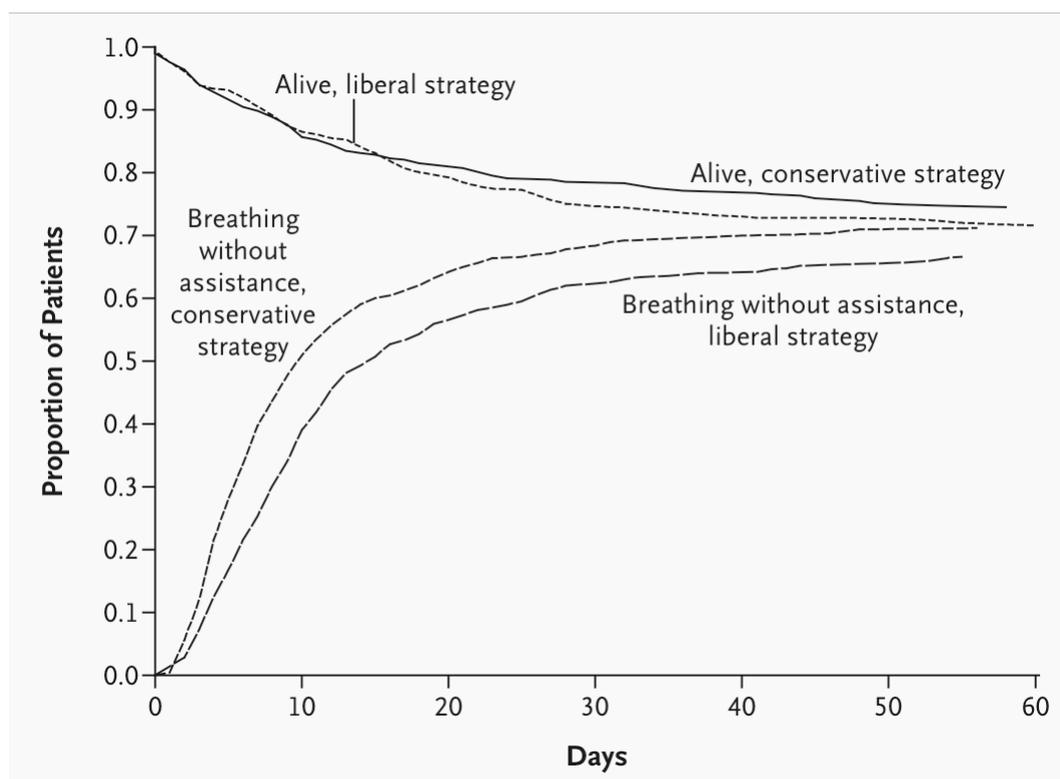


Fig.28 : Courbe de survie et de ventilation spontanée selon les stratégies libérale ou restrictive(220).

L'analyse *post hoc*(222) pour le sous-groupe « patients chirurgicaux » a obtenu des résultats comparables. Une autre étude *a posteriori*(223) s'est intéressée aux patients qui avaient développé une insuffisance rénale précoce : une balance hydrosodée positive était fortement associée à la mortalité. Il semble que des doses plus élevées de diurétiques (furosémide) aient un effet protecteur mais aucun seuil n'a pu être mis en évidence.

Le monitoring hémodynamique des SDRA est consensuel mais aucune méthode n'a démontré de bénéfice en terme de mortalité. La sonde de Swan-Ganz a notamment été décriée(224) en raison de ses potentielles complications et de sa difficulté d'utilisation, tant en terme de bon positionnement que d'interprétation. Une étude médico-économique récente(225) basée sur le suivi de 85% des patients de l'étude « FACTT » a mis en évidence un surcoût lié à l'utilisation du cathétérisme droit, sans autre bénéfice. La mise en place d'outils de surveillance invasifs ne peut donc pas être justifiée pour la prise en charge classique de l'ALI mais devrait être réservée aux patients polypathologiques et précaires.

L'ensemble de ces résultats semble en faveur de la stratégie restrictive, d'autant plus que celle-ci a démontré une diminution de mortalité dans une récente étude pédiatrique(226). Cependant, avant de conclure, il semble nécessaire de réaliser d'autres études randomisées contrôlées de grande envergure et ayant pour seul objectif la restriction hydrosodée.

II. MISE EN ŒUVRE D'UN PROTOCOLE DE SERVICE SUR LA PRISE EN CHARGE DU SDR A EN REANIMATION AU CHR F.GUYON

1) Introduction

La mise en place d'un protocole de prise en charge du SDR A n'est pas une chose aisée. En effet, la grande diversité des pathologies, des thérapeutiques disponibles et des façons de les mettre en place est souvent l'objet de débats houleux au sein des équipes.

La mise en place de ce protocole était indispensable à la crédibilité de l'étude que nous souhaitions mener et ce protocole n'avait pas de sens sans l'adhésion totale des praticiens hospitaliers du service. Afin d'obtenir cet assentiment, il a été nécessaire de composer avec les sensibilités et les expériences diverses des praticiens du service tout en se tenant au plus près des connaissances actuelles. Toutes les études, sans exception, peuvent faire l'objet de critiques ou au minimum de discussions, souvent animées.

En l'absence d'expert reconnu dans notre service, de vives discussions ont eu lieu sur chaque élément de ce protocole au cours de séances de bibliographies hebdomadaires pendant les cinq à six mois de mise en place. Les options thérapeutiques étaient élaborées puis adoptées de façon consensuelle après une revue extensive de la littérature. Elles ont bien entendu été révisées par le chef de service, directement impliqué dans ce travail.

2) Prise en charge initiale

2.1) Ventilation protectrice

Le meilleur exemple de controverse bibliographique nous semble l'étude de l'ARDS network, étude phare posant les fondements de la ventilation protectrice. Certains auteurs lui ont reproché de démontrer que la ventilation à 12mL/kg de poids idéal était délétère et non pas que la ventilation à 6mL/kg de poids idéal était protectrice...La vérité absolue est peut-être entre ces deux interprétations.

Cependant, l'ensemble des études cliniques et physiologiques confirme cette tendance lourde et les faibles volumes courant (de 4 à 8mL/kg) sont recommandés de façon universelle. La cohérence et la concordance des données accumulées au fil des années sont telles que l'avancée scientifique est freinée par ce dogme. En effet l'utilisation première de thérapeutiques

prometteuses, habituellement réservées aux cas réfractaires, ne serait pas considérée comme éthique.

Pour les besoins de ce protocole une ventilation en volume contrôlé à 6mL/kg de poids idéal sera instaurée initialement. Le poids idéal est obtenu, à partir de la taille, par la formule suivante, également utilisée lors de l'étude de l'ARDS network :

$P = X + 0,91 (taille - 152,4)$ avec $X = 50$ pour les hommes et $X = 45,5$ pour les femmes

Les valeurs de « volume courant idéal » ont été colligées dans un tableau à destination des praticiens (cf. annexe 2)

2.2) PEP

Les études prospectives randomisées évaluant l'intérêt de la PEP sous ventilation protectrice sont peu nombreuses et comme nous l'avons vu précédemment, les 2 méta-analyses réalisées sur le sujet sont contradictoires. Cependant, la encore, les données physiologiques sont conceptuellement séduisantes et la PEP a démontré un bénéfice sans équivoque sur l'oxygénation. Bien que d'autres études soient nécessaires pour affirmer une diminution de mortalité, la tendance qui se dégage des études et de leurs méta-analyses nous encourage à administrer une PEP élevée aux patients en SDRA dont l'oxygénation est défaillante.

Cependant, peu de données permettent à ce jour de choisir la meilleure méthode d'application de cette PEP. On peut critiquer la méthode décrite dans l'étude LOVS et l'étude ALVEOLI qui ne repose pas sur des bases physiopathologiques solides. Bien que l'oxygénation soit partiellement dépendante de la PEP, il n'existe aucun argument pour que la PEP soit corrélée à la FiO2 de façon aussi stricte. De plus pour une FiO2 égale à 1, la PEP à imposer aux poumons serait de 24cmH2O. Le principe même de la ventilation protectrice est de limiter les volo, mais aussi baro et biotraumatismes. Ces réglages ne permettent en aucun cas de rester en dessous de 30 cmH2O de P_{plat}, pression réputée non traumatique. Quand bien même, un réglage de PEP à 24cmH2O serait possible en respectant le seuil de 30cmH2O, le diagnostic de SDRA devrait être remis en cause car cela révélerait une compliance pulmonaire quasi-normale alors qu'elle se doit d'être altérée dans le SDRA sévère.

A la vue des réserves émises quant au protocole LOVS/ALVEOLI, nous avons choisi une méthode respectueuse des principes de ventilation protectrice et simple, facilitant une adaptation pluriquotidienne. La PEP sera titrée au niveau maximal permettant de maintenir une P_{plateau} inférieure à 30cmH₂O.

Dans le souci de réduire au maximum le dérecrutement et *a contrario* la surdistension, une limite minimale de 5cmH₂O et maximale de 18cmH₂O ont été ajoutées au protocole.

2.3) Recrutement alvéolaire

Les manœuvres ponctuelles d'augmentation de la pression ont très bien démontré une amélioration transitoire de l'oxygénation sans amélioration de la mortalité. Malgré leur inefficacité à long terme, leur utilité ponctuelle est avérée lors de désaturation profonde notamment au décours d'un débranchement inopiné du respirateur, responsable de dérecrutement et donc d'atélectasies.

Cependant ces manœuvres ne sont pas dénuées d'effets secondaires parmi lesquels les répercussions hémodynamiques et les barotraumatismes. Ceux-ci peuvent être de l'ordre macroscopique (pneumothorax) ou tout aussi inquiétant mais moins parlant à court terme, de l'ordre microscopique. Ils seraient alors responsables de la pérennisation des lésions alvéolaires et épithéliales et empêcheraient la cicatrisation et la guérison pulmonaire. Dans une logique de ventilation protectrice, nous ne recommandons donc pas le recours au recrutement alvéolaire dans notre protocole, qu'elle qu'en soit la modalité.

Ces manœuvres ne sont, pour autant, pas interdites et sont laissées à la libre appréciation du clinicien.

2.4) Sédation

La ventilation du patient en SDRA est délicate en raison de l'altération de sa compliance pulmonaire et de sa précarité respiratoire. En effet, des pressions élevées sont nécessaires afin d'assurer une hématose suffisante et minimale. La moindre asynchronie du patient au respirateur peut entraîner une désaturation profonde ou une augmentation de pression drastique au niveau des voies aériennes, potentiellement responsable de pneumothorax. La survenue d'un pneumothorax chez un patient précaire peut s'avérer catastrophique et aboutir au décès brutal du patient.

Les asynchronies patient-respirateur sont particulièrement fréquentes lors de la ventilation

à petits volumes courants, en comparaison avec la ventilation conventionnelle. La mise en place d'une sédation par morphiniques et hypnotiques (sufentanil et midazolam respectivement) peut suffire à maintenir une adéquation parfaite entre le patient et le respirateur.

Cependant, lorsque la sédation est prolongée, des phénomènes de tachyphylaxie peuvent être observés et celle-ci peut devenir problématique. C'est pourquoi aucune dose n'est imposée par le protocole. Le médecin titulaire devra cependant s'assurer de l'efficacité de la sédation avec la cotation du score de Ramsay (cf. annexe 1) dont l'objectif à la phase aigüe du SDRA sera un score supérieur à 5 (correspondant à une absence de réponse aux stimulations douloureuses). La phase aigüe n'est pas limitée dans le temps : elle correspond à la phase critique où l'oxygénation du malade est précaire malgré des paramètres ventilatoires optimaux.

Dès l'apparition d'une amélioration progressive et continue, la sédation doit être réévaluée car les objectifs deviennent alors différents. Il ne s'agit plus de garantir l'oxygénation mais de diminuer les complications d'une ventilation mécanique prolongée. Un arrêt quotidien de sédation, bien que non inclus dans le protocole, semble une technique séduisante. Certaines techniques de ventilation alternatives autorisent des mouvements respiratoires spontanés (Airway Pressure Release ventilation).

2.5) Curarisation

Le recours aux curares était essentiellement lié aux asynchronies résiduelles, aux sédations problématiques ou dans certaines équipes aux difficultés d'oxygénation. Leur emploi était restreint en raison d'une tachyphylaxie et de la survenue de neuromyopathies de réanimation, en particulier en association à une corticothérapie. Celle-ci était utilisée dans les SDRA persistants dans le but de diminuer l'inflammation et ainsi favoriser la guérison.

Récemment, l'équipe de Papazian a mis en évidence une diminution de mortalité avec une curarisation par cisatracurium dans les 48 premières heures d'évolution du SDRA. De tous les traitements médicamenteux disponibles dans le SDRA, c'est le seul ayant démontré un avantage certain. Le bénéfice de cette molécule n'est pas seulement lié à une diminution des asynchronies ou à une amélioration de l'oxygénation. Une diminution des médiateurs inflammatoires au niveau systémique et pulmonaire a été objectivée sans que l'on puisse expliquer ce phénomène. Une explication avancée serait l'augmentation de compliance (y compris en l'absence d'asynchronies) qui permettrait une diminution de P_{plat} et briserait le cercle vicieux hypoxémie-pression-lésions. Une autre explication serait un effet direct de la molécule sur l'inflammation.

A ce jour il ne s'agit pas d'un effet de classe mais du seul cisatracurium. L'atracurium,

mélange racémique de cisatracurium et de transatracurium, devrait raisonnablement pouvoir être utilisé en l'absence de cisatracurium pur avec les mêmes effets même si des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces données. Nous utilisons donc une curarisation par atracurium ou cisatracurium pendant les 48 premières heures de ventilation protectrice. Au-delà, la curarisation est laissée à l'appréciation du clinicien. Cette décision bipartite est liée à l'absence de données suffisantes au delà de 48h et au risque non négligeable de neuromyopathie de réanimation.

2.6) Techniques adjuvantes systématiques

2.6.1) humidificateur chauffant(227)

Ce procédé diminue l'espace mort du circuit respiratoire. L'augmentation de ventilation alvéolaire qui s'ensuit, entraîne une diminution de l'hypercapnie. L'hypercapnie permissive est la règle mais aucun seuil n'a pu être défini avec précision. L'acidose respiratoire qui en découle pourrait avoir des effets délétères sur la vasoconstriction pulmonaire hypoxique, l'hémodynamique ou même sur l'effet des traitements.

Ce petit gain permet d'augmenter la marge de manœuvre dans le réglage des paramètres respiratoires. Cela évite par exemple d'augmenter la fréquence respiratoire pour assurer une hypercapnie permissive raisonnable. Le recours à des thérapeutiques alternatives pour hypercapnie est ainsi diminué.

2.6.2) système clos d'aspiration

La prise en charge du SDRA est un travail de longue haleine où chaque progression doit être protégée et pérennisée. Les stratégies protectrices ou de recrutement par la PEP n'ont pas de sens si la lente amélioration est anéantie par un débranchement inopiné ou une aspiration trachéo-bronchique. Le système clos a démontré être le meilleur outil de prévention du dérecrutement(228). D'après une méta-analyse récente(229), on ne retrouve aucun effet préventif vis à vis des Pneumopathies Acquises sous Ventilation Mécanique (PAVM). Cependant une étude récente(230) associant instillation de sérum physiologique et système clos pourrait relancer le débat. Les PAVM sont prévenues par le recours à la position demi-assise(231) (proclive 30°) et aux traitements luttant contre l'acidité gastrique (antihistaminiques H1 ou inhibiteurs de la pompe à protons)

2.7) Gestion hémodynamique

Une approche restrictive semble raisonnable en rapport avec la physiopathologie du SDRA. Cependant, les données ne sont pas suffisantes pour recommander une thérapeutique plutôt qu'une autre. L'optimisation hémodynamique est laissée à la libre appréciation du clinicien, au mieux basée sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques.

2.8) Objectifs thérapeutiques

L'objectif principal est de maintenir une oxygénation suffisante (oxymétrie de pouls comprise entre 90 et 95%) avec un FiO_2 minimale tout en respectant les critères d'une ventilation protectrice (pression de plateau inférieure ou égale à 30cmH₂O).

La fréquence ventilatoire est optimisée pour assurer la ventilation alvéolaire avec une hypercapnie permissive de 55mmHg sans dépasser 35 cycles par minute.

3) Surveillance

3.1) Monitoring hémodynamique

La définition même du SDRA suggère une évaluation hémodynamique afin d'éliminer une cause cardiaque à l'apparition brutale des infiltrats bilatéraux. Le cathétérisme cardiaque droit par sonde de Swan-Ganz, technique citée par la conférence de consensus américano européenne faisait à l'époque référence. Depuis de nouvelles techniques se sont développées et ont tendance à supplanter ce « gold standard » en raison de leur performance ou de leur facilité d'utilisation et d'interprétation.

3.1.1) Echocardiographie transthoracique (ETT)

L'échocardiographie transthoracique a pris une place prépondérante dans l'évaluation initiale des patients de réanimation et son usage se généralise(232). Elle permet une estimation rapide des pressions de remplissages, de la dilatation des cavités, de la précharge dépendance et de la contractilité myocardique. Elle renseigne également sur la présence de valvulopathie et de

dysfonction droite. Après une courte formation initiale, un opérateur novice peut orienter avec succès la thérapeutique à mettre en place(233)(234). Cela ne remplace en rien l'expertise qui permettra une analyse objective (chiffrée) et plus critique des informations recueillies. Si l'échogénicité est correcte, elle permet la recherche d'un foramen ovale perméable. En cas de mauvaise échogénicité, une échographie transoesophagienne (ETO) est pratiquée.

3.1.2) thermodilution transpulmonaire

La TDTP est à rapprocher du cathétérisme par sonde de Swan-Ganz qui repose elle aussi sur une thermodilution.

Cette méthode dont l'intérêt est discuté concernant l'EPEV est éprouvée dans le domaine hémodynamique. De nombreuses études ont été réalisées pour confirmer sa fiabilité chez les patients septiques, insuffisants cardiaques, etc. En réalisant un monitoring en continu du débit cardiaque, elle permet des tests de précharge dépendance comme le lever de jambe passif(235) ou la pause télé-expiratoire(236)(237) qui éviteront des remplissages vasculaires intempestifs et délétères à des patients dont la perméabilité capillaire pulmonaire est altérée.

De plus, par le monitoring de l'eau pulmonaire extra-vasculaire et de l'indice de perméabilité, elle permet d'évaluer non seulement les effets néfastes d'une thérapeutique (comme l'expansion volémique), mais aussi possiblement les effets bénéfiques d'une stratégie ventilatoire comme la mise sous HFO par exemple.

3.2) Surveillance biologique

Une surveillance étroite des échanges gazeux des patients nous permet d'assurer l'adéquation constante des paramètres ventilatoires. Dans ce but, nous prélevons trois gaz du sang artériels par jour au moyen d'un cathéter artériel.

Le clinicien est seul juge pour tout autre examen qu'il estime nécessaire.

3.3) Surveillance radiologique

Après le bilan initial des lésions, au mieux réalisé par une tomодensitométrie, aucune radiographie systématique n'est imposée par le protocole. Celles-ci sont laissées à l'appréciation du clinicien qui confrontera la clinique et les résultats biologiques. En effet, une dégradation inexplicée de l'hématose ou une modification de l'examen clinique justifient le recours à la

radiographie pulmonaire à visée diagnostic.

La mise en place de voies veineuses centrales jugulaires et sous-clavières (au mieux échoguidées) sera bien entendu contrôlée par une radiographie thoracique avant leur utilisation.

4) Conduite à tenir en cas de SDRA réfractaire

4.1) Définition du seuil

Le Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue réfractaire se résume à l'incapacité d'assurer des échanges gazeux suffisants chez un patient en SDRA bénéficiant d'une ventilation protectrice optimisée.

Si cette définition simpliste peut rencontrer un consensus large, la définition d'une « ventilation optimisée » ou d'« échanges gazeux suffisants » est l'objet de débats. Les échanges gazeux comprennent non seulement l'oxygénation évaluée par le rapport PaO_2 / FiO_2 ou l'Index d'Oxygénation (déjà abordés précédemment) mais aussi l'élimination du CO_2 .

Notre définition de la ventilation protectrice optimisée répond aux critères suivants : volume courant à 6mL/kg de poids idéal ET PEP maximale SANS dépasser une P_{plat} à 30cmH₂O. L'impossibilité de respecter ces critères y compris pour assurer une hématoxémie suffisante doit être considéré comme un échec de ventilation protectrice.

Le seuil que nous avons retenu pour l'élimination du dioxyde de carbone semble en accord avec la littérature : on doit respecter une hypercapnie permissive sans dépasser 55mmHg ni entraîner d'acidose respiratoire trop marquée (pH inférieur à 7,20) avec une fréquence respiratoire inférieure à 35 cycles par minute. Les hypoxies menaçantes sont un critère constant d'échec (oxymétrie de pouls strictement inférieure à 90% avec une $FiO_2 = 1$).

Le seuil de rapport PaO_2 / FiO_2 est difficile à déterminer et a fait l'objet de longues discussions au sein du service. Certains étaient partisans d'un seuil à 150 comme dans l'étude CESAR ou les études sur le décubitus ventral, d'autres pour un seuil à 100. Un seuil trop élevé risquait d'imposer à tort des thérapeutiques alternatives, dont les effets secondaires ne sont pas anodins, et d'avoir un taux de succès artificiellement élevé de l'option choisie. En revanche, un seuil trop bas risquait d'entraîner un décès prématuré avant la mise en place de la thérapeutique ou un retard à la prise en charge. En l'absence de données suffisantes, nous avons fixé un seuil intermédiaire consensuel à 120.

Aucune durée minimale de ventilation protectrice n'est recommandée, on sait cependant que l'absence d'amélioration précoce de l'oxygénation sous ventilation protectrice est un facteur de mortalité. Une durée minimale de 12h de ventilation optimisée était désirée avant le recours aux alternatives. Ce seuil a été choisi car la plupart des études s'accordent pour décrire une meilleure efficacité des diverses méthodes de recrutement (HFO, APRV, DV...) à la phase précoce. En cas d'hypoxies menaçantes ou de cinétique d'aggravation, l'usage précoce et exceptionnel des alternatives est autorisé en sauvetage ou le temps de mettre en place une méthode de suppléance invasive (Extra Corporeal Membrane Oxygenation et Extra Corporeal Life Support).

En résumé, les critères d'échec de ventilation protectrice retenus sont la survenue après 12 heures de ventilation protectrice optimisée :

- désaturation $<90\%$ sous $FiO_2 = 1$
- $PaO_2/FiO_2 < 120$
- hypercapnie $> 55\text{mmHg}$ ou $pH < 7,20$ malgré une fréquence respiratoire égale à 35
- $P_{\text{plat}} > 30\text{cmH}_2\text{O}$ avec V_t à 6mL/kg de poids idéal théorique et PEP à $5\text{cmH}_2\text{O}$

4.2) Alternatives thérapeutiques

L'arsenal thérapeutique disponible dans le service de réanimation polyvalente du CHR Félix Guyon comprend :

- le décubitus ventral (DV)
- le monoxyde d'azote (NO), en administration séquentielle ou continue
- la ventilation à haute fréquence par oscillations (HFO)
- le mode Airway Pressure Release Ventilation (APRV)
- les manœuvres de recrutement
- l'almitrine
- la corticothérapie
- les assistances extracorporelles (ECMO, ECLS)

Le choix était laissé à l'appréciation clinique du praticien sans aucune restriction. On peut cependant isoler les manœuvres de recrutement, l'almitrine et la corticothérapie, qui sont des techniques plus marginales, souvent utilisées en association avec une autre. De même le recours à l'ECMO est rare en première intention et fait le plus souvent l'objet d'une décision consensuelle.

4.3) HFO

Cette technologie ayant été récemment introduite dans le service, elle fait l'objet de recommandations spécifiques concernant sa mise en place, son suivi, son sevrage et l'éventuel recours à des thérapeutiques alternatives. Celles-ci sont inspirées de l'expérience publiée des équipes pionnières.

4.3.1) protocole d'utilisation

4.3.1.1) sélection et préparation des patients

L'emploi de l'HFO est réservé aux SDRA chez des patients sédatisés curarisés et en échec de ventilation protectrice optimisée.

Préalablement au changement de respirateur, une aspiration trachéo-bronchique soigneuse est réalisée à l'aide d'un système clos. Si une fibroscopie bronchique est nécessaire, il est préférable de la réaliser avant le changement. Toujours dans une logique de prévention du dérecrutement, la sonde d'intubation orotrachéale est clampée avant le débranchement et n'est débranchée que lorsque le circuit HFO est sous pression.

4.3.1.2) réglages initiaux et adaptation.

Les manœuvres de recrutement potentialisent l'aération pulmonaire secondaire à l'utilisation de l'HFO avec un bénéfice significatif en terme d'oxygénation(172). Une inflation soutenue à 40cmH₂O est donc imposée au patient pendant 40 secondes avant le début des oscillations. Celle-ci doit être répétée en cas de débranchement inopiné du respirateur.

Les objectifs thérapeutiques sont similaires à la ventilation protectrice.

Les réglages initiaux de l'oscillateur haute fréquence sont en accord avec les recommandations des experts:

- FiO₂ = 1
- Pression de distension pulmonaire = 30cmH₂O
- fréquence 6Hz,
- puissance 70%
- rapport I/E à 33%
- débit de gaz frais 30L/min
- humidificateur chauffant

La mP_{aw} doit être réglée à 5cmH₂O au dessus de la P_{plat} observée en ventilation protectrice et ces pressions peuvent être augmentées jusqu'à 45-55cmH₂O. Cette attitude est argumentée par le fait que la pression alvéolaire est moins importante que la mP_{aw} . Cependant le gradient entre ces deux valeurs reste inconnu à ce jour. L'étude de Papazian met en évidence une augmentation des marqueurs inflammatoires chez les patients soumis à l'HFO en comparaison avec une ventilation protectrice. Cette augmentation est-elle due à une pression trop élevée ou à l'HFO elle-même? D'autres études sont indispensables. Dans le cadre de ce protocole et afin de limiter les barotraumatismes, cette pression sera systématiquement réglée à 30cmH₂O puis adaptée à l'oxygénation.

Des gaz du sang artériels sont recommandés après une heure de ventilation afin d'optimiser les paramètres ventilatoires. La FiO_2 et la mP_{aw} sont adaptées selon l'oxygénation tandis que la PCO_2 dirige le réglage de la puissance et de la fréquence, voire du rapport I/E. En cas d'hypercapnie persistante après optimisation, une fuite trachéale peut s'avérer utile pour diminuer l'espace mort et ainsi favoriser l'élimination du CO_2 . Une compensation de la fuite par augmentation du débit de gaz frais est nécessaire.

4.3.1.3) surveillance particulière

Un traitement par HFO doit être contrôlé afin de l'interrompre en cas d'inefficacité ou de complications, la plus importante étant le pneumothorax.

La répétition des radiographies thoraciques (3 fois par jour) est indispensable afin d'évaluer le recrutement pulmonaire, une éventuelle surdistension ou un pneumothorax. A puissance égale, un pneumothorax entraîne une chute de l'amplitude qui doit être surveillée de façon horaire.

4.3.2) protocole de sevrage de l'HFO

Les stratégies de sevrage d'une ventilation sont rarement décrites ou standardisées et font appel à l'expérience clinique du praticien. Concernant l'HFO, la seule stratégie décrite(67) semble adaptée à nos objectifs ; elle consiste en une diminution première de la FiO_2 puis d'une diminution de la pression de distension pulmonaire.

La FiO_2 est diminuée par palier de 10 points jusqu'à atteindre 40%, soit en dessous de la limite de 50% décrite par Lorrain Smith(238) et permettant de s'affranchir de la toxicité de l'oxygène. Malgré un rationnel physiopathologique solide avec l'intervention du stress oxydatif, ces données historiques n'ont pas été reconfirmées cliniquement.

La pression est diminuée de 2cmH₂O en 2cmH₂O jusqu'à 24cmH₂O, stade auquel le retour

à une ventilation conventionnelle est possible(67).

Des extubations sous HFO ont été décrites chez l'enfant(239) mais n'ont jamais fait l'objet d'études chez l'adulte.

4.3.3) méthodes de secours en cas d'échec de l'HFO

4.3.3.1) critères d'échec

Ceux-ci sont comparables à ceux de la ventilation protectrice à l'exception du rapport PaO_2/FiO_2 plus bas pour cette technique de sauvetage :

- désaturation $<90\%$ sous $FiO_2 = 1$
- $PaO_2/FiO_2 < 90$ après 8h d'HFO
- hypercapnie $> 55\text{mmHg}$ ou $pH < 7,20$ malgré une fréquence de 5Hz et une puissance de 100%.
- $mP_{aw} > 40\text{cmH}_2\text{O}$.

Les bénéfices de l'HFO sont attendus à court terme ; l'absence d'amélioration de l'oxygénation après 24h d'HFO doit être considérée comme un échec. En fonction du délai, la thérapeutique alternative sera employée en association ou en remplacement à l'HFO. Au cours des 24 premières heures on peut donc envisager le NO en administration continue afin de laisser le temps à l'HFO d'agir. Au delà de 24h, l'HFO doit être arrêtée pour permettre le recours à d'autres thérapeutiques comme le décubitus ventral (DV) ou les assistances extracorporelles.

4.3.3.2) monoxyde d'azote (NO)

Le monoxyde d'azote a démontré une amélioration de l'oxygénation en association avec l'HFO dans les populations pédiatrique et adulte. Son administration au cours de l'HFO est aisée et le recours à cette alternative peut permettre d'attendre l'efficacité de l'HFO ou la mise en place d'une autre technique plus invasive (ECMO, ECLS).

La triple association HFO-NO-DV a été décrite mais n'est pas recommandée dans le cadre de ce protocole. En effet le décubitus ventral est une autre technique de recrutement alvéolaire et dans le cas précis où l'HFO n'apporte aucun bénéfice, l'intérêt du DV n'a pas été étudié. C'est pourquoi le recours à une autre technique est préféré.

4.3.3.3) assistances extracorporelles

Les assistances extracorporelles (ECMO, ECLS) sont le stade ultime de cet algorithme. En effet, ces techniques invasives permettent de suppléer la fonction respiratoire et ainsi de n'appliquer aucune contrainte aux poumons. Cette convalescence pulmonaire est supposée entraîner une récupération plus rapide. Les données en ce sens sont trop faibles et les complications potentielles trop lourdes pour recommander l'ECMO en première intention, en dehors du cadre très restreint de la recherche. L'indication d'ECLS suppléant également la fonction circulatoire et liée à l'évaluation échographique initiale. Une défaillance circulatoire marquée malgré des catécholamines à fortes doses fera discuter la pose d'une ECLS. La technique la plus adaptée (parmi ECMO veino-veineuse, arterioveineuse, ou centralisée) sera choisie en accord avec l'équipe de chirurgie cardiaque.

5) Réalisation d'une plaquette distribuée à l'équipe de la réanimation

Bien que le protocole ait fait l'objet de vives discussions, ces recommandations de service sont le fruit d'un consensus fort.

Une plaquette de synthèse (annexe 2), plastifiée et en format de poche, a été réalisée et distribuée à tous les médecins (sénior et junior) du service. Celle-ci a pour but de faciliter le respect du protocole, garant des bonnes pratiques et de l'homogénéité de la prise en charge des patients, entrant dans le protocole de recherche ou non. Ce dernier est également intégré à la plaquette, et ce, de façon distincte, évitant ainsi toute confusion entre les bonnes pratiques et le protocole de recherche.

III. DONNEES EXPERIMENTALES : ETUDE DES VARIATIONS DE L'EPEV ET DE L'HEMODYNAMIQUE AU BRANCHEMENT DE L'HFO :

1) Introduction

Le Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue est une entité complexe fréquente en réanimation et responsable d'une mortalité élevée. Au cours des deux dernières décennies, de nombreuses études fondamentales et cliniques ont contribué à une meilleure compréhension de cette pathologie protéiforme. Ces recherches ont permis d'aboutir au concept de ventilation protectrice prévenant les lésions volu et barotraumatiques.

Cependant, la ventilation protectrice optimisée par un recrutement alvéolaire maximal n'est pas toujours suffisante pour assurer une hématoxémie efficace. De nombreuses alternatives thérapeutiques parmi lesquelles la ventilation à haute fréquence par oscillations (HFO) se sont développées sans que l'une d'elle n'ait pu démontrer sa supériorité.

L'HFO consiste en la mobilisation d'un volume courant inférieur à l'espace mort anatomique, à une fréquence variant entre 3 et 15Hz, dans un circuit maintenu sous pression. Son principe respecte le concept de ventilation protectrice et vise à recruter les alvéoles collabées, diminuant ainsi l'effet shunt et améliorant *de facto* l'oxygénation.

Les études sur l'HFO ont mis en évidence une amélioration de l'oxygénation, autorisant ainsi l'HAS à recommander cette thérapeutique en cas d'échec de la ventilation mécanique conventionnelle protectrice. Certaines ont rapporté des répercussions hémodynamiques liées à la modification brutale du régime de pression intrathoracique. Cependant, à ce jour, une seule étude, avec un petit effectif, s'est intéressée spécifiquement à cette problématique.

La thermodilution transpulmonaire, permet d'obtenir une valeur objective de l'œdème pulmonaire au travers de l'EPEV. Or l'EPEV est un facteur pronostic indépendant de mortalité en réanimation(157). Aussi, il nous a semblé intéressant d'évaluer ce paramètre lors du branchement de l'HFO chez des patients en SDRA réfractaire.

Nous nous proposons donc d'évaluer de manière originale l'efficacité de l'HFO dans les SDRA réfractaires ainsi que ses répercussions hémodynamiques. Nous faisons l'hypothèse que :

- l'EPEV diminue chez les patients répondeurs à l'HFO en terme d'oxygénation
- l'HFO n'entraîne pas d'hypotension artérielle ni de modifications significatives du débit cardiaque même si une diminution des indices de précharge peut être observée.

2) Objectifs

Le premier objectif est d'étudier les variations de l'EPEV pendant les 3 premiers jours de traitement par HFO et de rechercher une corrélation entre l'amélioration de l'oxygénation et une éventuelle amélioration de l'EPEV.

Le second objectif consiste à observer les variations hémodynamiques induites au branchement de l'HFO puis au cours des 3 premières heures d'utilisation. Cette description se base sur l'analyse des valeurs de deux outils de monitoring hémodynamique : échographie cardiaque et thermodilution transpulmonaire.

3) Matériels et méthodes

3.1) Patients

La population d'étude a été recrutée parmi les patients en SDRA réfractaire du service de réanimation polyvalente du Centre Hospitalier Départemental Félix Guyon.

Dépendant du Centre Hospitalier Régional de la Réunion et disposant de 18 lits, ce service est l'un des deux centres de référence sur l'île de la Réunion et le seul disposant d'un service de chirurgie cardiovasculaire à proximité permettant la pose d'ECMO et d'ECLS. Les patients défaillants respiratoires les plus graves sont donc naturellement adressés dans ce service.

Tous les patients en SDRA étaient ventilés selon un protocole de service de ventilation protectrice en accord avec les données actuelles de la littérature. Le protocole comprenait :

- une ventilation en volume contrôlé avec un volume courant de 6mL/kg de poids idéal (prédict par la taille selon la même formule que l'étude de l'ARDS network)
- une PEP maximale sans dépasser une P_{plat} de 30 cmH₂O
- une sédation avec un objectif de Score de Ramsay supérieur à 5
- une curarisation systématique par atracurium ou cisatracurium
- le recours systématique à un système clos d'aspiration et un humidificateur chauffant
- une optimisation hémodynamique initiale dirigée par un monitoring hémodynamique (thomodilution transpulmonaire et/ou échocardiographie transthoracique)

Ce projet de recherche a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes de Bordeaux (annexe 5), et une information éclairée est transmise au patient ou à sa famille afin d'obtenir un consentement éclairé. (Annexe 3 et 4)

Pour ce travail, les inclusions ont été réalisées de mai 2010 à juillet 2011 mais l'étude a été enregistrée au niveau international pour une durée de 2 ans.

(<http://www.clinicaltrials.gov> NCT01167621)

3.2) Critères d'inclusion

Cette étude prospective observationnelle s'adressait aux patients présentant les caractéristiques suivantes :

- âgés de plus de 18 ans,
- SDRA réfractaire à la ventilation protectrice,
- nécessité de traitement par HFO décidé par le praticien responsable du malade,
- monitoring hémodynamique continu par le système PiCCO,
- stabilité hémodynamique au moment de la mise en route de l'HFO.

Un SDRA est considéré comme réfractaire après 12h de ventilation protectrice optimisée lorsqu'il possède au moins un critère parmi ceux énoncés dans le protocole de service :

- désaturation $< 90\%$ sous $FiO_2 = 1$
- $PaO_2/FiO_2 < 120$
- hypercapnie $> 55\text{mmHg}$ ou $pH < 7,20$ malgré une fréquence respiratoire égale à 35
- $P_{\text{plateau}} > 30\text{cmH}_2\text{O}$ avec V_t à 6mL/kg de poids idéal théorique et PEP à $5\text{cmH}_2\text{O}$

La stabilité hémodynamique n'était pas contradictoire avec une optimisation hémodynamique grâce à une expansion volémique ou par administration de vasopresseurs (type noradrénaline). Ces thérapeutiques ont été instaurées avant l'entrée dans l'étude sur des critères objectifs obtenus par les diverses méthodes utilisées dans le service (échocardiographie, PiCCO, manœuvres de test de précharge dépendance).

3.3) Critères d'exclusion

Ont été exclus les patients avec les critères suivants :

- femme enceinte,
- insuffisance circulatoire majeure surajoutée (indication à une ECLS),
- recours préalable à une autre technique alternative à la ventilation protectrice (décubitus ventral, NO, ECMO, almitrine, APRV, etc.),
- contre-indication à l'HFO : pneumothorax drainé ou non,
- contre-indications au monitoring PiCCO : artérite oblitérante des membres inférieurs sévère et troubles sévères de l'hémostase.

3.4) Ventilation à Haute Fréquence par Oscillations

La prise en charge de l'HFO n'a pas été modifiée pour l'étude et correspondait au protocole de service.

3.4.1) préparation des patients

Préalablement au changement de respirateur, une aspiration trachéo-bronchique soigneuse était réalisée à l'aide d'un système clos.

La sonde d'intubation oro-trachéale était clampée avant le débranchement et le patient n'était désadapté du respirateur conventionnel que lorsque le circuit HFO était sous pression.

3.4.2) réglages initiaux et adaptation

Au branchement de l'HFO, une manœuvre de recrutement par inflation soutenue à 40cmH₂O était imposée pendant 40 secondes avant le début des oscillations. Cette manœuvre devait être répétée en cas de débranchement inopiné du respirateur.

Les paramètres ventilatoires initiaux ont été réglés comme suit :

- FiO₂ = 1
- Pression de distension pulmonaire = 30cmH₂O
- fréquence 6Hz,
- puissance 80%
- rapport I/E à 33%
- débit de gaz frais 30L/min
- humidificateur chauffant

Ces paramètres étaient secondairement adaptés aux gaz du sang artériels après une heure de ventilation. L'oxygénation (PaO₂/FiO₂ ou oxymétrie de pouls) dirigeait le réglage de la mP_{aw} et de la FiO₂. La FiO₂ était le premier élément à modifier par incrément ou décrétement de 10 points jusqu'à 40%. La Pression moyenne (mPaw) était secondairement adaptée par incrément ou décrétement de 2cmH₂O respectivement jusqu'à 40 ou 24cmH₂O.

Le réglage de la puissance et de la fréquence était dépendant du taux de dioxyde de carbone. La fréquence a été modifiée la première par palier de 0,5Hz entre 5 et 7Hz tandis que la puissance était adaptée secondairement par palier de 10%.

3.4.3) surveillance

Le contrôle du traitement par HFO résidait principalement dans la radiographie de thorax (3/jour le premier jour puis toutes les 12h), la surveillance horaire de l'amplitude et les gaz du sang artériels afin de juger de son efficacité ou d'éviter les complications. Par exemple, la survenue d'une hypercapnie inexplicquée doit faire suspecter une obstruction de sonde par les sécrétions.

3.4.4) protocole de sevrage de l'HFO

Notre stratégie consistait en une diminution première de la FiO_2 puis d'une diminution de la pression moyenne (mP_{aw})

La FiO_2 était diminuée par palier de 10 points jusqu'à atteindre 40%

La pression était diminuée de 2cmH₂O en 2cmH₂O jusqu'à 24cmH₂O, stade auquel le retour à une ventilation conventionnelle était possible. Une ventilation protectrice était alors reprise (Volume courant à 6mL/kg de poids idéal et PEP à 10cmH₂O minimum)

3.4.5) méthodes de secours en cas d'échec de l'HFO

3.4.5.1) critères d'échec

L'échec d'HFO répondait aux critères suivants:

- désaturation <90% sous $FiO_2 = 1$
- $PaO_2/FiO_2 < 90$
- hypercapnie > 55mmHg ou pH<7,20 malgré une fréquence à 5 Hz et une puissance à 100%.
- $mP_{aw} > 40cmH_2O$.

L'absence d'amélioration de l'oxygénation après 24h d'HFO devait être considérée comme un échec. Au cours des 24 premières heures, on pouvait associer le NO en administration continue afin de laisser le temps à l'HFO d'agir. Au delà de 24h, l'HFO devait être arrêtée pour permettre le recours à d'autres thérapeutiques comme le décubitus ventral (DV) ou les assistances extracorporelles.

3.4.5.2) pendant les 24 premières heures

En cas d'échec de l'HFO au cours des 24 premières heures d'utilisation, on recommandait l'association de monoxyde d'azote par administration continue à un débit compris entre 5 et 20 PPM.

3.4.5.3) au-delà de 24H

Au-delà de 24h d'HFO sans amélioration d'oxygénation, le patient était considéré comme « non répondeur » et on procédait à l'arrêt de l'HFO qui était remplacée par la technique alternative du choix du praticien responsable.

3.5) Gestion hémodynamique

Avant inclusion, les patients pouvaient bénéficier si nécessaire d'une optimisation hémodynamique basée sur des critères objectifs. Ces critères étaient obtenus par échocardiographie transthoracique et/ou thermodilution transpulmonaire par PiCCO.

L'optimisation avant inclusion pouvait se faire par remplissage vasculaire (par des cristalloïdes), par administration de vasopresseurs (noradrénaline) ou utilisation d'inotropes positifs (adrénaline ou dobutamine).

Après inclusion et donc avant le branchement de l'HFO, aucun remplissage systématique n'était prévu et la stabilité hémodynamique était nécessaire. Pendant les trois premières heures de l'étude, un remplissage vasculaire n'était effectué que si des critères de précharge-dépendance apparaissaient lors d'une hypotension artérielle (élévation de plus de 15% de l'IC pulse contour par TDTP lors d'un lever de jambe passif).

3.6) Recueil de données

3.6.1) données démographiques

Pour chaque patient ont été colligées les données pertinentes telles que :

- l'âge et le sexe
- le poids la taille permettant d'obtenir la surface corporelle
- l'étiologie du SDRA
- le score de gravité IGS II

3.6.2) paramètres respiratoires

Les paramètres importants ont été répertoriés pour chaque mode de ventilation.

En ventilation protectrice on relevait :

- le volume courant V_t
- la fréquence respiratoire
- la Pression Expiratoire Positive ainsi qu'une éventuelle PEP intrinsèque
- la Pression de plateau P_{plat}
- la Fraction inspirée d'oxygène FiO_2
- les gaz du sang artériels, la saturation et le rapport PaO_2/FiO_2
- le délai entre intubation et inclusion
- les doses administrées de sufentanil, midazolam et atracurium.

En ventilation à haute fréquence par oscillations, on relevait :

- la fréquence respiratoire en hertz
- la puissance et l'amplitude
- la pression moyenne des voies aériennes mP_{aw}
- la Fraction inspirée d'oxygène
- les gaz du sang artériels, la saturation et le rapport PaO_2/FiO_2
- les doses administrées de sufentanil, midazolam et atracurium.

3.6.3) paramètres hémodynamiques

3.6.3.1) données classiques

Tous les paramètres pouvant influencer l'hémodynamique ou l'interprétation des résultats étaient répertoriés à chaque étape :

- la pression artérielle systolique, diastolique, moyenne et pulsée (PAS, PAD, PAM et PP),
- la fréquence cardiaque et la présence d'un rythme sinusal ou non,
- l'administration de catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dobutamine) et leur dose,
- le recours à l'hémofiltration veineuse continue et son débit de prélèvement.

3.6.3.2) thermodilution transpulmonaire

Ce dispositif faisait partie intégrante du protocole de service et n'a en aucun cas été mis en place pour l'étude. La position de la voie centrale dans la veine cave supérieure (sous-clavière ou jugulaire) était systématique afin d'obtenir les données les plus précises possibles.

Les mesures recueillies par le système PiCCO étaient :

- la pression artérielle (PAS, PAD, PAM et PP)
- la fréquence cardiaque,
- l'EPEV
- l'index de perméabilité vasculaire pulmonaire (IPVP)
- l'IC
- le volume d'éjection systolique (VES)
- le Volume Télé Diastolique Global (VTDGi), indicateur de précharge dépendance.

Le recueil des données de TDTP a été effectué de façon standardisée pour chaque procédure appelée « procédure_{TDTP} ». Trois mesures de l'IC par thermodilution transpulmonaire ont été réalisées immédiatement les unes à la suite des autres, permettant d'obtenir trois valeurs de VTdGi et d'EPEV. Les trois valeurs obtenues pour chaque paramètre (IC, VTdGi et EPEV) étaient alors moyennées pour obtenir la valeur retenue d'IC, de VTdGi et d'EPEV pour la procédure_{TDTP}.

La réalisation de la procédure_{TDTP} ne nécessitant aucune compétence particulière (la seule intervention constitue en effet en une injection de 15mL de sérum physiologique froid au travers un cathéter central), tous les médecins participant à la recherche pouvaient la réaliser.

3.6.3.3) Echocardiographie transthoracique

L'échocardiographie transthoracique (ETT) permet d'obtenir :

- Intégrale Temps-Vitesse Aortique (ITV Ao)
- Les surfaces télé diastoliques et télé systolique du ventricule gauche
- Les surfaces télé diastoliques et télé systolique du ventricule droit
- La fraction d'éjection ventriculaire gauche
- L'onde A
- L'onde E
- L'onde E'
- Le temps de décroissance de l'onde E
- le diamètre de la chambre de chasse du Ventricule Gauche

Parmi ces critères, les indices de précharge cardiaque sont le rapport E/E' et les surfaces Télé Diastoliques du Ventricule Gauche (STDVG) et du ventricule droit (STDVD)

Le recueil des données ETT a été effectué de façon standardisée pour chaque procédure appelé « procédure_{ETT} ».

Trois mesures de l'ITV aortique étaient obtenues par doppler pulsé au niveau de la chambre de chasse du VG permettant d'obtenir trois mesures de DC.

De même, trois séries de mesure de la STDVG et de la STDVD étaient effectuées par échographie bidimensionnelle.

Enfin, trois mesures de l'onde E et de l'onde E' ont été effectuées respectivement par doppler pulsé sur le flux trans-mitral puis par doppler tissulaire au niveau de l'anneau mitral permettant d'obtenir trois rapports onde E/onde E'.

Les trois séries de mesures obtenues (DC, STDVG et STDVD, rapport E/E') ont alors été moyennées pour obtenir la valeur retenue de DC, STDVG, STDVD et rapport E/E' pour la « procédure ETT ». De même le ratio STDVD/STDVG final représentait la moyenne de trois ratios obtenus par trois mesures bidimensionnelles des surfaces.

Les procédures échocardiographiques ont été réalisées par trois opérateurs compétents en ETT qui avaient vérifié au préalable leur absence de variabilité interindividuelle concernant le recueil des différentes données échocardiographiques servant au protocole.

3.6.4) Planning de recueil

Les deux procédures (TDTP et ETT) ont été réalisées de façon concomitante et nécessitaient donc la présence de deux opérateurs de façon simultanée. Le couple de procédure, désormais appelé « Procédure TDTP/ETT », a été répété aux moments clés de l'étude. Les mesures étaient rapprochées au début de l'étude pour bien évaluer les variations hémodynamiques ; par la suite, elles étaient espacées pour évaluer l'EPEV.

	Pré inclusion H-1	branchement H0	H1	H3	H6	H12	H24	H48	H72	débranchement
Information du patient	✓									
Branchement de l'HFO		✓								
Mesure de l'EPEV ¹	✓ ⁴	✓ ⁵	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Mesure de PAS, PAD, PAM et PP ¹	✓ ⁴	✓ ⁵	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Mesure de la FC ¹	✓ ⁴	✓ ⁵	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Mesure du VTDG ¹	✓ ⁴	✓ ⁵	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Mesure du DC ^{1,2}	✓ ⁴	✓ ⁵	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Mesure du VTDVG ²	✓ ⁴	✓ ⁵	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Mesure des ondes E et E' ²	✓ ⁴	✓ ⁵	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Mesure de la Pplateau	✓									
Mesure de la PEEP	✓									
Mesure de la PDP		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Mesure des gaz du sang ³	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

¹Mesure recueillie par TDTP ; ²Mesure recueillie par le système ETT

³Mesure des gaz du sang : à l'aide d'un cathéter artériel

⁴Procédure TDTP/ETT de référence ; ⁵Procédure TDTP/ETT de branchement

3.7) Analyse statistique

Les données, devant le faible effectif de cette analyse intermédiaire ne furent pas toutes normalement distribuées (Test de Kolmogorov-Smirnov) et furent exprimées en médiane [25-75% interquartile]. Les comparaisons entre les différentes valeurs enregistrées aux différents temps de l'étude furent effectuées en utilisant selon les cas appropriés soit le test t de Student apparié, soit le test de la somme des rangs de Wilcoxon. L'analyse statistique fut réalisée par le logiciel MedCalc 8.1.0.0 (Mariakerke, Belgique).

4) Résultats préliminaires

4.1) Caractéristiques des patients lors de l'inclusion

Au cours de cette période, 15 patients (dix hommes, cinq femmes) ont été inclus dans le protocole.

Les caractéristiques générales de la population sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques générales des patients à l'inclusion (n=15)

Age (années, médiane [25%-75% IQR])	51 [39 - 56]
Sexe (H/F)	10 / 5
IGS II (médiane [25%-75% IQR])	71 [47 - 82]
Taille (cm, médiane [25%-75% IQR])	170 [162 - 175]
Poids réel (kg, médiane [25%-75% IQR])	70 [75 - 74]
Poids idéal (kg, médiane [25%-75% IQR])	62 [57 - 68]
Surface corporelle (m ² , médiane [25%-75% IQR])	1,79 [1,69 - 1,90]
Décès (nombre, %)	5 (33)
Cause du SDRA	
Pneumopathie infectieuse (nombre, %)	6 (40)
Inhalation (nombre, %)	4 (27)
Noyade (nombre, %)	1 (7)
Extra-pulmonaire (nombre, %)	4 (27)
Catécholamines	
Noradrénaline (nombre, %)	10 (67)
Adrénaline (nombre, %)	3 (20)

Les données sont exprimées en médiane [25-75% interquartile] ou en nombre (pourcentage)

Il est à noter que les patients étaient relativement jeunes, que leur poids réel était supérieur de huit kilogrammes par rapport au poids idéal théorique.

Les SDRA inclus comprenaient un large éventail d'étiologies :

- Six pneumopathies infectieuses (dont trois pneumopathies atypiques et deux gripes A (H1N1))
- Quatre pneumopathies d'inhalation
- Une noyade
- Quatre SDRA extra-pulmonaires (une pancréatite aigue, deux patients en post-opératoire de chirurgie lourde et un patient polytraumatisé)

Au total, 87% des patients inclus étaient sous catécholamines (Noradrénaline 67% et Adrénaline 20%), l'IGS médian était de 71, pour une mortalité de 33%.

Les caractéristiques hémodynamiques des patients à l'inclusion sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques hémodynamiques des patients à l'inclusion (n=15)

Fréquence cardiaque (batt/min, médiane [25%-75% IQR])	102 [80 - 113]
Pression artérielle moyenne (mmHg, médiane [25%-75% IQR])	80 [75 - 87]
Index cardiaque (L/min/m ² , médiane [25%-75% IQR])	3,6 [2,8 - 4,3]
VTDi (mL/m ² , médiane [25%-75% IQR])	680 [607 - 760]
IFC (min-1, médiane [25%-75% IQR])	5,3 [3,7 - 5,8]
FEVG (% , médiane [25%-75% IQR])	50 [43 - 68]
VESI (mL/m ² , médiane [25%-75% IQR])	38 [28 - 42]
STDVG (cm ² , médiane [25%-75% IQR])	22 [20 - 28]
STDVD (cm ² , médiane [25%-75% IQR])	14 [12 - 20]
Ratio STDVD/STDVG (nombre, médiane [25%-75% IQR])	0,61 [0,56 - 0,70]
ITV aortique (cm, médiane [25%-75% IQR])	16 [12 - 20]
Onde E (s, médiane [25%-75% IQR])	0,845 [0,754 - 1,029]
Onde A (s, médiane [25%-75% IQR])	0,358 [0,255 - 0,522]
Onde E' (s, médiane [25%-75% IQR])	0,131 [0,087 - 0,157]
TDE (ms, médiane [25%-75% IQR])	198 [179 - 222]
Ratio E/A (nombre, médiane [25%-75% IQR])	2,3 [1,9 - 2,7]
Ratio E/E' (nombre, médiane [25%-75% IQR])	7,3 [5,3 - 9,9]

Les données sont exprimées en médiane [25-75% interquartile]

VTDi: Volume télédiastolique global indexé

IFC: Indice de fonction cardiaque

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

STDVG : Surface télédiastolique ventriculaire gauche

STDVD : Surface télédiastolique ventriculaire droite

ITV: intégrale temps-vitesse

TDE : Temps de décélération de l'onde E

Il est à noter que l'IC à 3,6 [2,8–4,3] L/min/m² et le VESI à 38 [28–42] mL/m² correspondent à des données recueillies par TDTP.

Les caractéristiques respiratoires des patients à l'inclusion sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3. Caractéristiques respiratoires des patients à l'inclusion (n=15)

EPEVi (mL/kg, médiane [25%-75% IQR])	16 [15 - 22]
IPVP (m ² /kg, médiane [25%-75% IQR])	4,3 [4,1 - 5,7]
VT (mL, médiane [25%-75% IQR])	360 [330 - 400]
FR (nombre, médiane [25%-75% IQR])	30 [27 - 30]
PEP (cmH ₂ O, médiane [25%-75% IQR])	12 [10 - 14]
Pplat (cmH ₂ O, médiane [25%-75% IQR])	30 [28 - 30]
Compliance (mL/cmH ₂ O, médiane [25%-75% IQR])	21 [15 - 26]
pH (nombre, médiane [25%-75% IQR])	7,26 [7,17 - 7,34]
FiO ₂ (% , médiane [25%-75% IQR])	100 [100 - 100]
Ratio P/F (nombre, médiane [25%-75% IQR])	90 [71 - 108]
PaO ₂ (mmHg, médiane [25%-75% IQR])	85 [68 - 100]
PaCO ₂ (mmHg, médiane [25%-75% IQR])	52 [40 - 62]
Bicarbonates (mmol/L, médiane [25%-75% IQR])	24 [20 - 27]
EB (mmol/L, médiane [25%-75% IQR])	-2 [-4 - -9]
Patients sous NO (nombre, %)	3 (20)

Les données sont exprimées en médiane [25-75% interquartile] ou en nombre (pourcentage)

EPEVi: Eau pulmonaire extra-vasculaire indexée
 IPVP: Indice de perméabilité vasculaire pulmonaire
 VT: Volume courant
 FR: Fréquence respiratoire
 PEP: Pression télé-expiratoire
 Pplat: Pression de plateau
 FiO₂: Fraction inspirée en oxygène
 Ratio P/F: Ratio de la PaO₂ sur la FiO₂
 EB: Excès de base
 NO: Monoxyde d'azote

Il est à noter que l'EPEVi à 16 [15 – 22] mL/kg et l'IPVP à 4,3 [4,1 – 4,1 – 5,7] correspondent à des données recueillies par TDTP. Concernant la FiO₂, elle était de 100% pour 12 des 15 patients, et de 60, 80 et 90% respectivement pour les trois autres patients.

Les trois patients sous NO le furent pendant toute la durée du protocole, et ce à la dose unique de 10 ppm, en instillation séquentielle lors de la ventilation mécanique conventionnelle puis en instillation continue sous HFO.

Les doses médianes des différents traitements reçus à l'inclusion sont résumées dans le tableau 4.

Tableau 4. Doses médianes des différents traitements reçus à l'inclusion des patients (n=15)

Noradrénaline ou Adrénaline (mg/h, médiane [25%-75% IQR])	1,7 [0,5 - 2,5]
Midazolam (mg/h, médiane [25%-75% IQR])	6 [5 - 9]
Sufentanil (µg/h, médiane [25%-75% IQR])	25 [20 - 30]
Atracurium (mg/h, médiane [25%-75% IQR])	40 [30 - 55]

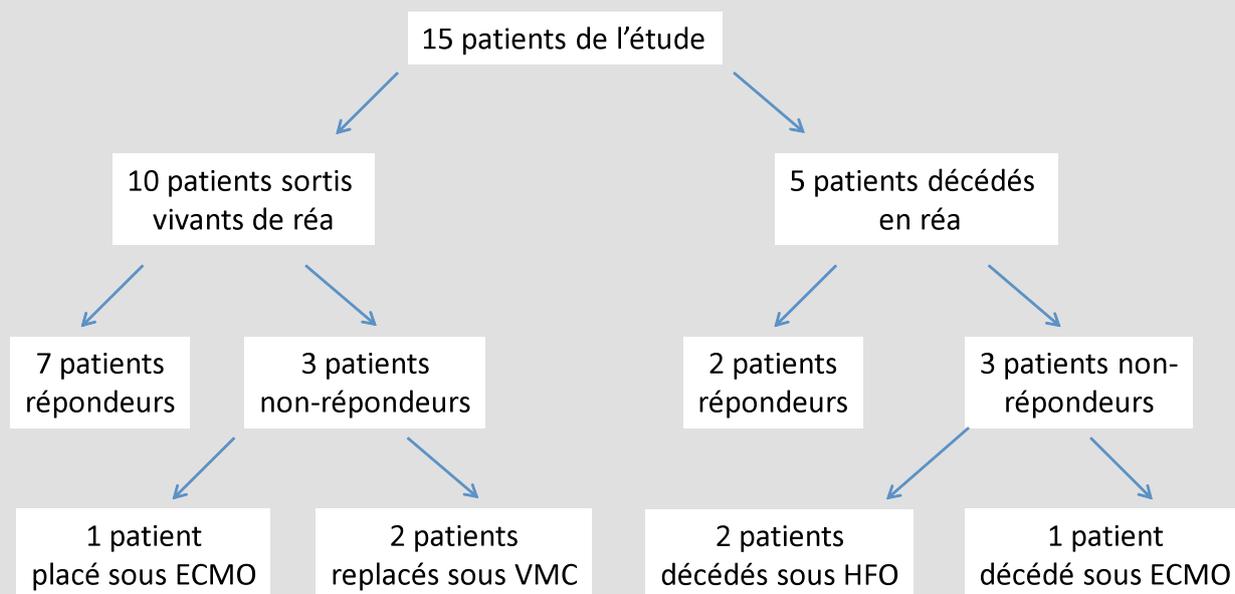
Les données sont exprimées en médiane [25-75% interquartile]

Treize patients (87%) ont donc reçu de la noradrénaline ou de l'adrénaline, et la dose médiane fut de 1,6 [0,5 – 2,5] mg/h pour l'ensemble des patients. Aucun patient n'a reçu de dobutamine pendant l'étude. Concernant la sédation et la curarisation, bien entendu selon le protocole tous les patients ont reçu du midazolam, du sufentanil et de l'atracurium, avec des médianes respectives de 6 [5- 9] mg/h, 25 [20-30] µg/h et 40 [30-55] mg/h.

4.2) Taux de succès de l'HFO

Pour considérer les patients "répondeurs" ou "non-répondeurs" à l'HFO, nous avons utilisé une méthode pragmatique, et ne dépendant pas des opérateurs impliqués dans l'étude (et donc pas sujette à leur interprétation pouvant créer un biais de sélection) mais des cliniciens ayant en charge les patients. Ainsi, ont été considérés comme "répondeurs" les patients qui sont restés pendant toute la durée de l'étude sous HFO ou qui ont été remplacés sous ventilation mécanique conventionnelle avant les 72h prévues du protocole mais après une amélioration gazométrique jugée suffisamment importante pour permettre le retour à une ventilation conventionnelle selon les règles du protocole.

Figure 1. Diagramme du devenir des patients de l'étude



ECMO : Extra corporeal membran oxygenation
VMC : Ventilation mécanique conventionnelle

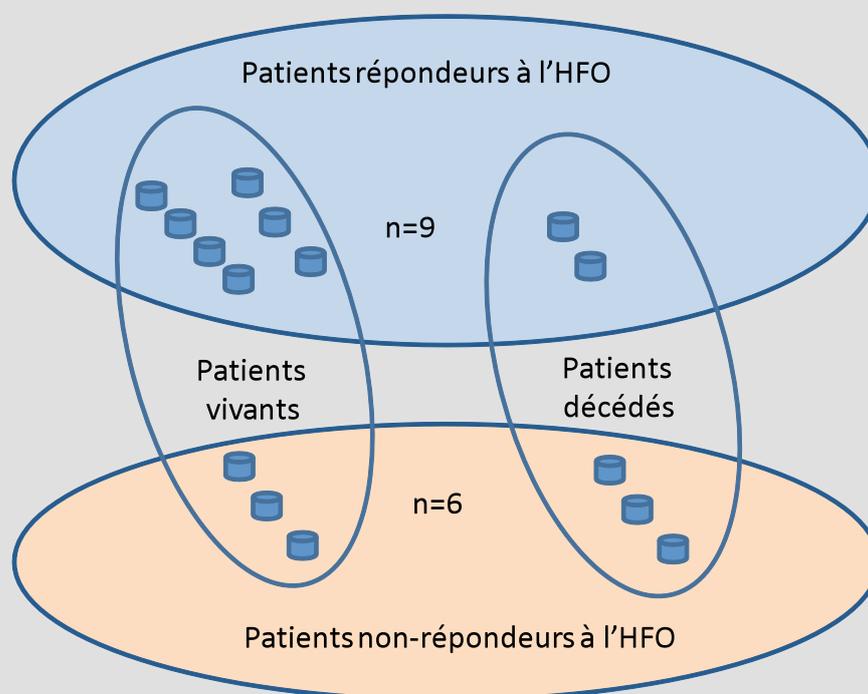
Sur les 15 patients, neuf (60%) des patients furent considérés comme "répondeurs" et 6 (40%) comme non-répondeurs. (Deux patients décédés sous HFO avec ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inférieur à 80, deux patients placés sous ECMO pour ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inférieur à 80, deux patients replacés sous VM conventionnelle pour $\text{pH} < 7,20$ en raison d'une décision collégiale de ne pas les placer sous ECMO).

Parmi les neuf répondeurs, deux patients sont décédés (22% des répondeurs), alors que parmi les 6 non-répondeurs, trois sont décédés (50%).

Le devenir des 6 non-répondeurs se divisent en trois parties égales de deux patients: deux patients placés sous ECMO veino-veineuse dont un patient est décédé par la suite, deux patients décédés sous HFO et deux patients finalement replacés sous ventilation mécanique qui sont sortis vivants de réanimation.

L'ensemble de ces informations est résumé dans les figures 1 et 2.

Figure 2. Diagramme des patients en fonction du classement « répondeurs – non-répondeurs » et « vivants – décédés »



HFO: Ventilation par oscillations à haute fréquence

4.3) Evaluation respiratoires des patients sous HFO

4.3.1) Evaluation des paramètres respiratoires et gazométriques

Le tableau 5 résume l'évolution des paramètres respiratoires et gazométriques au cours de l'étude chez tous les patients (répondeurs et non-répondeurs à l'HFO).

Durant cette analyse intermédiaire à la population réduite, il ne nous a pas été possible de comparer les résultats des patients à H₄₈ et H₇₂ par rapport aux autres temps de l'étude devant les faibles sous-populations que représentaient ces deux temps de l'étude (seulement cinq et trois patients respectivement pour H₄₈ et H₇₂ par rapport aux 15 patients initiaux).

- Au temps H₁ de l'étude, seul le rapport PaO₂/FiO₂ augmentait significativement par rapport à H₀ (164 [74-237] vs. 90 [71-108]). Tous les autres paramètres étudiés ne présentaient pas de différence significative avec H₀.

- Au temps H₃ de l'étude, seul également le rapport PaO₂/FiO₂ augmentait significativement par rapport au temps H₀ (154 [79-252] vs. 90 [71-108]). Tous les autres paramètres étudiés ne présentaient pas de différence significative avec H₀. Pour tous les paramètres étudiés, il n'existait aucune différence significative entre H₁ et H₃.

- Au temps H₆ de l'étude, la fréquence diminuait significativement par rapport aux temps H₀ et H₁ (5,3 [5,0-6,0] Hz vs. 6 [5,0-6,0] et 6 [5,0-6,0] Hz respectivement), le PaO₂/FiO₂ augmentait significativement par rapport au temps H₀ (154 [79-252] vs. 90 [71-108]). Pour tous les paramètres étudiés, il n'existait aucune différence significative entre H₃ et H₆.

- Au temps H₁₂ de l'étude, la FiO₂ diminuait significativement par rapport aux temps H₀, H₁ et H₃ (80 [60-40] % vs. 100 [100-100] %), la fréquence diminuait significativement par rapport aux temps H₀ et H₁ (5,5 [5,5-6,0] Hz vs. 6 [5,0-6,0] et 6 [5,0-6,0] Hz respectivement), la PaCO₂ diminuait significativement par rapport au temps H₀ (37 [30-45] mmHg vs. 52 [40-62] mmHg), le PaO₂/FiO₂ augmentait significativement par rapport au temps H₀ (221 [129-369] vs. 90 [71-108]), l'EPEVi diminuait significativement par rapport aux temps H₀ et H₁ (14 [10-15] mL/kg vs. 16 [15-22] et 16 [15-22] mL/kg respectivement) et l'IPVP diminuait significativement par rapport aux temps H₀, H₁, H₃ et H₆ (3,5 [3,3-4,1] m²/kg vs. 4,3 [4,2-5,7], 4,3 [4,6-6,0], 5,0 [4,0-6,0] et 4,0 [3,5-5,4] m²/kg respectivement). Hormis l'IPVP, pour tous les autres paramètres étudiés, il n'existait aucune différence significative entre H₆ et H₁₂.

- Au temps H₂₄ de l'étude, la FiO₂ diminuait significativement par rapport aux temps H₀, H₁, H₃, H₆ et H₁₂ (60 [40-80] % vs. 100 [100-100], 100 [100-100], 100 [100-100] et 80 [60-100] % respectivement), la fréquence diminuait significativement par rapport aux temps H₀ et H₁ (5,5 [5,0-6,0] Hz vs. 6 [5,0-6,0] et 6 [5,0-6,0] Hz respectivement), la PaCO₂ diminuait significativement par rapport aux temps H₀, H₁, H₃ et H₆ (31 [24-39] mmHg vs. 52 [40-62], 41 [35-61], 41 [37-68] et 38 [34-52] mmHg respectivement), l'excès de base augmentait significativement par rapport aux temps H₀, H₁, H₃ et H₆ (0 [-1 - 1] vs. -4 [-9 - -2], -5 [-9 - -2] et -3 [-7 - -1] respectivement), le PaO₂/FiO₂ augmentait significativement par rapport au temps H₀ (189 [120-221] vs. 90 [71-108]), l'EPEVi diminuait significativement par rapport aux temps H₀ et H₁ (13 [12-15] mL/kg vs. 16 [15-22] et 16 [15-22] mL/kg respectivement) et l'IPVP diminuait significativement par rapport aux temps H₀, H₁, H₃ et H₆ (3,1 [2,8-3,8] m²/kg vs. 4,3 [4,2-5,7], 4,3 [4,6-6,0], 5,0 [4,0-6,0] et 4,0 [3,5-5,4] m²/kg respectivement). Hormis la FiO₂, pour tous les autres paramètres étudiés, il n'existait aucune différence significative entre H₁₂ et H₂₄.

Tableau 5. Evolution des paramètres respiratoires et gazométriques au cours de l'étude (répondeurs et non-répondeurs à l'HFO)

	H ₀ HFO	H ₁ HFO	H ₃ HFO	H ₆ HFO	H ₁₂ HFO	H ₂₄ HFO	H ₄₈ HFO	H ₇₂ HFO
Nombre de patients concernés	15	15	13	13	9	9	5	3
mPaw (cm H ₂ O, médiane [25%-75% IQR])	30 [30-30]	30 [30-31]	30 [30-30]	30 [30-30]	30 [30-30]	30 [29-30]	30 [30-30]	28 [28-29]
FiO ₂ (% , médiane [25%-75% IQR])	100 [100 -100]	100 [100-100]	100 [100-100]	90 [80-100]	80 [60-100] ^{δ,λ}	60 [40-80] ^{δ,λ,ε}	50 [40-78]	50 [42-60]
Fréquence (Hz, médiane [25%-75% IQR])	6,0 [5,0-6,0]	6,0 [5,0-6,0]	5,7 [5,0-6,0]	5,3 [5,0-6,0] ^η	5,5 [5,5-6,0] ^{δ,ε}	5,5 [5,0-6,0] ^{δ,λ}	5,7 [5,4-6,1]	5,7 [5,6-5,9]
Amplitude (cmH ₂ O, médiane [25%-75% IQR])	83 [80-97]	83 [78-97]	87 [79-95]	87 [79-99]	82 [75-100]	80 [80-100]	98 [91-94]	101 [100-104]
Puissance (% , médiane [25%-75% IQR])	80 [80-80]	80 [80-80]	80 [77-80]	80 [80-80]	80 [77-80]	80 [77-80]	80 [78-80]	75 [73-78]
pH (nombre, médiane [25%-75% IQR])	7,26 [7,17-7,34]	7,29 [7,18-7,38]	7,28 [7,16-7,43]	7,33 [7,24-7,47]	7,41 [7,32-7,48]	7,42 [7,32-7,48]	7,40 [7,36-7,42]	7,40 [7,39-7,44]
PaCO ₂ (mmHg, médiane [25%-75% IQR])	52 [40-62]	41 [35-61]	41 [37-68]	38 [34-52]	37 [30-45] ^δ	31 [24-39] ^{δ,λ,ε}	46 [40-54]	40 [37-43]
Bicarbonates (mmol/L, médiane [25%-75% IQR])	24 [20-27]	23 [18-26]	25 [21-27]	25 [21-25]	25 [21-26]	24 [23-26]	28 [26-30]	26 [26-27]
EB (mmol/L, médiane [25%-75% IQR])	-4 [-9 - -2]	-5 [-9 - -2]	-3 [-7 - 1]	-3 [-7 - 1]	-3 [-5 - 1]	0 [-1 - 1] ^{λ,μ,ν}	1 [0 - 2]	1 [1 - 2]
PaO ₂ /FiO ₂ (nombre, médiane [25%-75% IQR])	90 [71-108]	164 [74-237] ^ε	154 [79-252] ^δ	145 [106-228] ^γ	221 [129-369] ^δ	189 [120-221] ^δ	160 [95-161]	173 [156-188]
EPEV _i (mL/kg, médiane [25%-75% IQR])	16 [15-22]	16 [15-22]	17 [14-18]	16 [12-17]	14 [10-15] ^{δ,λ}	13 [12-15] ^{δ,λ}	11 [8-15]	13 [10-16]
PVP (m ² /kg, médiane [25%-75% IQR])	4,3 [4,2-5,7]	4,3 [4,6-6,0]	5,0 [4,0-6,0]	4,0 [3,5-5,4]	3,5 [3,3-4,1] ^{δ,λ,ν}	3,1 [2,8-3,8] ^{δ,λ,ν}	4,2 [3,8-4,3]	4,1 [4,1-4,2]

Les données sont exprimées en médiane [25-75% interquartile]

mPaw : Pression moyenne

FiO₂ : Fraction inspirée en oxygène

EB : Excès de base

PaO₂/FiO₂ : Ratio de la PaO₂ sur la FiO₂

EPEV_i : Eau pulmonaire extra-vasculaire indexée

PVP : Indice de perméabilité vasculaire pulmonaire

α: p<0,05 entre H₀HFO et H₁HFO

β: p<0,05 entre H₀HFO et H₃HFO

γ: p<0,05 entre H₀HFO et H₆HFO

δ: p<0,05 entre H₀HFO et H₁₂HFO

ε: p<0,05 entre H₀HFO et H₂₄HFO

η: p<0,05 entre H₁HFO et H₃HFO

θ: p<0,05 entre H₁HFO et H₆HFO

λ: p<0,05 entre H₁HFO et H₂₄HFO

ι: p<0,05 entre H₃HFO et H₁₂HFO

μ: p<0,05 entre H₃HFO et H₄₈HFO

ν: p<0,05 entre H₃HFO et H₇₂HFO

ξ: p<0,05 entre H₆HFO et H₂₄HFO

ο: p<0,05 entre H₁₂HFO et H₂₄HFO

4.3.2) analyse des paramètres des patients « répondeurs »

Le tableau 6 résume l'évolution des paramètres respiratoires et gazométriques au cours de l'étude chez les neuf patients répondeurs à l'HFO.

Durant cette analyse intermédiaire à la population réduite, il ne nous a pas été possible de comparer les résultats des patients à H₇₂ par rapport aux autres temps de l'étude devant la faible sous-population que représentaient ce temps de l'étude (seulement trois patients pour H₇₂ par rapport aux neuf patients initiaux).

- Au temps H₁ de l'étude, la PaCO₂ diminuait significativement par rapport à H₀ (35 [34-41] mmHg vs. 48 [36-52] mmHg) et le rapport PaO₂/FiO₂ augmentait significativement par rapport à H₀ (227 [170-255] vs. 94 [85-109]). Tous les autres paramètres étudiés ne présentaient pas de différence significative avec H₀.

- Au temps H₃ de l'étude, seul le rapport PaO₂/FiO₂ augmentait significativement par rapport à H₀ (227 [154-255] vs. 94 [85-109]). Tous les autres paramètres étudiés ne présentaient pas de différence significative avec H₀. Pour tous les paramètres étudiés, il n'existait aucune différence significative entre H₁ et H₃.

- Au temps H₆ de l'étude, la FiO₂ diminuait significativement par rapport au temps H₀, H₁ et H₃ (80 [80-90] % vs. 100 [100-100] %), le pH augmentait significativement par rapport au temps H₀ (7,34 [7,31-7,46] vs. 7,29 [7,26-7,39]), la PaCO₂ diminuait significativement par rapport à H₀ (35 [33-40] mmHg vs. 48 [36-52] mmHg) et le rapport PaO₂/FiO₂ augmentait significativement par rapport à H₀ (226 [145-252] vs. 94 [85-109]). Hormis le pH, pour tous les paramètres étudiés, il n'existait aucune différence significative entre H₃ et H₆.

- Au temps H₁₂ de l'étude, la FiO₂ diminuait significativement par rapport aux temps H₀, H₁ et H₃ (80 [60-40] % vs. 100 [100-100] %), le pH augmentait significativement par rapport aux temps H₀, H₁ et H₃ (7,44 [7,33-7,48] vs. 7,29 [7,26-7,39], 7,33 [7,29-7,42] et 7,32 [7,26-7,42] respectivement), la PaCO₂ diminuait significativement par rapport au temps H₀ (35 [29-43] mmHg vs. 48 [36-52] mmHg), le PaO₂/FiO₂ augmentait significativement par rapport au temps H₀ (211 [154-368] vs. 94 [85-109]) et l'IPVP diminuait significativement par rapport aux temps H₀, H₁ et H₃ (3,4 [3,1-4,2] m²/kg vs. 4,3 [4,2-5,2], 4,3 [4,6-6,1] et 4,5 [3,9-5,6] m²/kg respectivement). Pour tous les paramètres étudiés, il n'existait aucune différence significative entre H₆ et H₁₂.

- Au temps H_{24} de l'étude, la FiO_2 diminuait significativement par rapport aux temps H_0 , H_1 , H_3 et H_6 (60 [40-80] % vs. 100 [100-100], 100 [100-100], 100 [100-100] et 80 [80-90] % respectivement), le pH augmentait significativement par rapport aux temps H_0 , H_1 et H_3 (7,43 [7,39-7,50] vs. 7,29 [7,26-7,39], 7,33 [7,29-7,42] et 7,32 [7,26-7,42] respectivement), la $PaCO_2$ diminuait significativement par rapport au temps H_0 (35 [29-40] mmHg vs. 48 [36-52] mmHg), les bicarbonates augmentaient significativement par rapport au temps H_1 (25 [23-26] mmol/L vs. 23 [18-25] mmol/L), le PaO_2/FiO_2 augmentait significativement par rapport au temps H_0 (189 [120-221] vs. 94 [85-109]), et l'IPVP diminuait significativement par rapport aux temps H_0 , H_1 , H_3 et H_6 (3,4 [2,8-3,8] m²/kg vs. 4,3 [4,2-5,2], 4,3 [4,6-6,1] et 4,5 [3,9-5,6] m²/kg respectivement). Pour tous les autres paramètres étudiés, il n'existait aucune différence significative entre H_{12} et H_{24} .

- Au temps H_{48} de l'étude, la FiO_2 diminuait significativement par rapport aux temps H_0 , H_1 , H_3 et H_6 (50 [40-78] % vs. 100 [100-100], 100 [100-100], 100 [100-100] et 80 [80-90] % respectivement), la $PaCO_2$ augmentait significativement par rapport aux temps H_{12} et H_{24} (46 [40-54] mmHg vs. 35 [29-43] et 35 [29-40] mmHg respectivement), les bicarbonates augmentaient significativement par rapport aux temps H_0 , H_1 , H_3 , H_6 et H_{12} (28 [26-30] mmol/L vs. 24 [21-26], 23 [18-25], 23 [21-26], 25 [21-25] et 24 [21-25] mmol/L respectivement), le PaO_2/FiO_2 augmentait significativement par rapport au temps H_0 (160 [95-161] vs. 94 [85-109]) mais diminuait significativement par rapport au temps H_6 (160 [95-161] vs. 226 [145-252]). Hormis la $PaCO_2$, pour tous les autres paramètres étudiés, il n'existait aucune différence significative entre H_{24} et H_{48} .

Tableau 6. Indicateurs de perméabilité vasculaire et pulmonaire des patients de l'étude pour les patients répondeurs

	H ₀ HFO	H ₁ HFO	H ₃ HFO	H ₆ HFO	H ₁₂ HFO	H ₂₄ HFO	H ₄₈ HFO	H ₇₂ HFO
Nombre de patients concernés	9	9	9	9	9	8	5	3
mPaw (cm H ₂ O, médiane [25%-75% IQR])	30 [30-30]	30 [30-30]	30 [30-30]	30 [30-30]	30 [30-30]	30 [29-30]	30 [30-30]	28 [28-29]
FIO ₂ (% , médiane [25%-75% IQR])	100 [100-100]	100 [100-100]	100 [100-100]	80 [80-90] ^{ns}	80 [60-80] ^{ns}	60 [40-80] ^{ns}	50 [40-78] ^{ns}	50 [42-60]
Fréquence (Hz, médiane [25%-75% IQR])	6,0 [5,0-6,0]	6,0 [5,0-6,0]	6,0 [5,0-6,0]	5,8 [5,0-6,0]	5,5 [5,5-6,0]	5,0 [5,0-6,0]	5,7 [5,4-6,1]	5,7 [5,6-5,9]
Amplitude (cmH ₂ O, médiane [25%-75% IQR])	81 [75-94]	81 [75-91]	79 [76-96]	80 [75-100]	82 [75-100]	87 [80-102]	98 [91-104]	101 [100-104]
Puissance (cm, médiane [25%-75% IQR])	80 [80-80]	80 [80-80]	80 [80-80]	80 [80-80]	80 [80-80]	80 [78-80]	80 [78-80]	75 [73-78]
pH (nombre, médiane [25%-75% IQR])	7,29 [7,26-7,39]	7,33 [7,29-7,42]	7,32 [7,26-7,42]	7,34 [7,31-7,46] ^y	7,44 [7,33-7,48] ^{ns}	7,43 [7,39-7,50] ^{ns}	7,40 [7,36-7,42]	7,40 [7,39-7,44]
PaCO ₂ (mmHg, médiane [25%-75% IQR])	48 [36-62]	35 [34-41] ^z	40 [36-45]	35 [33-40] ^y	35 [29-43] ^z	35 [29-40] ^y	46 [40-54] ^{ns}	40 [37-43]
Bicarbonates (mmol/L, médiane [25%-75% IQR])	24 [21-26]	23 [18-25]	23 [21-26]	25 [21-25]	24 [21-25]	25 [23-26] ^h	28 [26-30] ^{ns}	26 [26-27]
EB (mmol/L, médiane [25%-75% IQR])	-3 [-5--2]	-4 [-5--1]	0 [-3 -1]	-3 [-3 -2]	-1 [-3 -1]	0 [-1 -1]	1 [0 -2]	1 [1 -2]
PaO ₂ /FIO ₂ (nombre, médiane [25%-75% IQR])	94 [86-109]	227 [170-255] ^{ns}	227 [154-255] ^h	226 [145-252] ^y	211 [154-368] ^z	189 [120-221] ^h	160 [95-161] ^{ns}	173 [156-189]
EPEV _i (mL/kg, médiane [25%-75% IQR])	16 [15-17]	16 [15-16]	17 [14-18]	15 [12-16]	14 [9-15]	13 [12-15]	11 [8-15]	13 [10-16]
PVP (m ² /kg, médiane [25%-75% IQR])	4,3 [4,2-5,2]	4,3 [4,6-6,1]	4,5 [3,9-5,6]	4,0 [3,8-4,6]	3,4 [3,1-4,2] ^{ns}	3,4 [2,8-3,8] ^{ns}	4,2 [3,8-4,3]	4,1 [4,1-4,2]

Les données sont exprimées en médiane [25-75% interquartile]

mPaw: Pression moyenne

FIO₂: Fraction inspirée en oxygène

EB: Excès de base

PaO₂/FIO₂: Ratio de la PaO₂ sur la FIO₂

EPEV_i: Eau pulmonaire extra-vasculaire indexée

PVP: Indice de perméabilité vasculaire pulmonaire

α: p<0,05 entre H₀HFO et H₁HFO
 β: p<0,05 entre H₀HFO et H₃HFO
 γ: p<0,05 entre H₀HFO et H₆HFO
 δ: p<0,05 entre H₀HFO et H₁₂HFO
 ε: p<0,05 entre H₀HFO et H₂₄HFO
 ρ: p<0,05 entre H₀HFO et H₄₈HFO
 η: p<0,05 entre H₁HFO et H₂₄HFO
 θ: p<0,05 entre H₁HFO et H₁₂HFO
 λ: p<0,05 entre H₁HFO et H₂₄HFO
 ζ: p<0,05 entre H₁HFO et H₃HFO
 π: p<0,05 entre H₃HFO et H₆HFO
 ι: p<0,05 entre H₃HFO et H₁₂HFO
 μ: p<0,05 entre H₃HFO et H₂₄HFO
 σ: p<0,05 entre H₃HFO et H₄₈HFO
 ξ: p<0,05 entre H₆HFO et H₂₄HFO
 τ: p<0,05 entre H₆HFO et H₄₈HFO
 υ: p<0,05 entre H₁₂HFO et H₄₈HFO
 φ: p<0,05 entre H₂₄HFO et H₄₈HFO

4.3.3) comparaison entre patients répondeurs et non-répondeurs à H0

Le tableau 7 résume la comparaison des paramètres respiratoires et gazométriques au temps H₀ de l'étude entre les neuf patients répondeurs à l'HFO et les six patients non-répondeurs.

Chez les non-répondeurs, le pH est significativement plus bas que chez les répondeurs (7,16 [7,09-7,22] vs. 7,29 [7,26-7,39]) et la PCO₂ significativement plus élevée que chez les répondeurs (62 [57-67] vs. 48 [36-52]).

Pour toutes les autres paramètres respiratoires et gazométriques, il n'existe pas de différence significative entre les non-répondeurs et les répondeurs, en particulier pour le ratio PaO₂/FiO₂ et l'EPEVi.

Tableau 7. Comparaison des paramètres respiratoires et gazométriques au temps H₀ de l'étude entre les patients répondeurs et les patients non-répondeurs

	Répondeurs à l'HFO	Non-répondeurs à l'HFO
Nombre de patients concernés	9	6
PEP (cmH ₂ O, médiane [25%-75% IQR])	12 [10-14]	11 [9-13]
Pplat (cmH ₂ O, médiane [25%-75% IQR])	30 [26-30]	30 [28-30]
Compliance (mL/cmH ₂ O, médiane [25%-75% IQR])	21 [15-33]	21 [18-24]
pH (nombre, médiane [25%-75% IQR])	7,29 [7,26-7,39]	7,16 [7,09-7,22]*
PaCO ₂ (mmHg, médiane [25%-75% IQR])	48 [36-52]	62 [57-67]*
Bicarbonates (mmol/L, médiane [25%-75% IQR])	24 [21-26]	26 [20-29]
EB (mmol/L, médiane [25%-75% IQR])	-4 [-5 - -2]	-6 [-13 - 0]
PaO ₂ /FiO ₂ (nombre, médiane [25%-75% IQR])	94 [85-109]	96 [77-106]
EPEVi (mL/kg, médiane [25%-75% IQR])	16 [15-17]	17 [16-23]
IPVP (m ² /kg, médiane [25%-75% IQR])	4,3 [4,2-5,2]	4,9 [3,7-5,7]
Délai intubation-HFO (h, médiane [25%-75% IQR])	24 [19-30]	9 [6-13]*

Les données sont exprimées en médiane [25-75% interquartile]

PEP: Pression télé-expiratoire

Pplat: Pression de plateau

EB: Excès de base

PaO₂/FiO₂: Ratio de la PaO₂ sur la FiO₂

EPEVi: Eau pulmonaire extra-vasculaire indexée

IPVP: Indice de perméabilité vasculaire pulmonaire

*: p<0,05 entre répondeurs et non-répondeurs à l'HFO

4.3.4) évolution du ratio PaO₂/FiO₂ chez les patients répondeurs

La figure 3 résume l'évolution du ratio PaO₂/FiO₂ au cours de l'étude chez les patients répondeurs.

Pour seulement deux patients (patient 2 et 9), le ratio PaO₂/FiO₂ le plus élevé sera atteint après H₆ (PaO₂/FiO₂ = 205 à H₇₂) et pour six patients sur neuf, le ratio PaO₂/FiO₂ le plus élevé sera atteint à H₁ ou H₃.

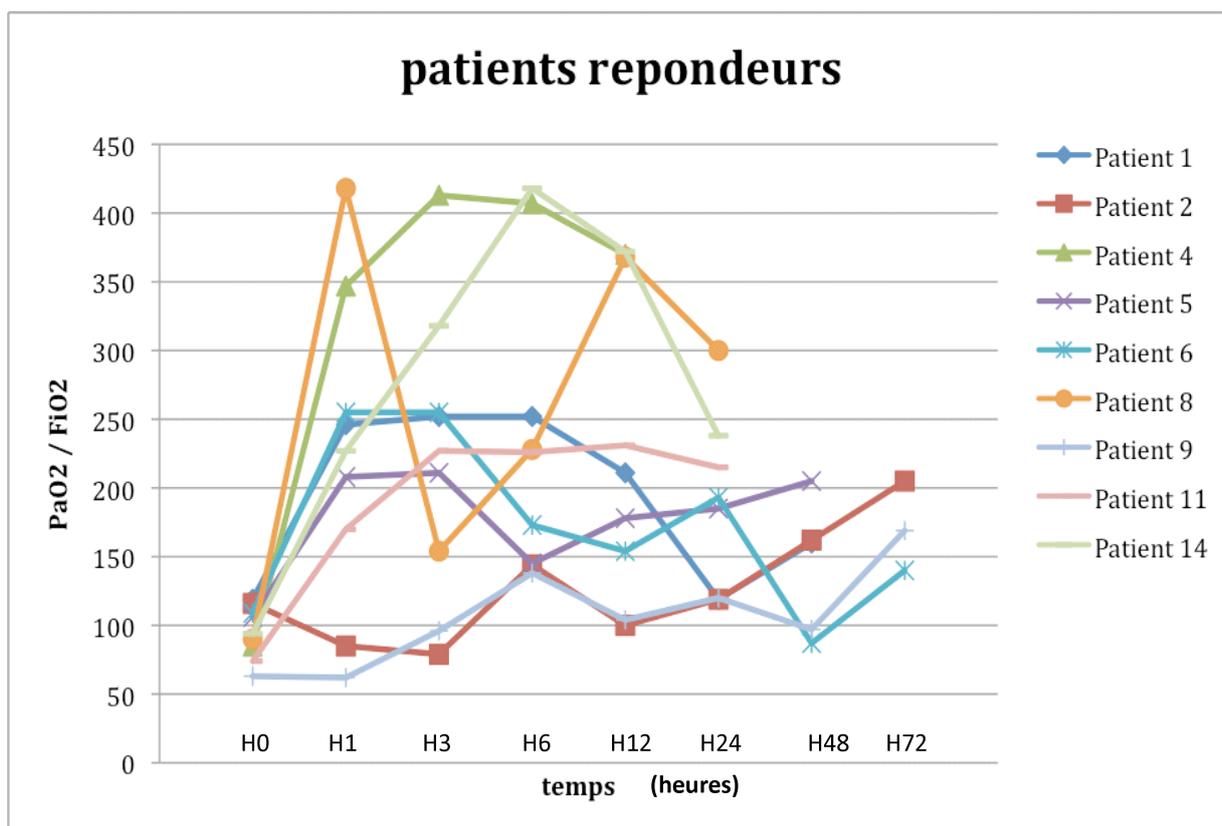


Figure 3 : Evolution de l'oxygénation chez les patients répondeurs à l'HFO (de H0 à H72)

4.3.5) corrélation du ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ avec l'EPEVi

Il n'existe aucune corrélation entre le pourcentage d'augmentation du ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ et le pourcentage de la diminution de l'EPEVi au cours de tous les différents temps de l'étude ($r=0,06$ entre H₀ et H₁, $r=0,11$ entre H₁ et H₃, $r=-0,25$ entre H₃ et H₆, $r=-0,17$ entre H₆ et H₁₂, $r=-0,42$ entre H₁₂ et H₂₄, $r=-0,88$ entre H₂₄ et H₄₈ et $r=-0,97$ entre H₄₈ et H₇₂ respectivement).

La figure 4 représente sur une même figure le pourcentage d'augmentation du ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ et le pourcentage de diminution de l'EPEVi à tous les temps de l'étude.

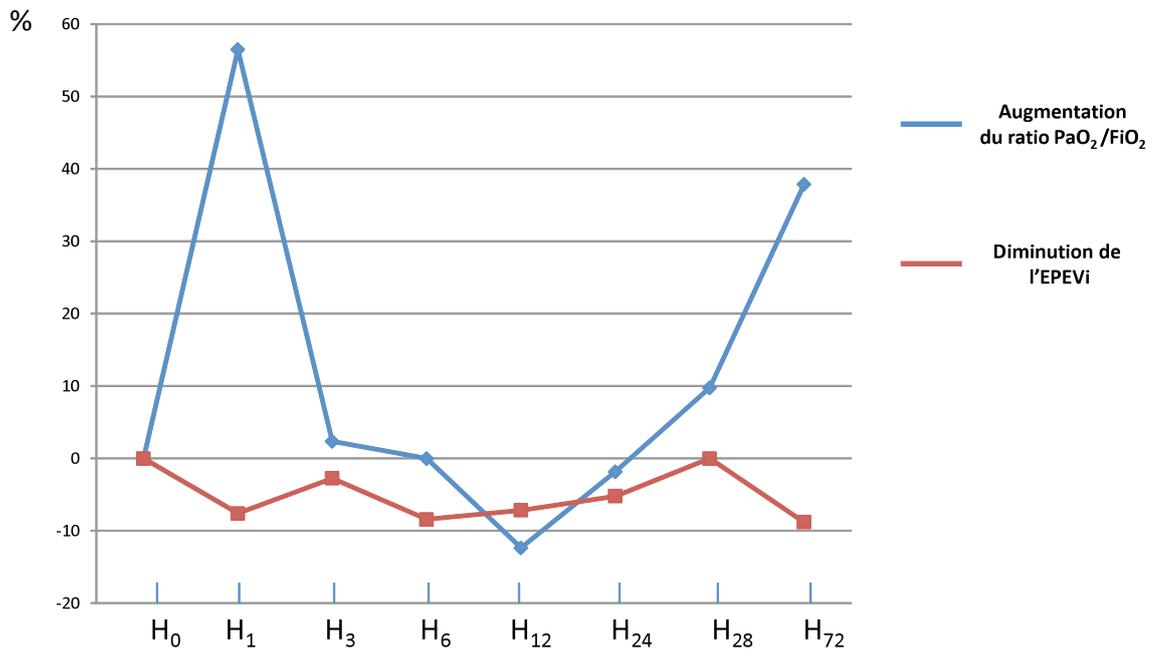


Figure 4: Corrélation entre le pourcentage d'augmentation du ratio PaO₂/FiO₂ et le Pourcentage de diminution de l'EPEVi au cours de l'étude chez les patients répondeurs

EPEVi: Eau plmonaire extra-vasculaire indexée

4.4) évaluation hémodynamique des patients sous HFO

L'évaluation hémodynamique au cours du branchement des patients sous HFO eut lieu pendant les trois premières heures de l'étude. En effet, passée cette période, il est difficile d'interpréter les variations hémodynamiques éventuelles comme étant liées au branchement lui-même, car ce type de patients graves sous catécholamines en détresse respiratoire est susceptible de présenter des variations hémodynamiques pour toute autre cause (hypovolémie, dysfonction myocardique, variation de sédation, etc.) et les biais d'interprétation auraient été trop nombreux.

Durant les trois heures de l'évolution hémodynamique, aucun des 15 patients étudiés n'a nécessité d'expansion volémique, les variations hémodynamiques éventuelles de précharge n'étant donc pas liées à un remplissage.

Quinze patients ont été étudiés au branchement et à H₁ du branchement, et treize patients à H₃ du branchement (Deux patients débranchés de l'HFO entre H₁ et H₃).

Le tableau 8 résume les caractéristiques hémodynamiques au cours du branchement de l'HFO et pendant les trois premières heures de l'étude.

Durant les trois premières heures de l'étude, il n'existait aucune différence significative pour la dose administrée de noradrénaline/adrénaline entre les différents temps de l'étude (Temps H₀, temps branchement de l'HFO, temps H₁ du branchement et temps H₃ du branchement).

- Au branchement de l'HFO par rapport au temps H₀, l'IC diminuait significativement (3,2 [2,2-4,2] L/min/m² vs. 3,6 [2,8-4,3] L/min/m²), le VESi diminuait significativement (36 [21-40] mL/m² vs. 38 [28-42] mL/m²), le VTDGi diminuait significativement (640 [528-718] mL/m² vs. 680 [607-760] mL/m²), la STDVG diminuait significativement (21 [16-26] cm² vs. 22 [20-28] cm²), la STDVD diminuait significativement (14 [12-18] cm² vs. 14 [12-20] cm²), le ratio STDVD/STDVG augmentait significativement (0,66 [0,60-0,80] vs. 0,61 [0,56-0,70]), l'ITV aortique diminuait significativement (15,8 [11,3-17,5] cm vs. 16,4 [12,0-20,0] cm), l'onde A augmentait significativement (0,454 [0,307-0,485] s vs. 0,358 [0,255-0,522] s), le ratio E/A diminuait significativement (2,2 [1,5-2,9] vs. 2,3 [1,9-2,7]) et le ratio E/E' diminuait significativement (7,8 [5,6-11,1] vs. 7,3 [5,3-9,9]). En revanche, la fréquence cardiaque, la pression artérielle (systolique, diastolique, moyenne et pulsée), la FEVG et l'IFC ne présentaient pas de différence significative.

- Au temps H₁ par rapport au temps H₀, l'IC diminuait significativement (3,3 [2,6-4,0] L/min/m² vs. 3,6 [2,8-4,3] L/min/m²), le VESi diminuait significativement (29 [22-44] mL/m² vs. 38 [28-42] mL/m²), le VTDGi diminuait significativement (660 [559-714] mL/m² vs. 680 [607-760] mL/m²), la STDVG diminuait significativement (20 [16-24] cm² vs. 22 [20-28] cm²), le ratio STDVD/STDVG augmentait significativement (0,71 [0,64-0,90] vs. 0,61 [0,56-0,70]), l'ITV aortique diminuait significativement (14,2 [11,2-16,5] cm vs. 16,4 [12,0-20,0] cm), l'onde E diminuait significativement (0,719 [0,689-0,956] s vs. 0,845 [0,754-1,029] s) et le ratio E/A diminuait significativement (2,0 [1,5-2,9] vs. 2,3 [1,9-2,7]). En revanche, la fréquence cardiaque, la pression artérielle (systolique, diastolique, moyenne et pulsée), la FEVG et l'IFC ne présentaient pas de différence significative.

- Au temps H₁ par rapport au branchement, l'onde E diminuait significativement (0,719 [0,689-0,956] s vs. 0,892 [0,786-1,035] s) et le ratio E/E' diminuait significativement (7,0 [4,7-10,5] vs. 7,8 [5,6-11,1]).

- Au temps H₃ par rapport au temps H₀, l'IC diminuait significativement (3,0 [2,6-3,6] L/min/m² vs. 3,6 [2,8-4,3] L/min/m²), le VESi diminuait significativement (29 [22-41] mL/m² vs. 38 [28-42] mL/m²), le VTDGi diminuait significativement (659 [567-713] mL/m² vs. 680 [607-760] mL/m²) et l'ITV aortique diminuait significativement (14,1 [11,2-21,1] cm vs. 16,4 [12,0-20,0] cm). En revanche, la fréquence cardiaque, la pression artérielle (systolique, diastolique, moyenne et pulsée), la FEVG et l'IFC ne présentaient pas de différence significative.

Tableau 8. Caractéristiques hémodynamiques au cours du branchement de l'HFO et pendant les trois premières heures de l'étude (n=15)

	H ₀ HFO 15	Branchement HFO 15	H ₁ HFO 15	H ₃ HFO 13
Nombre de patients concernés				
Fréquence cardiaque (batt/min, médiane [25%-75% IQR])	102 [80-113]	101 [76-109]	99 [80-116]	93 [88-114]
Pression artérielle systolique (mmHg, médiane [25%-75% IQR])	110 [110-125]	117 [107-124]	114 [109-119]	110 [103-135]
Pression artérielle diastolique (mmHg, médiane [25%-75% IQR])	64 [54-71]	65 [54-72]	63 [53-75]	60 [53-72]
Pression artérielle moyenne (mmHg, médiane [25%-75% IQR])	80 [75-87]	84 [72-88]	81 [70-86]	75 [73-86]
Pression artérielle pulsée (mmHg, médiane [25%-75% IQR])	51 [47-59]	54 [42-61]	50 [38-63]	49 [41-59]
Index cardiaque (L/min/m ² , médiane [25%-75% IQR])	3,6 [2,8 - 4,3]	3,2 [2,2-4,2] ^α	3,3 [2,6-4,0] ^β	3,0 [2,6-3,6] ^γ
VESi (mL/m ² , médiane [25%-75% IQR])	38 [28-42]	36 [21-40] ^α	29 [22-44] ^β	29 [22-41] ^γ
VTdGi (mL/m ² , médiane [25%-75% IQR])	680 [607-760]	640 [528-718] ^α	660 [559-714] ^β	659 [567-713] ^γ
IFC (min-1, médiane [25%-75% IQR])	5,3 [3,7-5,8]	5,3 [3,5-6,1]	5,1 [3,3-6,0]	5,0 [3,5-5,9]
FEVG (% , médiane [25%-75% IQR])	50 [43-68]	52 [40-63]	52 [38-59]	45 [38-60]
STDVG (cm ² , médiane [25%-75% IQR])	22 [20-28]	21 [16-26] ^α	20 [16-24] ^β	22 [19-28]
STDVD (cm ² , médiane [25%-75% IQR])	14 [12-20]	14 [12-18] ^α	14 [12-18]	14 [11-15]
Ratio STDVD/STDVG (nombre, médiane [25%-75% IQR])	0,61 [0,56-0,70]	0,66 [0,60-0,80] ^α	0,71 [0,64-0,90] ^β	0,57 [0,54-0,63]
ITV aortique (cm, médiane [25%-75% IQR])	16,4 [12,0-20,0]	15,8 [11,3-17,5] ^α	14,2 [11,2-16,5] ^β	14,1 [11,2-21,1] ^γ
Onde E (s, médiane [25%-75% IQR])	0,845 [0,754-1,029]	0,892 [0,766-1,035]	0,719 [0,689-0,956] ^{α,β}	0,824 [0,745-1,060]
Onde A (s, médiane [25%-75% IQR])	0,358 [0,255-0,522]	0,454 [0,307-0,485] ^α	0,361 [0,292-0,584]	0,385 [0,265-0,542]
Onde E' (s, médiane [25%-75% IQR])	0,131 [0,087-0,157]	0,110 [0,078-0,144]	0,100 [0,086-0,152]	0,111 [0,096-0,142]
TDE (ms, médiane [25%-75% IQR])	198 [179-222]	202 [183-213]	210 [193-219]	208 [186-216]
Ratio E/A (nombre, médiane [25%-75% IQR])	2,3 [1,9-2,7]	2,2 [1,5-2,9] ^α	2,0 [1,5-2,9] ^β	2,1 [1,6-2,4]
Ratio E/E' (nombre, médiane [25%-75% IQR])	7,3 [5,3-9,9]	7,8 [5,6-11,1] ^α	7,0 [4,7-10,5] ^β	6,7 [4,3-9,1]
Noradrénaline ou Adrénaline (mg/h, médiane [25%-75% IQR])	1,7 [0,7-2,5]	1,7 [0,7-2,5]	1,6 [0,7-3,0]	1,5 [0,7-2,4]

Les données sont exprimées en médiane [25-75% interquartile]

α: p<0,05 entre H₀HFO et Branchement HFO

β: p<0,05 entre H₀HFO et H₁HFO

γ: p<0,05 entre H₀HFO et H₃HFO

δ: p<0,05 entre Branchement HFO et H₁HFO

VESi: Volume d'éjection systolique indexé

VTdGi: Volume télédiastolique global indexé

IFC: Indice de fonction cardiaque

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

STDVG : Surface télédiastolique ventriculaire gauche

STDVD : Surface télédiastolique ventriculaire droite

ITV: intégrale temps-vitesse

TDE : Temps de décélération de l'onde E

5) Discussion

5.1) Population

Pour ce travail, des analyses intermédiaires ont donc été réalisées, ce qui limite à ce jour la population à 15 malades par rapport aux 40 malades prévus pour l'ensemble de l'étude. On peut d'ores et déjà remarquer que la population est jeune, à prédominance masculine avec un IMC moyen à 24 kg/m². Le poids idéal de cette population est inférieur de 8 kg au poids réel retrouvé.

Les étiologies du SDRA sont variées avec une prédominance de pneumopathies infectieuses dont des pneumopathies atypiques.

Cette population jeune est constituée de patients graves comme l'attestent l'IGS II médian à 71 et la proportion importante de patients sous catécholamines (87 %).

Cette gravité générale se retrouve en particulier au niveau respiratoire comme l'attestent les caractéristiques respiratoires à l'inclusion : P_{plat} à 30 [28-30] cmH₂O et PEP à 12 [10-14] cmH₂O pour une compliance sévèrement diminuée à 21 [15-26] ml/cmH₂O avec un ratio PaO₂/FiO₂ à 90 [71-108] pour une FiO₂ à 100% chez 80% des patients.

L'existence d'un œdème pulmonaire et de son origine lésionnelle sont vérifiées par l'association concordante d'une EPEVi largement supérieure à 10 mL/kg (16 mL/kg [15-22]) et d'un IPVP largement supérieur à 3 m²/kg (4,3 [4,1-5,7] m²/kg) avec une fonction systolique ventriculaire gauche sub-normale à l'inclusion (IFC à 5,3 [3,7-5,8] min⁻¹ et FEVG à 50 [43-68] %).

On constate que le protocole de service mis en place a été respecté puisqu'aucun patient n'a une P_{plat} supérieure à 30 cmH₂O. De plus une hypercapnie médiane permissive à 52 [40-62] mmHg a été respectée tout en maintenant une fréquence respiratoire à 30 [27- 30] min⁻¹ et un pH à 7,26 [7,17-7,34].

5.2) Evolution respiratoire

5.2.1) Taux de succès de l'HFO

Notre classification entre « répondeurs » et « non-répondeurs » est clairement discutable, puisqu'elle ne repose pas uniquement sur des critères objectifs mais aussi sur le jugement des cliniciens prenant en charge les malades. En effet, même si dans le protocole les critères d'échec

de l'HFO ont été clairement définis, la notion en revanche de « répondeurs » à l'HFO ne l'a pas été. Cependant, dans la mesure où cette étude est observationnelle, nous ne pouvions pas *de facto* imposer aux cliniciens de poursuivre une ventilation non conventionnelle comme l'HFO si ceux-ci la considéraient comme une réussite telle qu'elle permettait la remise en ventilation conventionnelle de façon sécuritaire. Ainsi, les patients considérés comme répondeurs ont été définis comme la somme de ceux qui ont été inclus pendant les 72 heures du protocole et de ceux qui ont été replacés en ventilation conventionnelle avant les 72 heures pour réussite de l'HFO. Cependant, un patient décédant après les 72h du protocole, y compris de cause respiratoire, pouvait être ainsi considéré comme répondeur, pourvu que son oxygénation ait été suffisante pendant la période d'observation. Ce fut le cas pour deux des six patients décédés de l'analyse intermédiaire.

Cette faille, en un sens, du protocole nous rappelle simplement que le succès n'est pas toujours l'absence d'échec. Elle révèle également la difficulté à définir les critères d'efficacité d'une technique, quelle qu'elle soit. Ces critères sont d'autant plus difficile à clarifier que la pathologie est très hétérogène et qu'il n'existe pas d'objectifs précis à atteindre comme dans l'"early-goal-directed therapy" pour le sepsis. L'état actuel de nos connaissances, pourtant croissantes, dans le domaine du SDRA nous permet au mieux de dresser une sorte de "not-do list" («liste des choses à ne pas faire" comme par exemple : dépasser 30cmH₂O de pression de plateau, négliger la survenue d'un CPA, etc.).

Bien que la définition des "répondeurs" soit imparfaite, en revanche celle des "non répondeurs" ne souffre pas de discussion et représente 40% de la population d'étude.

5.2.2) Oxygénation et EPEVi

5.2.2.1) population complète

L'analyse des données met en évidence une amélioration significative de l'oxygénation dès la première heure de ventilation par HFO comme en témoigne l'augmentation significative du ratio PaO₂/FiO₂ de 90 [71-108] à 164 [71-237]. Ces résultats sont confirmés et constants au cours de la période d'observation. Ce bénéfice précoce de l'oxygénation est suivi à H₁₂ d'une diminution de l'EPEVi et de l'IPVP. En effet, une diminution combinée de l'œdème pulmonaire et de la perméabilité capillaire pulmonaire évoque très clairement l'amorce d'un processus de guérison. Cette tendance s'accroît jusqu'à H₂₄ où la population trop faible empêche une analyse statistique. Cette amélioration retardée de l'EPEVi est-elle une conséquence de l'évolution naturelle du SDRA, ou une preuve du bénéfice de l'HFO ?

La comparaison des paramètres respiratoires et gazométriques (tableau 7) des patients répondeurs et non répondeurs révèle des populations comparables en termes de gravité (compliance, ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, P_{plat} , etc.). On peut tout de même noter un délai intubation-inclusion significativement plus court et une acidose respiratoire significativement plus importante chez les patients non répondeurs. Classiquement, la durée de ventilation avant HFO est prédictive de l'efficacité de celle-ci, nos résultats obtenus sont donc pour l'instant surprenants. Mais l'inclusion plus rapide ainsi que l'acidose respiratoire plus marquée des patients non-répondeurs peut aussi révéler un stade plus avancé de la pathologie avec des échanges gazeux plus altérés.

Une autre perspective serait que l'hypercapnie sous ventilation protectrice optimisée soit un facteur de gravité (50 % de mortalité) voire un facteur prédictif d'échec de l'HFO. Bien entendu, cette significativité devra être confirmée lors de l'analyse des résultats définitifs de l'étude. Mais si ces résultats se confirment, ils pourraient servir à discriminer à l'avance les potentiels non-répondeurs sur un seuil d'hypercapnie prédéfinis et d'orienter cette sous-population particulière d'emblée vers l'ECMO.

5.2.2.2) patients répondeurs

Sur le plan respiratoire, on note une amélioration importante et significative du ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (supérieure à 300% chez certains patients) et surtout très rapide chez la plupart des malades (sept sur neuf). Ce ratio augmente en effet significativement de 94 (86-109) à 227 (170-255) de H_0 à H_6 .

En analysant la figure 3, on constate que cette amélioration de l'oxygénation est précoce et que le pic d'oxygénation est obtenu dans les trois premières heures pour 60% des cas et dans les six premières heures pour 78% des patients répondeurs. Bien que le bénéfice soit conservé au-delà des six heures, on ne retrouve pas de poursuite de l'amélioration à l'exception des deux patients ayant une réponse initiale plus tardive et dont la progression semble plus constante (patient n°9 et patient n°2). On note par ailleurs que malgré l'absence de « réponse explosive » pour ces malades n°9 et n°2, la progression du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ reste conséquente, respectivement 223 et 168% en six heures.

L'ensemble de ces données suggère qu'aucune amélioration "secondaire" ne surviendra chez un patient dont l'oxygénation ne s'est pas améliorée dans les six premières heures d'HFO. Toujours dans l'esprit de ce protocole et afin d'éviter un retard à la prise en charge "optimale", le changement vers une autre technique (APRV, DV, mais surtout ECMO) pourrait être entrepris dès six heures d'HFO, même pour les patients répondeurs. Ainsi, on pourrait considérer cette

technique dans notre protocole comme une technique de « recrutement prolongé », avec une séance unique de six heures d'HFO. Au bout de ces six heures, il conviendrait de soit replacer le patient sous ventilation mécanique conventionnelle, soit d'envisager la mise sous ECMO. En effet, dans notre service possédant le plateau technique nécessaire à la mise en place de l'ECMO et en temps que centre de référence régional dans l'océan indien avec l'Unité Mobile d'Assistance Circulatoire (UMAC) récemment mise en place, et à la vue des résultats des différentes études sur la grippe A(H1-N1) suggérant une amélioration significative du pronostic lors de la mise précoce des patients sous ECMO (123) (124) (125), le choix de l'HFO s'avère toujours difficile, car en cas d'échec de celle-ci, on se retrouve confronté *a posteriori* à un sentiment de perte de temps délétère pour le patient non-répondeur. Ainsi, six heures d'HFO semblent représenter le bon compromis entre une perte de temps délétère en cas de non-réponse, et un délai de recrutement suffisant puisque sur 9 patients répondeurs, deux seulement ont atteint un pic de rapport PaO₂/FiO₂ après H₆ (Patients 2 et 9).

5.2.2.3) corrélation entre rapport PaO₂/FiO₂ et EPEVi

L'objectif principal initial de cette étude était de mettre en évidence une éventuelle corrélation entre l'EPEVi, indicateur chiffré d'œdème pulmonaire, et le rapport PaO₂/FiO₂, témoin de l'altération des échanges gazeux.

La figure 4 est éloquent : il n'existe aucune corrélation entre ces deux paramètres. La première explication pourrait être que l'EPEVi est un paramètre d'évolution lente alors que le rapport PaO₂/FiO₂, témoin de l'oxygénation, est un paramètre très labile et d'évolution précoce comme on peut l'observer sur cette courbe. L'absence de corrélation entre ces deux paramètres n'est donc pas surprenante, et l'objectif même de cette étude peut désormais paraître un peu naïf. Cependant, cette absence de corrélation abonde dans le sens de l'hypothèse selon laquelle l'HFO ne serait qu'une technique de recrutement prolongé, n'entraînant pas de diminution significative de l'EPEVi malgré une amélioration gazométrique. Néanmoins, très peu d'études ont évalué l'EPEVi en tant que témoin de l'efficacité d'une thérapeutique dans le SDRA. Ce qui nous amène à une deuxième explication.

En effet, l'étude « BALTI » (240) de l'ARDS network a mis en évidence une diminution de l'EPEVi après administration de Salbutamol. Ce dernier aurait un rôle dans la réabsorption hydrosodée au cours de la guérison du SDRA. L'HFO, quant à elle, est considérée comme une méthode de recrutement et l'amélioration des échanges gazeux qui en découle n'est pas en relation avec la réabsorption hydrosodée, mais plutôt avec le recrutement de zones atelectasiées.

L'amélioration de l'EPEVi ne serait donc due qu'à l'évolution « naturelle » du SDRA et ne permettrait pas de juger de l'efficacité à court terme de thérapeutiques ventilatoires et dans notre cas particulier, de l'HFO.

5.3) Variations hémodynamiques

Le principal résultat en terme hémodynamique est le suivant : chez des patients à l'hémodynamique optimisée par un monitoring du débit cardiaque en continu, le branchement de l'HFO n'entraîne pas d'hypotension artérielle significative, rendant inutile toute expansion volémique « de principe » comme le préconisaient certains experts. De plus, même s'il existe une diminution significative de l'IC au branchement de l'HFO, celle-ci est modeste (-11% entre $H_{0\text{ HFO}}$ et le branchement) et semble sans conséquence clinique comme l'atteste au cours des trois heures de l'étude hémodynamique la stabilité de l'excès de base, l'absence de variation significative des doses de catécholamines et l'absence d'expansion volémique. Il faut rappeler que dans cette étude observationnelle, aucune décision clinique n'a été prise directement par les médecins réalisant le protocole, la nécessité d'expansion volémique ou les doses de catécholamines étant laissées à l'appréciation des cliniciens.

La diminution significative de l'IC observée au branchement par la technique de TDTP est corroborée par les données échocardiographiques avec la diminution significative du même ordre de l'ITV aortique (-4% entre $H_{0\text{ HFO}}$ et le branchement).

Les indicateurs de fonction systolique ventriculaire gauche comme l'IFC et la FEVG n'ont pas présenté de variation significative, attestant du fait que la diminution de l'IC au branchement n'est pas liée à une diminution de la fonction contractile, mais à une diminution de précharge.

Ce fait est corroboré par la diminution significative du VTDGi lors du branchement en TDTP, indice statique de précharge bi-ventriculaire. En ce qui concerne les variations de précharge échocardiographique, celles-ci vont globalement dans le même sens puisque même si l'on constate une augmentation significative contradictoire du ratio E/E' au branchement, celui-ci évolue ensuite comme le ratio E/A vers une diminution significative des ratios entre $H_{0\text{ HFO}}$ et $H_{1\text{ HFO}}$. Enfin, même si l'augmentation du TDE n'est pas significative, cet indice évolue également vers une diminution des pressions de remplissage du ventricule gauche. L'augmentation paradoxale de l'indice E/E' à ce niveau intermédiaire de l'étude souligne une des limites certaines de l'étude hémodynamique : la difficulté relative d'obtention des images échographiques sous HFO, les oscillations respiratoires répétées entre 300 et 360 fois/min rendant difficile l'obtention de données fiables en doppler tissulaire.

Un des derniers points à souligner au niveau hémodynamique est l'analyse des surfaces télédiastoliques ventriculaires gauche et droite. Même si celles-ci diminuent toutes deux significativement au branchement, la surface gauche diminue proportionnellement de façon plus importante, entraînant une augmentation significative du ratio STDVD/STDVG. Les valeurs atteintes au branchement et à $H_{1\text{ HFO}}$ (0,66 [0,60-0,80] et 0,71 [0,64-0,90]) sont très proches des seuils retenus par l'équipe de Jardin pour parler de CPA(241) Ainsi, même si ces résultats méritent d'être confirmés, il semblerait que le retentissement hémodynamique du branchement de l'HFO soit plus important sur le cœur droit que le cœur gauche, créant une sorte de « cœur pulmonaire aigu relatif ». Un cathéter artériel pulmonaire pourrait dans ces conditions être utile, mais ne sera pas utilisable dans notre étude puisque la demande du CPP ne le prévoyait pas.

L'ensemble de nos résultats hémodynamiques enrichit les données de la seule étude publiée(211), réalisée sur de petits effectifs et s'appuyant sur des mesures de cathétérisme droit et d'échocardiographie transoesophagienne. En effet, notre projet possède l'originalité du monitoring par TDTP et est réalisé sur une population plus importante. Malgré le fait que nous procédions à une analyse intermédiaire dans ce travail, ces données sur 15 patients représentent la série la plus importante à notre connaissance.

5.4) Mortalité

La mortalité de 33% est inférieure à celle de 44% observée dans les études prospectives . Ce taux est issu d'une méta analyse basée sur 89 études et regroupant 18900 patients(4).

Le taux de mortalité de notre population est également inférieur à la mortalité des études randomisées contrôlées (36%). Ce bénéfice en terme de mortalité peut être possiblement expliqué par la prise en charge protocolaire que l'on pourrait qualifier d' « optimisée ». Un effet « care bundle » pourrait ainsi être évoqué devant cette association de plusieurs « petits moyens » dont l'effet serait synergique(242).

Le protocole pourrait également avoir un effet bénéfique simplement par le respect strict des recommandations de ventilation protectrice (en particulier 6ml/kg de poids idéal théorique pour le réglage du Volume Courant, ou la pression de plateau <30 cmH₂O) créant *de facto* un bénéfice individuel direct pour les malades inclus.

La mortalité plus faible observée dans notre population de SDRA sévères et jeunes, devra être confirmée par une comparaison avec une série historique de SDRA. L'ensemble du personnel médical ayant adopté ce protocole, une étude randomisée contrôlée ne serait plus réalisable.

5.5) Perspectives de l'HFO

La Ventilation à haute fréquence par oscillation, réputée efficace pour améliorer l'oxygénation, a démontré une réponse explosive chez 60% des patients dits « répondeurs ». Cependant les répercussions hémodynamiques, bien que cliniquement non significatives, nous suggèrent la prudence vis à vis d'une éventuelle aggravation d'un cœur pulmonaire aigu ou chronique. Ces éléments, mis en perspectives avec l'étude de l'équipe de Papazian(243) décrivant une augmentation des marqueurs inflammatoires dans le Lavage Broncho-Alvéolaire, pourraient modifier les termes du recours à l'HFO.

En effet, en raison de ses capacités d'oxygénation et de ses potentiels effets délétères, l'utilisation ponctuelle de l'HFO en tant que technique de recrutement intense pourrait être débattue et au minimum faire l'objet d'études prospectives. Cette indication n'est qu'une seule des perspectives de l'HFO ; d'autres auteurs pensent en effet que son avenir se dessine dans l'Ultra Haute Fréquence(244). Ce mode de ventilation, qui se rapproche de l'utilisation pédiatrique, est en cours d'évaluation chez l'adulte (NCT00399581) et serait plus protecteur.

6) Conclusion

Il n'existe pas de corrélation entre l'amélioration du ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ et la diminution de l'EPEVi chez les patients répondeurs à l'HFO en SDRA sévère. Cette technique de ventilation alternative semble correspondre à une méthode de recrutement prolongé dont l'amélioration en termes d'oxygénation s'estompe au bout de six heures. Ces données intermédiaires pourraient permettre d'envisager l'HFO dans notre protocole de prise en charge des SDRA réfractaires comme une technique temporaire permettant soit de passer un cap avant la remise en ventilation mécanique conventionnelle, soit de ne pas retarder outre mesure la mise en place d'une ECMO.

Les répercussions hémodynamiques du branchement de l'HFO, bien que significatives en terme de diminution de l'IC, du VTDGi et des pressions de remplissage ventriculaire gauche, sont sans retentissement clinique important et surtout le branchement n'entraîne aucune hypotension artérielle nécessitant une expansion volémique préventive. L'apparition d'une augmentation du ratio $\text{STDVD}/\text{STDVG}$ fait apparaître un retentissement proportionnellement plus important lors du branchement de l'HFO sur les cavités droites.

Ces conclusions sont à pondérer à la lumière du faible effectif inclus et la population définitive souhaitée de 50 patients devrait permettre de tirer des conclusions plus solides.

IV. ANNEXES

Annexe n°1 :

Score de Ramsay

Score de Ramsay :

C'est l'échelle de sédation la plus utilisée.

Ce score décrit la façon dont un patient est réveillable.

Il comporte 6 stades côtés de 1 (patient agité) à 6 (patient non réveillable).

Ce n'est pas un score d'évaluation de l'intensité douloureuse. Il ne prend pas en compte le confort du patient, et repose sur la capacité de celui-ci à répondre à un stimulus auditif ou tactile.

Niveau	Réponse
1	Le malade est anxieux, agité
2	Le malade est coopérant, orienté et calme
3	Le malade est capable de répondre aux ordres
4	Le malade est endormi, mais peut répondre nettement à la stimulation de la glabella* ou à un bruit intense
5	Le malade est endormi, et répond faiblement aux stimulations verbales
6	Le malade ne répond pas aux stimulations nociceptives

* partie lisse de l'os frontal située entre les 2 arcades sourcilières

Annexe n°2 :

Plaqueette du protocole

EVALUATION SOUS HFO DES VARIATIONS DE L'EPV ET DE L'HEMODYNAMIQUE DANS LE SDRA REFRACTAIRE

Critères d'inclusion dans le protocole HFO/PCCO

- âge > 18ans
- SDRa réfractaire (après 12H de ventilation protectrice)
- monitoring hémodynamique par PCCO
- stabilité hémodynamique au branchement de THFO

Critères d'exclusion HFO/PCCO

- CI à THFO : pneumothorax (drainé ou non) ou insuffisance circulatoire majeure (indication d'ECLS)
- CI au PCCO (AOML, troubles majeurs de Thémotase)
- utilisation préalable d'une autre technique de secours

PCCO continu

Mise en place avant le début de THFO
Voie veineuse centrale (jugulaire ou sous-clavière)
Cathéter artériel fémoral
Thermomodulation au sérum physiologique froid à 4°C (3x15ml)

HFO

- manœuvre de recrutement de 40 s à 40cmH₂O
- réglages initiaux
 - PDP = 30cmH₂O - Fréq 6Hz - Puissance 70%
- pas de dérecrutement : clamping SIOT avant désadaptation/système clos
- humidificateur chauffant
- sédation et curarisation
- objectifs : SpO₂ 90-94% ; PCO₂ < 55mmHg, pH > 7.2 ; PaO₂/FIO₂ > 70

- surveillance :
 - radio thorax 3fois/24H
 - GDSA 3fois/24H
 - Amplitude /h

Gestion hémodynamique :

- avant branchement :
 - Optimisation hémodynamique par remplissage cristalloïdes si nécessaire avant branchement de THFO, (adapté aux données échographiques, PCCO, LPP)
- après branchement :
 - Pas de remplissage initialement
 - Noradrénaline en cas d'hypotension artérielle au branchement

Stratégie de sevrage de THFO :

- diminution première de la FIO₂ de 10 points en 10 points jusqu'à FIO₂=0.4
- diminution de PDP de 2 en 2 jusqu'à 24cm H₂O

Critères d'échec de THFO :

- désaturation < 90% sous FIO₂ = 1
- rapport PaO₂/FIO₂ < 90 pendant 8h ou clinique d'aggravation malgré FIO₂=1 et PDP=40cm H₂O
- pH < 7.20 malgré puissance = 100% et fréquence = 5Hz

Alternative « rescue » sur l'hypoxémie en cas de non réponse avant 24h d'HFO : monoxyde d'azote (NO) en débit continu

Au delà de 24H d'échec : arrêt de THFO permettant

- tentative de DV
- ECMO
- ECLS

A tout moment : Possibilité d'arrêt de THFO avant 24H en cas de désaturation ou d'hypoxémie extrême (Laisser à l'appréciation du clinicien)

PROTOCOLE SDRa

Définition du SDRa :

- PaO₂/FIO₂ < 200
- opacités alvéolo-interstitielles radiologiques bilatérales
- absence de critères en faveur d'une origine cardiaque (Echocardiographie)

PEC du SDRa :

- ventilation protectrice à 6ml/kg de poids idéal théorique (volume contrôlé)
- PEEP entre 5 et 18cmH₂O tout en maintenant une P_{pl} < 30cmH₂O
- système clos d'aspiration
- humidificateur chauffant
- sédation par sufentanyl/midazolam (qsp Ramsay > 5) et curarisation prolongée (atracurium cisatracurium)
- FIO₂ minimale pour saturation entre 90 et 95%
- FR < 35 pour hyperventilation permissive < 55mmHg
- GDSA X3/24H
- 12H de ventilation protectrice minimum

Critères d'échec de la ventilation protectrice

- désaturation < 90% avec FIO₂=1
- PaO₂/FIO₂ < 120
- pH < 7.20 malgré FR=35
- Pression de plateau > 30 cmH₂O avec Vt à 6ml/kg de poids idéal théorique et PEEP à 5 cmH₂O

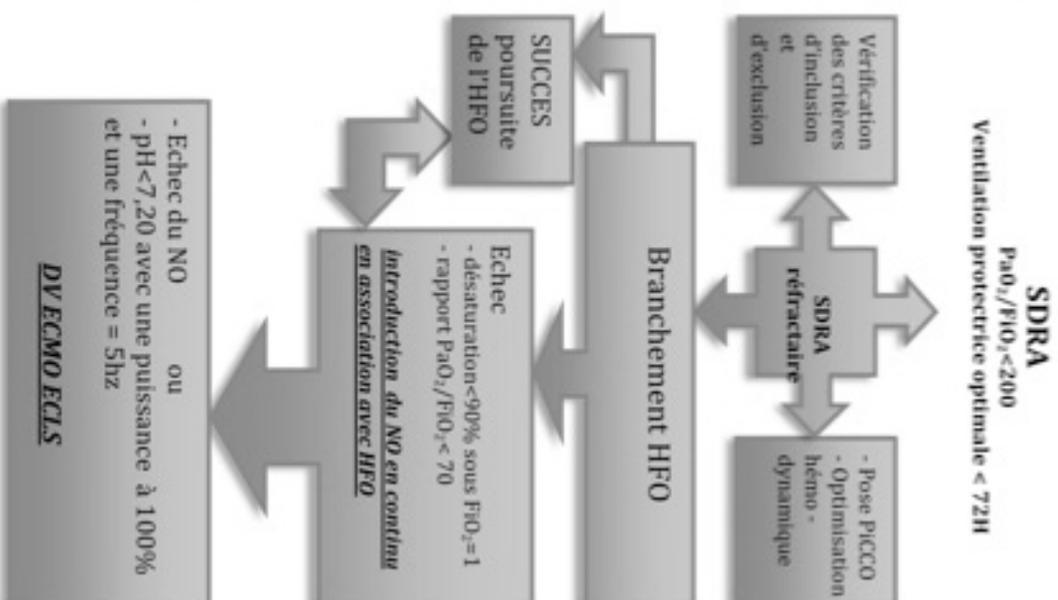
Eventail des techniques de sauvetage disponibles en cas de SDRa réfractaire :

- ventilation à haute fréquence par oscillation (HFO)
- Décubitus Ventral
- monoxyde d'azote (NO)
- ECMO / ECLS

Volume courant initial

Volume courant à 6 ml/kg de poids théorique calculé selon la formule $P=X+0,91(\text{taille} - 152,4)$ X=50 pour les hommes et 45,5 pour les femmes

Taille (cm)	Homme		Femme		Taille (cm)	Homme		Femme	
	Vt calculé	Vt	Vt calculé	Vt		Vt calculé	Vt	Vt calculé	Vt
149	281	254	175	423	396	402	176	429	402
150	287	260	176	429	402	407	177	434	407
151	292	265	177	434	407	413	178	440	413
152	298	271	178	440	413	418	179	445	418
153	303	276	179	445	418	424	180	451	424
154	309	282	180	451	424	429	181	456	429
155	314	287	181	456	429	435	182	462	435
156	320	293	182	462	435	440	183	467	440
157	325	298	183	467	440	446	184	473	446
158	331	304	184	473	446	451	185	478	451
159	336	309	185	478	451	456	186	483	456
160	341	314	186	483	456	462	187	489	462
161	347	320	187	489	462	467	188	494	467
162	352	325	188	494	467	473	189	500	473
163	358	331	189	500	473	478	190	505	478
164	363	336	190	505	478	484	191	511	484
165	369	342	191	511	484	489	192	516	489
166	374	347	192	516	489	495	193	522	495
167	380	353	193	522	495	500	194	527	500
168	385	358	194	527	500	506	195	533	506
169	391	364	195	533	506	511	196	538	511
170	396	369	196	538	511	517	197	544	517
171	402	375	197	544	517	522	198	549	522
172	407	380	198	549	522	527	199	554	527
173	412	385	199	554	527	533	200	560	533
174	418	391	200	560	533				



Mesures

état de base optimisation hémodynamique préalable	KCS II, GDSA, mesures PCCCO, mesures ETT, Pgal, PEP, DC continu
H0 : branchement de l'HFO	GDSA, mesures PCCCO, DC continu, mesures ETT
H1 : équilibre/adaptation des paramètres	GDSA, mesures PCCCO, mesures ETT, DC continu
H3	GDSA, mesures PCCCO, mesures ETT, DC continu
H6	GDSA, mesures PCCCO, mesures ETT, Rx thorax
H12	GDSA, mesures PCCCO, mesures ETT, Rx thorax
I1	GDSA, mesures PCCCO, mesures ETT, Rx thorax
I2	GDSA, mesures PCCCO, mesures ETT, Rx thorax
I3	GDSA, mesures PCCCO, mesures ETT, Rx thorax
Weaning / débranchement	GDSA, mesures PCCCO, mesures ETT

Etude observationnelle prospective
Service de réanimation polyvalente
Centre hospitalier départemental
Félix Guyon
Route de Bellepierre
97411 Saint-Denis

Annexe n°3 :

Formulaire d'information du
représentant du patient

DOCUMENT D'INFORMATION

REPRESENTANT DU PATIENT

ETUDE DES VARIATIONS DE L'EAU PULMONAIRE EXTRA-VASCULAIRE ET DE L'HEMODYNAMIQUE AU COURS DE LA VENTILATION PAR OSCILLATIONS A HAUTE FREQUENCE DANS LE SDRA

Version n°1.0 du 24/03/2010

Gestionnaire de la recherche : **CHR de La Réunion**

Personne qui dirige et surveille la recherche : **Dr Julien Jabot**

Madame, Monsieur,

Le médecin vous propose la participation de la personne que vous représentez à une recherche visant à évaluer les soins courants dont le CHR de La Réunion est le gestionnaire. Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au médecin.

La participation de la personne que vous représentez est entièrement volontaire et vous avez le droit de vous opposer à sa participation. Dans ce cas-là, elle continuera à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

Pourquoi cette recherche?

La personne que vous représentez a été hospitalisée dans notre service. Au cours de cette hospitalisation, elle avait des problèmes respiratoires graves correspondant à un Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA), ce qui a nécessité sa mise sous ventilation mécanique. Au cours de cette ventilation mécanique, pour sa sécurité et son confort, elle a dû être sédaturée (sorte de coma artificiel induit par des médicaments sédatifs). Mais la gravité de ses problèmes respiratoires a rendu nécessaire une ventilation mécanique particulière, appelée ventilation « HFO » (ventilation par oscillations à haute fréquence).

De plus, le SDRA se caractérise par une inflammation des poumons entraînant une augmentation importante de l'eau dans les alvéoles pulmonaires. Cette eau est appelée eau pulmonaire extra-vasculaire. A l'état normal, cette eau n'est présente qu'en très petite quantité, mais en cas de SDRA sévère, elle peut être multipliée par 10.

Quel est l'objectif de cette recherche?

Nous menons une étude afin de vérifier si le branchement de la ventilation « HFO » modifie le débit cardiaque et permet de faire baisser l'eau pulmonaire extra-vasculaire.

Comment va se dérouler cette recherche?

Afin de surveiller, durant son hospitalisation dans notre service, l'état de santé de la personne que vous représentez, nous allons mesurer et surveiller son débit cardiaque au moyen d'un appareil appelé PiCCO. Cet appareil est couramment utilisé pour mesurer le débit cardiaque mais aussi l'eau pulmonaire extra-vasculaire. Nous allons également réaliser des mesures cardiaques par échocardiographie totalement non-invasive et prélever les gaz du sang à partir d'un prélèvement de 3 ml à l'aide d'un cathéter artériel

déjà mis en place.

L'étude se déroule sur 2 ans dans le service de réanimation du CHR de La Réunion (site Félix Guyon) et il est prévu d'inclure 50 patients dans cette recherche.

Qui peut participer ?

Les patients participant à cette étude sont des patients âgés de plus de 18 ans, hospitalisés en réanimation, ayant un monitoring du débit cardiaque par le système PiCCO, présentant un SDRA sévère ne s'améliorant pas sous ventilation mécanique conventionnelle et nécessitant une ventilation par « HFO ». Les patients inclus doivent bénéficier d'un examen médical préalable effectué par les médecins du service, au lit du malade.

Que lui demandera-t-on ?

Différentes mesures de l'eau pulmonaire extra-vasculaire, cardiaques (par PiCCO ou échocardiographie) et des gaz du sang seront effectuées à des heures bien définies, sur un total de 72 heures (soit 3 jours), comment détaillé dans le tableau ci-dessous :

	Pré-inclusion H-1	Inclusion H0	H1	H3	H6	H12	H24	H48	H72
Information du patient	✓								
Branchement de la ventilation « HFO »		✓							
Mesure de l'eau pulmonaire extra-vasculaire	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Mesures cardiaques (pression artérielle, fréquence et débit cardiaques...)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Mesure des gaz du sang		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

H : Heure

Quels sont les inconvénients possibles?

Le seul inconvénient possible peut résider dans la réalisation d'un prélèvement supplémentaire, par rapport à la pratique habituelle, de 3 ml de sang pour mesurer les gaz du sang. Cependant, cet examen se révèle indolore grâce au cathéter artériel déjà posé.

Quels sont ses droits ?

Le médecin doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Si vous ne souhaitez pas que la personne que vous représentez y participe ou vous souhaitez en retirer la personne que vous représentez à quelque moment que ce soit et quel que soit le motif ou si la personne elle-même ne souhaite pas participer ou poursuivre sa participation, elle continuera à bénéficier du suivi médical et cela n'affectera en rien sa surveillance future.

Dans le cadre de la recherche à laquelle le CHR de La Réunion propose de faire participer la personne que vous représentez, un traitement informatique de ses données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales la concernant seront transmises au CHR de La Réunion ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un code et/ou ses initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères et à d'autres entités du CHR de La Réunion.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, la personne que vous représentez dispose à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées le concernant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). La personne que vous représentez dispose également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. La personne que vous représentez peut également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de son choix à l'ensemble de ses données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui la suit dans le cadre de la recherche et qui connaît son identité.

Conformément à la loi Politique de Santé Publique :

- cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud Ouest et Outre-Mer III le date de l'avis,
- lorsque cette recherche sera terminée, la personne que vous représentez sera tenue informée personnellement des résultats globaux par son médecin dès que ceux-ci seront disponibles, si elle le souhaite.

S'agissant d'une recherche visant à évaluer les soins courants, un accord oral vous sera demandé pour la participation de la personne que vous représentez mais votre consentement écrit ne sera pas recueilli. Après avoir lu ce document d'information, n'hésitez pas à poser à votre médecin toutes les questions que vous désirez.

L'équipe médicale du service de réanimation

Remerciements

Signature du médecin :

Annexe n°4 :

Formulaire d'information et de
poursuite dans la recherche
après situation d'urgence

DOCUMENT D'INFORMATION

POURSUITE DANS LA RECHERCHE APRES SITUATION D'URGENCE

ETUDE DES VARIATIONS DE L'EAU PULMONAIRE EXTRA-VASCULAIRE ET DE L'HEMODYNAMIQUE AU COURS DE LA VENTILATION PAR OSCILLATIONS A HAUTE FREQUENCE DANS LE SDRA

Version n°1.0 du 24/03/2010

Gestionnaire de la recherche : **CHR de La Réunion**

Personne qui dirige et surveille la recherche : **Dr Julien Jabot**

Madame, Monsieur,

En raison de la gravité de votre état et de l'urgence médicale, nous avons été dans l'impossibilité de vous demander votre accord au préalable et vous avez été inclus le(date) dans cette recherche visant à évaluer les soins courants.

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

Maintenant vous êtes apte à comprendre et exprimer votre volonté, nous sollicitons votre accord pour poursuivre votre participation à cette recherche, qui est entièrement volontaire ; vous avez le droit de vous opposer à y participer. Dans ce cas-là, vous continuerez à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

Pourquoi cette recherche?

Vous avez été hospitalisé dans notre service. Au cours de cette hospitalisation, vous aviez des problèmes respiratoires graves correspondant à un Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA), ce qui a nécessité votre mise sous ventilation mécanique. Au cours de cette ventilation mécanique, pour votre sécurité et votre confort, vous avez dû être sédaté (sorte de coma artificiel induit par des médicaments sédatifs). Mais la gravité de vos problèmes respiratoires a rendu nécessaire une ventilation mécanique particulière, appelée ventilation « HFO » (ventilation par oscillations à haute fréquence).

De plus, le SDRA se caractérise par une inflammation des poumons entraînant une augmentation importante de l'eau dans les alvéoles pulmonaires. Cette eau est appelée eau pulmonaire extra-vasculaire. A l'état normal, cette eau n'est présente qu'en très petite quantité, mais en cas de SDRA sévère, elle peut être multipliée par 10.

Quel est l'objectif de cette recherche?

Nous menons une étude afin de vérifier si le branchement de la ventilation « HFO » modifie le débit cardiaque et permet de faire baisser l'eau pulmonaire extra-vasculaire.

Comment va se dérouler cette recherche?

Afin de surveiller votre état de santé durant votre hospitalisation dans notre service, nous avons mesuré et surveillé votre débit cardiaque au moyen d'un appareil appelé PiCCO. Cet appareil est couramment utilisé pour mesurer le débit cardiaque mais aussi l'eau pulmonaire extra-vasculaire. Nous avons également réalisé des mesures cardiaques par échocardiographie totalement non-invasive et prélevé les gaz du sang à partir d'un prélèvement de 3 ml à l'aide d'un cathéter artériel déjà mis en place.

L'étude se déroule sur 2 ans dans le service de réanimation du CHR de La Réunion (site Félix

Guyon) et il est prévu d'inclure 50 patients dans cette recherche.

Qui peut participer ?

Les patients participant à cette étude sont des patients âgés de plus de 18 ans, hospitalisés en réanimation, ayant un monitoring du débit cardiaque par le système PiCCO, présentant un SDRA sévère ne s'améliorant pas sous ventilation mécanique conventionnelle et nécessitant une ventilation par « HFO ». Les patients inclus doivent bénéficier d'un examen médical préalable effectué par les médecins du service, au lit du malade.

Que vous demandera-t-on ?

Différentes mesures de l'eau pulmonaire extra-vasculaire, cardiaques (par PiCCO ou échocardiographie) et des gaz du sang seront effectuées à des heures bien définies, sur un total de 72 heures (soit 3 jours), comme détaillé dans le tableau ci-dessous :

	Pré-inclusion H-1	Inclusion H0	H1	H3	H6	H12	H24	H48	H72
Information du patient	✓								
Branchement de la ventilation « HFO »		✓							
Mesure de l'eau pulmonaire extra-vasculaire	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Mesures cardiaques (pression artérielle, fréquence et débit cardiaques...)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Mesure des gaz du sang		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

H : Heure

Quels sont les inconvénients possibles?

Le seul inconvénient possible peut résider dans la réalisation d'un prélèvement supplémentaire, par rapport à la pratique habituelle, de 3 ml de sang pour mesurer les gaz du sang. Cependant, cet examen se révèle indolore grâce au cathéter artériel déjà posé.

Quels sont vos droits ?

Votre médecin doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Si vous souhaitez ne pas y participer ou vous en retirer à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif, vous continuerez à bénéficier du suivi médical et cela n'affectera en rien votre surveillance future.

Dans le cadre de la recherche à laquelle le CHR de La Réunion vous propose de participer, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au CHR de La Réunion ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un code et/ou vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères et à d'autres entités du CHR de La Réunion.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Conformément à la loi Politique de Santé Publique :

- cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud Ouest et Outre-Mer III le date de l'avis,
- lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenus informés personnellement des résultats globaux par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez.

S'agissant d'une recherche visant à évaluer les soins courants, un accord oral vous sera demandé pour votre participation mais votre consentement écrit ne sera pas recueilli. Après avoir lu ce document d'information, n'hésitez pas à poser à votre médecin toutes les questions que vous désirez.

L'équipe médicale du service de réanimation

Remerciements

Signature du médecin :

Annexe n°5 :

Résumé de la recherche

Elément du dossier destiné au
Comité de Protection des Personnes

GESTIONNAIRE	CHR Réunion – Site de Saint Denis Félix Guyon
PERSONNE QUI DIRIGE ET SURVEILLE LA RECHERCHE	Docteur Julien Jabot Service de Réanimation Polyvalente, CHR Réunion Site Félix Guyon 97405 Saint Denis Cedex
TITRE	Etude des variations de l'hémodynamique et de l'eau pulmonaire extravasculaire induites par le branchement de la ventilation par oscillations à haute fréquence au cours du SDRA
VERSION DU PROTOCOLE	version 1.0 du 02/03/2010
JUSTIFICATION / CONTEXTE	L'HFO est une technique de ventilation utilisée en seconde intention dans les SDRA sévères. Absence de données sur les variations de l'hémodynamique et de l'EPEV lors du branchement de l'HFO
OBJECTIFS	Etude des variations hémodynamiques et de l'EPEV dans le SDRA sévère lors du branchement puis des trois premiers jours de ventilation par HFO
SCHEMA DE LA RECHERCHE	Etude observationnelle prospective monocentrique
CRITERES D'INCLUSION	Age \geq 18 ans ; hospitalisation en réanimation ; présence d'un monitoring hémodynamique par le système PiCCO ; présence d'un SDRA réfractaire à la VMC ; décision de mise en route de l'HFO par le praticien ayant en charge le malade ; stabilité hémodynamique au moment de la mise en route de l'HFO
CRITERES DE NON INCLUSION	.Contre-indication à l'utilisation du moniteur PiCCO : AOMI, troubles de l'hémostase .Contre-indication à l'utilisation de l'HFO : pneumothorax drainé ou non, insuffisance circulatoire majeure surajoutée (indication à une ECLS) .Décision d'utilisation préalable d'une autre technique « de secours »
NATURE DES SOINS COURANTS EVALUES DANS LA RECHERCHE	Branchement de l'HFO chez des patients en SDRA en échec de VMC
CRITERES D'EVALUATION	Variations de l'hémodynamique (DC, PA, Indices de précharge cardiaque) et de l'EPEV
TAILLE D'ETUDE	50 patients
NOMBRE PREVU DE CENTRES	Un centre
DUREE DE LA RECHERCHE	- Durée de la période d'inclusion : 2 ans - Durée de participation par patient : trois jours maximum - Durée totale de la recherche : 2 ans
ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	Comparaison des différentes données avant et après branchement de l'HFO par t-test païré de Student ou test païré de Wilcoxon
RETOMBES ATTENDUES	Meilleure connaissance des variations hémodynamiques provoquées par l'HFO et connaissance des variations de l'EPEV induites par l'HFO

V. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967 août 12;2(7511):319–23.
2. Matthay MA, Zimmerman GA. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: four decades of inquiry into pathogenesis and rational management. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2005 oct;33(4):319–27.
3. Bernard G, Artigas A, Brigham K, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994 mars 1;149(3):818–24.
4. Phua J, Badia JR, Adhikari NKJ, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009 févr 1;179(3):220–7.
5. Erickson SE, Shlipak MG, Martin GS, Wheeler AP, Ancukiewicz M, Matthay MA, et al. Racial and ethnic disparities in mortality from acute lung injury. *Crit. Care Med.* 2009 janv;37(1):1–6.
6. Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *Annu Rev Pathol.* 2011 févr 28;6:147–63.
7. Staub NC. Pulmonary edema due to increased microvascular permeability. *Annu. Rev. Med.* 1981;32:291–312.
8. Looney MR, Su X, Van Ziffle JA, Lowell CA, Matthay MA. Neutrophils and their Fc gamma receptors are essential in a mouse model of transfusion-related acute lung injury. *J. Clin. Invest.* 2006 juin;116(6):1615–23.
9. Folkesson HG, Matthay MA, Hébert CA, Broaddus VC. Acid aspiration-induced lung injury in rabbits is mediated by interleukin-8-dependent mechanisms. *J. Clin. Invest.* 1995 juill;96(1):107–16.
10. Weiser MR, Pechet TT, Williams JP, Ma M, Frenette PS, Moore FD, et al. Experimental murine acid aspiration injury is mediated by neutrophils and the alternative complement pathway. *J. Appl. Physiol.* 1997 oct;83(4):1090–5.
11. Cai S, Zemans RL, Young SK, Worthen GS, Jeyaseelan S. Myeloid differentiation protein-2-dependent and -independent neutrophil accumulation during *Escherichia coli* pneumonia. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2009 juin;40(6):701–9.
12. Looney MR, Nguyen JX, Hu Y, Van Ziffle JA, Lowell CA, Matthay MA. Platelet depletion and aspirin treatment protect mice in a two-event model of transfusion-related acute lung injury. *J. Clin. Invest.* 2009 nov;119(11):3450–61.
13. Bevilacqua MP, Pober JS, Wheeler ME, Cotran RS, Gimbrone MA Jr. Interleukin 1 acts on cultured human vascular endothelium to increase the adhesion of polymorphonuclear leukocytes, monocytes, and related leukocyte cell lines. *J. Clin. Invest.* 1985 nov;76(5):2003–11.

-
14. Scheiermann C, Kunisaki Y, Jang J-E, Frenette PS. Neutrophil microdomains: linking heterocellular interactions with vascular injury. *Curr. Opin. Hematol.* 2010 janv;17(1):25–30.
 15. Mehta D, Malik AB. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Physiol. Rev.* 2006 janv;86(1):279–367.
 16. Matthay MA, Robriquet L, Fang X. Alveolar epithelium: role in lung fluid balance and acute lung injury. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2(3):206–13.
 17. Zemans RL, Colgan SP, Downey GP. Transepithelial migration of neutrophils: mechanisms and implications for acute lung injury. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2009 mai;40(5):519–35.
 18. Cheng D-sheng, Han W, Chen SM, Sherrill TP, Chont M, Park G-Y, et al. Airway epithelium controls lung inflammation and injury through the NF-kappa B pathway. *J. Immunol.* 2007 mai 15;178(10):6504–13.
 19. Wiener-Kronish JP, Albertine KH, Matthay MA. Differential responses of the endothelial and epithelial barriers of the lung in sheep to Escherichia coli endotoxin. *J. Clin. Invest.* 1991 sept;88(3):864–75.
 20. Dreyfuss D, Saumon G. Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993 nov;148(5):1194–203.
 21. Matthay MA, Folkesson HG, Clerici C. Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edema. *Physiol. Rev.* 2002 juill;82(3):569–600.
 22. Folkesson HG, Matthay MA. Alveolar epithelial ion and fluid transport: recent progress. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2006 juill;35(1):10–9.
 23. Verghese GM, Ware LB, Matthay BA, Matthay MA. Alveolar epithelial fluid transport and the resolution of clinically severe hydrostatic pulmonary edema. *J. Appl. Physiol.* 1999 oct;87(4):1301–12.
 24. Zemans RL, Matthay MA. Bench-to-bedside review: the role of the alveolar epithelium in the resolution of pulmonary edema in acute lung injury. *Crit Care.* 2004 déc;8(6):469–77.
 25. Bonnans C, Levy BD. Lipid mediators as agonists for the resolution of acute lung inflammation and injury. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2007 févr;36(2):201–5.
 26. Németh K, Leelahavanichkul A, Yuen PST, Mayer B, Parmelee A, Doi K, et al. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E(2)-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. *Nat. Med.* 2009 janv;15(1):42–9.
 27. Hickling KG, Joyce C. Permissive hypercapnia in ARDS and its effect on tissue oxygenation. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1995;107:201–8.

-
28. 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 févr 5;338(6):347–54.
 29. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1990;16(6):372–7.
 30. Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit. Care Med.* 1994 oct;22(10):1568–78.
 31. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondéjar E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998 déc;158(6):1831–8.
 32. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P Jr, Wiener CM, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit. Care Med.* 1999 août;27(8):1492–8.
 33. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N. Engl. J. Med.* 1998 févr 5;338(6):355–61.
 34. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N. Engl. J. Med.* 2000 mai 4;342(18):1301–8.
 35. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, Cui X, Natanson C. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002 déc 1;166(11):1510–4.
 36. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: Ventilator-associated Lung Injury in ARDS . THIS OFFICIAL CONFERENCE REPORT WAS COSPONSORED BY THE AMERICAN THORACIC SOCIETY, THE EUROPEAN SOCIETY OF INTENSIVE CARE MEDICINE, AND THE SOCIETE DE REANIMATION DE LANGUE FRANCAISE, AND WAS APPROVED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, JULY 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999 déc 1;160(6):2118–24.
 37. Grasso S, Fanelli V, Cafarelli A, Anaclerio R, Amabile M, Ancona G, et al. Effects of high versus low positive end-expiratory pressures in acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005 mai 1;171(9):1002–8.
 38. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N. Engl. J. Med.* 2008 nov 13;359(20):2095–104.

-
39. Hess DR, Bigatello LM. The chest wall in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2008 févr;14(1):94–102.
 40. Girgis K, Hamed H, Khater Y, Kacmarek RM. A decremental PEEP trial identifies the PEEP level that maintains oxygenation after lung recruitment. *Respir Care*. 2006 oct;51(10):1132–9.
 41. Li M, Zhang Q, Chen X-dong. [A meta-analysis of effects of high PEEP versus low PEEP upon mortality in patients with acute respiratory distress syndrome]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2009 nov 3;89(40):2831–4.
 42. Oba Y, Thameem DM, Zaza T. High levels of PEEP may improve survival in acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis. *Respir Med*. 2009 août;103(8):1174–81.
 43. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med*. 2004 juill 22;351(4):327–36.
 44. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 févr 13;299(6):637–45.
 45. Mercat A, Richard J-CM, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl J-L, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 févr 13;299(6):646–55.
 46. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010 mars 3;303(9):865–73.
 47. Dasenbrook EC, Needham DM, Brower RG, Fan E. Higher PEEP in patients with acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *Respir Care*. 2011 mai;56(5):568–75.
 48. Borges JB, Okamoto VN, Matos GFJ, Caramez MPR, Arantes PR, Barros F, et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006 août 1;174(3):268–78.
 49. Lapinsky SE, Aubin M, Mehta S, Boiteau P, Slutsky AS. Safety and efficacy of a sustained inflation for alveolar recruitment in adults with respiratory failure. *Intensive Care Med*. 1999 nov;25(11):1297–301.
 50. Medoff BD, Harris RS, Kesselman H, Venegas J, Amato MB, Hess D. Use of recruitment maneuvers and high-positive end-expiratory pressure in a patient with acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med*. 2000 avr;28(4):1210–6.
 51. Brower RG, Morris A, MacIntyre N, Matthay MA, Hayden D, Thompson T, et al. Effects of recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome ventilated with high positive end-expiratory pressure. *Crit. Care Med*. 2003 nov;31(11):2592–7.

-
52. Arnal J-M, Paquet J, Wysocki M, Demory D, Donati S, Granier I, et al. Optimal duration of a sustained inflation recruitment maneuver in ARDS patients. *Intensive Care Medicine* [Internet]. 2011 août 20 [cité 2011 sept 16]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21858522>
 53. Meade MO, Cook DJ, Griffith LE, Hand LE, Lapinsky SE, Stewart TE, et al. A study of the physiologic responses to a lung recruitment maneuver in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Respir Care*. 2008 nov;53(11):1441–9.
 54. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, Stewart TE, Mehta S, Lapinsky SE, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008 déc 1;178(11):1156–63.
 55. Habashi NM. Other approaches to open-lung ventilation: airway pressure release ventilation. *Crit. Care Med*. 2005 mars;33(3 Suppl):S228–40.
 56. Sydow M, Burchardi H, Ephraim E, Zielmann S, Crozier TA. Long-term effects of two different ventilatory modes on oxygenation in acute lung injury. Comparison of airway pressure release ventilation and volume-controlled inverse ratio ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1994 juin;149(6):1550–6.
 57. Kaplan LJ, Bailey H, Formosa V. Airway pressure release ventilation increases cardiac performance in patients with acute lung injury/adult respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2001 août;5(4):221–6.
 58. Schultz TR, Costarino AT JR AT, Durning SM, Napoli LA, Schears G, Godinez RI, et al. Airway pressure release ventilation in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2001 juill;2(3):243–6.
 59. Räsänen J, Cane RD, Downs JB, Hurst JM, Jousela IT, Kirby RR, et al. Airway pressure release ventilation during acute lung injury: a prospective multicenter trial. *Crit. Care Med*. 1991 oct;19(10):1234–41.
 60. Varpula T, Jousela I, Niemi R, Takkunen O, Pettilä V. Combined effects of prone positioning and airway pressure release ventilation on gas exchange in patients with acute lung injury. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003 mai;47(5):516–24.
 61. Varpula T, Valta P, Niemi R, Takkunen O, Hynynen M, Pettilä VV. Airway pressure release ventilation as a primary ventilatory mode in acute respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004 juill;48(6):722–31.
 62. Varpula T, Valta P, Markkola A, Pohjanen K, Halavaara J, Hynynen M, et al. The effects of ventilatory mode on lung aeration assessed with computer tomography: a randomized controlled study. *J Intensive Care Med*. 2009 avr;24(2):122–30.
 63. Esan A, Hess DR, Raoof S, George L, Sessler CN. Severe hypoxemic respiratory failure: part 1--ventilatory strategies. *Chest*. 2010 mai;137(5):1203–16.
 64. Hager DN, Fessler HE, Kaczka DW, Shanholtz CB, Fuld MK, Simon BA, et al. Tidal volume delivery during high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med*. 2007 juin;35(6):1522–9.

-
65. Sedeek KA, Takeuchi M, Suchodolski K, Kacmarek RM. Determinants of tidal volume during high-frequency oscillation. *Crit. Care Med.* 2003 janv;31(1):227–31.
 66. Imai Y, Slutsky AS. High-frequency oscillatory ventilation and ventilator-induced lung injury. *Crit. Care Med.* 2005 mars;33(3 Suppl):S129–34.
 67. Stawicki SP, Goyal M, Sarani B. High-frequency oscillatory ventilation (HFOV) and airway pressure release ventilation (APRV): a practical guide. *J Intensive Care Med.* 2009 août;24(4):215–29.
 68. Salim A, Martin M. High-frequency percussive ventilation. *Crit. Care Med.* 2005 mars;33(3 Suppl):S241–5.
 69. Eastman A, Holland D, Higgins J, Smith B, Delagarza J, Olson C, et al. High-frequency percussive ventilation improves oxygenation in trauma patients with acute respiratory distress syndrome: a retrospective review. *Am. J. Surg.* 2006 août;192(2):191–5.
 70. Gallagher TJ, Boysen PG, Davidson DD, Miller JR, Leven SB. High-frequency percussive ventilation compared with conventional mechanical ventilation. *Crit. Care Med.* 1989 avr;17(4):364–6.
 71. Velmahos GC, Chan LS, Tatevossian R, Cornwell EE 3rd, Dougherty WR, Escudero J, et al. High-frequency percussive ventilation improves oxygenation in patients with ARDS. *Chest.* 1999 août;116(2):440–6.
 72. Hurst JM, Branson RD, Davis K Jr, Barrette RR, Adams KS. Comparison of conventional mechanical ventilation and high-frequency ventilation. A prospective, randomized trial in patients with respiratory failure. *Ann. Surg.* 1990 avr;211(4):486–91.
 73. Forel J-M, Gannier M, Roch A, Papazian L. Effets de la curarisation sur les échanges gazeux lors du syndrome de détresse respiratoire aiguë. *Réanimation.* 2006 févr;15(1):55–60.
 74. Tokics L, Hedenstierna G, Svensson L, Brismar B, Cederlund T, Lundquist H, et al. V/Q distribution and correlation to atelectasis in anesthetized paralyzed humans. *J. Appl. Physiol.* 1996 oct;81(4):1822–33.
 75. Lundquist H, Hedenstierna G, Strandberg A, Tokics L, Brismar B. CT-assessment of dependent lung densities in man during general anaesthesia. *Acta Radiol.* 1995 nov;36(6):626–32.
 76. Gannier M, Roch A, Forel J-M, Thirion X, Arnal J-M, Donati S, et al. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 2004 janv;32(1):113–9.
 77. Forel J-M, Roch A, Marin V, Michelet P, Demory D, Blache J-L, et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 2006 nov;34(11):2749–57.

-
78. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2010 sept 16;363(12):1107–16.
 79. Meduri GU, Headley S, Kohler G, Stentz F, Tolley E, Umberger R, et al. Persistent Elevation of Inflammatory Cytokines Predicts a Poor Outcome in ARDS. *Chest.* 1995 avr 1;107(4):1062–73.
 80. Meduri GU, Annane D, Chrousos GP, Marik PE, Sinclair SE. Activation and regulation of systemic inflammation in ARDS: rationale for prolonged glucocorticoid therapy. *Chest.* 2009 déc;136(6):1631–43.
 81. Annane D, Bellissant E, Bollaert P-E, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA.* 2009 juin 10;301(22):2362–75.
 82. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998 juill 8;280(2):159–65.
 83. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2006 avr 20;354(16):1671–84.
 84. Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest.* 2007 avr;131(4):954–63.
 85. Tang BMP, Craig JC, Eslick GD, Seppelt I, McLean AS. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Med.* 2009 mai;37(5):1594–603.
 86. Peter JV, John P, Graham PL, Moran JL, George IA, Bersten A. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ.* 2008 mai 3;336(7651):1006–9.
 87. Papazian L, Fraisse A, Garbe L, Zandotti C, Thomas P, Saux P, et al. Cytomegalovirus. An unexpected cause of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology.* 1996 févr;84(2):280–7.
 88. Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, Gernez Y, Thirion X, Roch A, et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit. Care Med.* 2007 mars;35(3):755–62.
 89. Rossaint R, Falke KJ, López F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1993 févr 11;328(6):399–405.
 90. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC, Hauser DL, Criner GJ, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. *Crit. Care Med.* 1998 janv;26(1):15–23.

-
91. Michael JR, Barton RG, Saffle JR, Mone M, Markewitz BA, Hillier K, et al. Inhaled nitric oxide versus conventional therapy: effect on oxygenation in ARDS. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998 mai;157(5 Pt 1):1372–80.
 92. Troncy E, Collet JP, Shapiro S, Guimond JG, Blair L, Ducruet T, et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: a pilot randomized controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998 mai;157(5 Pt 1):1483–8.
 93. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, Straube RC, Criner GJ, Davis K Jr, et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004 avr 7;291(13):1603–9.
 94. Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. *Intensive Care Med.* 1999 sept;25(9):911–9.
 95. Adhikari NKJ, Burns KEA, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007 avr 14;334(7597):779.
 96. Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxic respiratory failure in children and adults: a meta-analysis. *Anesth. Analg.* 2003 oct;97(4):989–98.
 97. Reyes A, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Torres A, Ussetti P, Wagner PD. Effect of almitrine on ventilation-perfusion distribution in adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988 mai;137(5):1062–7.
 98. Thorens JB, Jolliet P, Chevrolet JC. Prolonged treatment with almitrine for refractory hypoxemia in adult respiratory distress syndrome. *Chest.* 1994 mai;105(5):1579–80.
 99. Prost JF, Desché P, Jardin F, Margairaz A. Comparison of the effects of intravenous almitrine and positive end-expiratory pressure on pulmonary gas exchange in adult respiratory distress syndrome. *Eur. Respir. J.* 1991 juin;4(6):683–7.
 100. Dembinski R, Max M, Lopez F, Kuhlen R, Süner M, Rossaint R. Effect of inhaled nitric oxide in combination with almitrine on ventilation-perfusion distributions in experimental lung injury. *Intensive Care Med.* 2000 févr;26(2):221–8.
 101. Gallart L, Lu Q, Puybasset L, Umamaheswara Rao GS, Coriat P, Rouby JJ. Intravenous almitrine combined with inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome. The NO Almitrine Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998 déc;158(6):1770–7.
 102. Gillart T, Bazin JE, Cosserant B, Guelon D, Aigouy L, Mansoor O, et al. Combined nitric oxide inhalation, prone positioning and almitrine infusion improve oxygenation in severe ARDS. *Can J Anaesth.* 1998 mai;45(5 Pt 1):402–9.
 103. Wysocki M, Delclaux C, Roupie E, Langeron O, Liu N, Herman B, et al. Additive effect on gas exchange of inhaled nitric oxide and intravenous almitrine bismesylate in the adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1994;20(4):254–9.

-
104. Roch A, Papazian L, Bregeon F, Gainnier M, Michelet P, Thirion X, et al. High or low doses of almitrine bismesylate in ARDS patients responding to inhaled NO and receiving norepinephrine? *Intensive Care Med.* 2001 nov;27(11):1737–43.
 105. Michard F, Wolff MA, Herman B, Wysocki M. Right ventricular response to high-dose almitrine infusion in patients with severe hypoxemia related to acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 2001 janv;29(1):32–6.
 106. Langer M, Mascheroni D, Marcolin R, Gattinoni L. The prone position in ARDS patients. A clinical study. *Chest.* 1988 juill;94(1):103–7.
 107. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 2001 août 23;345(8):568–73.
 108. Pappert D, Rossaint R, Slama K, Grüning T, Falke KJ. Influence of positioning on ventilation-perfusion relationships in severe adult respiratory distress syndrome. *Chest.* 1994 nov;106(5):1511–6.
 109. Albert RK, Hubmayr RD. The prone position eliminates compression of the lungs by the heart. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000 mai;161(5):1660–5.
 110. Lamm WJ, Graham MM, Albert RK. Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994 juill;150(1):184–93.
 111. Chatte G, Sab JM, Dubois JM, Sirodot M, Gaussorgues P, Robert D. Prone position in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997 févr;155(2):473–8.
 112. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, Ayzac L, Girard R, Beuret P, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004 nov 17;292(19):2379–87.
 113. Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginelli F, Mietto C, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009 nov 11;302(18):1977–84.
 114. Alsaghir AH, Martin CM. Effect of prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Crit. Care Med.* 2008 févr;36(2):603–9.
 115. Gattinoni L, Carlesso E, Taccone P, Polli F, Guérin C, Mancebo J. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. *Minerva Anestesiol.* 2010 juin;76(6):448–54.
 116. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Dachraoui F, Ouanes I, Brochard L. An updated study-level meta-analysis of randomised controlled trials on proning in ARDS and acute lung injury. *Crit Care.* 2011;15(1):R6.
 117. Romero CM, Cornejo RA, Gálvez LR, Llanos OP, Tobar EA, Berasaín MA, et al. Extended prone position ventilation in severe acute respiratory distress syndrome: a pilot feasibility study. *J Crit Care.* 2009 mars;24(1):81–8.

-
118. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA*. 1979 nov 16;242(20):2193–6.
 119. Peek GJ, Moore HM, Moore N, Sosnowski AW, Firmin RK. Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure. *Chest*. 1997 sept;112(3):759–64.
 120. Lewandowski K, Rossaint R, Pappert D, Gerlach H, Slama KJ, Weidemann H, et al. High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med*. 1997 août;23(8):819–35.
 121. Beiderlinden M, Eikermann M, Boes T, Breitfeld C, Peters J. Treatment of severe acute respiratory distress syndrome: role of extracorporeal gas exchange. *Intensive Care Med*. 2006 oct;32(10):1627–31.
 122. Kluge S, Müller T, Pfeifer M. [Current approaches to the treatment of severe hypoxic respiratory insufficiency (acute lung injury; acute respiratory distress syndrome)]. *Dtsch. Med. Wochenschr*. 2011 févr;136(5):186–9.
 123. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 oct 17;374(9698):1351–63.
 124. Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, Peris A, Cianchi G, Braschi A, et al. The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. *Intensive Care Med*. 2011 sept;37(9):1447–57.
 125. Cianchi G, Bonizzoli M, Pasquini A, Bonacchi M, Zagli G, Ciapetti M, et al. Ventilatory and ECMO treatment of H1N1-induced severe respiratory failure: results of an Italian referral ECMO center. *BMC Pulm Med*. 2011;11:2.
 126. Bone RC, Maunder R, Slotman G, Silverman H, Hyers TM, Kerstein MD, et al. An early test of survival in patients with the adult respiratory distress syndrome. The PaO₂/FIO₂ ratio and its differential response to conventional therapy. Prostaglandin E1 Study Group. *Chest*. 1989 oct;96(4):849–51.
 127. Kahn JM, Linde-Zwirble WT, Wunsch H, Barnato AE, Iwashyna TJ, Roberts MS, et al. Potential value of regionalized intensive care for mechanically ventilated medical patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008 févr 1;177(3):285–91.
 128. Borges JB, Okamoto VN, Matos GFJ, Caramez MPR, Arantes PR, Barros F, et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006 août 1;174(3):268–78.
 129. Abdelsalam M, Cheifetz IM. Goal-directed therapy for severely hypoxic patients with acute respiratory distress syndrome: permissive hypoxemia. *Respir Care*. 2010 nov;55(11):1483–90.

-
130. Laffey JG, Honan D, Hopkins N, Hyvelin J-M, Boylan JF, McLoughlin P. Hypercapnic acidosis attenuates endotoxin-induced acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004 janv 1;169(1):46–56.
 131. Kavanagh BP, Laffey JG. Hypercapnia: permissive and therapeutic. *Minerva Anesthesiol.* 2006 juin;72(6):567–76.
 132. Laffey JG, Engelberts D, Kavanagh BP. Buffering hypercapnic acidosis worsens acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000 janv;161(1):141–6.
 133. Kuz'kov VV, Kirov MI, Waerhaug K, Mortinsen VN, Kuklin VN, Suborov EV, et al. [Assessment of current methods quantitating extravascular lung water and pulmonary aeration in inhomogeneous lung injury: an experimental study]. *Anesteziol Reanimatol.* 2007 juin;(3):4–9.
 134. Baudendistel L, Shields JB, Kaminski DL. Comparison of double indicator thermodilution measurements of extravascular lung water (EVLW) with radiographic estimation of lung water in trauma patients. *J Trauma.* 1982 déc;22(12):983–8.
 135. Saugel B, Holzapfel K, Stollfuss J, Schuster T, Phillip V, Schultheiss C, et al. Computed tomography to estimate cardiac preload and extravascular lung water. A retrospective analysis in critically ill patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2011;19:31.
 136. Caruthers SD, Paschal CB, Pou NA, Roselli RJ, Harris TR. Regional measurements of pulmonary edema by using magnetic resonance imaging. *J. Appl. Physiol.* 1998 juin;84(6):2143–53.
 137. Schuster DP, Marklin GF, Mintun MA. Regional changes in extravascular lung water detected by positron emission tomography. *J. Appl. Physiol.* 1986 avr;60(4):1170–8.
 138. Shih WJ, Lee JK, Pulmano C. Persistent lung uptake in the redistribution phase of Tl-201 chloride myocardial SPECTs--a sign of severe pulmonary edema: a case report. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 1996 nov;58(5):370–3.
 139. Copetti R, Soldati G, Copetti P. Chest sonography: a useful tool to differentiate acute cardiogenic pulmonary edema from acute respiratory distress syndrome. *Cardiovasc Ultrasound.* 2008;6:16.
 140. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest.* 2008 juill;134(1):117–25.
 141. Lichtenstein D, Goldstein I, Mourgeon E, Cluzel P, Grenier P, Rouby J-J. Comparative diagnostic performances of auscultation, chest radiography, and lung ultrasonography in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 2004 janv;100(1):9–15.
 142. Jambrik Z, Gargani L, Adamicza A, Kaszaki J, Varga A, Forster T, et al. B-lines quantify the lung water content: a lung ultrasound versus lung gravimetry study in acute lung injury. *Ultrasound Med Biol.* 2010 déc;36(12):2004–10.

-
143. Picano E, Frassi F, Agricola E, Gligorova S, Gargani L, Mottola G. Ultrasound lung comets: a clinically useful sign of extravascular lung water. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006 mars;19(3):356–63.
 144. Isakow W, Schuster DP. Extravascular lung water measurements and hemodynamic monitoring in the critically ill: bedside alternatives to the pulmonary artery catheter. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2006 déc;291(6):L1118–31.
 145. Effros RM, Pornsuriyasak P, Porszasz J, Casaburi R. Indicator dilution measurements of extravascular lung water: basic assumptions and observations. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2008 juin;294(6):L1023–31.
 146. Sakka SG, Rühl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K, et al. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med.* 2000 févr;26(2):180–7.
 147. Kirov MY, Kuzkov VV, Kuklin VN, Waerhaug K, Bjertnaes LJ. Extravascular lung water assessed by transpulmonary single thermodilution and postmortem gravimetry in sheep. *Crit Care.* 2004 déc;8(6):R451–8.
 148. Tagami T, Kushimoto S, Yamamoto Y, Atsumi T, Tosa R, Matsuda K, et al. Validation of extravascular lung water measurement by single transpulmonary thermodilution: human autopsy study. *Crit Care.* 2010;14(5):R162.
 149. Maddison B, Wolff C, Findlay G, Radermacher P, Hinds C, Pearse RM. Comparison of three methods of extravascular lung water volume measurement in patients after cardiac surgery. *Crit Care.* 2009;13(4):R107.
 150. Michard F, Zarka V, Alaya S. Better characterization of acute lung injury/ARDS using lung water. *Chest.* 2004 mars;125(3):1166; author reply 1167.
 151. Berkowitz DM, Danai PA, Eaton S, Moss M, Martin GS. Accurate characterization of extravascular lung water in acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 2008 juin;36(6):1803–9.
 152. Fernández-Mondéjar E, Rivera-Fernández R, García-Delgado M, Touma A, Machado J, Chavero J. Small increases in extravascular lung water are accurately detected by transpulmonary thermodilution. *J Trauma.* 2005 déc;59(6):1420–3; discussion 1424.
 153. Fernández-Mondéjar E, Castaño-Pérez J, Rivera-Fernández R, Colmenero-Ruiz M, Manzano F, Pérez-Villares J, et al. Quantification of lung water by transpulmonary thermodilution in normal and edematous lung. *J Crit Care.* 2003 déc;18(4):253–8.
 154. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F. The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006 févr 1;173(3):281–7.
 155. Sakka SG, Klein M, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest.* 2002 déc;122(6):2080–6.

-
156. Chung F-T, Lin H-C, Kuo C-H, Yu C-T, Chou C-L, Lee K-Y, et al. Extravascular lung water correlates multiorgan dysfunction syndrome and mortality in sepsis. *PLoS ONE*. 2010;5(12):e15265.
 157. Craig TR, Duffy MJ, Shyamsundar M, McDowell C, McLaughlin B, Elborn JS, et al. Extravascular lung water indexed to predicted body weight is a novel predictor of intensive care unit mortality in patients with acute lung injury. *Crit. Care Med*. 2010 janv;38(1):114–20.
 158. Vandroux D. Ventilation par oscillations externes hautes fréquences de sujets anesthésiés et curarisés [thèse d'exercice]. Université de Limoges; 1998. 142 p.
 159. Fernandez-Bustamante A, Ibañez V, Alfaro JJ, de Miguel E, Germán MJ, Mayo A, et al. High-frequency jet ventilation in interventional bronchoscopy: factors with predictive value on high-frequency jet ventilation complications. *J Clin Anesth*. 2006 août;18(5):349–56.
 160. Pérez Fontán JJ, Heldt GP, Targett RC, Willis MM, Gregory GA. Dynamics of expiration and gas trapping in rabbits during mechanical ventilation at rapid rates. *Crit. Care Med*. 1986 janv;14(1):39–47.
 161. Pillow JJ, Neil H, Wilkinson MH, Ramsden CA. Effect of I/E ratio on mean alveolar pressure during high-frequency oscillatory ventilation. *J. Appl. Physiol*. 1999 juill;87(1):407–14.
 162. Easley RB, Lancaster CT, Fuld MK, Custer JW, Hager DN, Kaczka DW, et al. Total and regional lung volume changes during high-frequency oscillatory ventilation (HFOV) of the normal lung. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009 janv 1;165(1):54–60.
 163. Pillow JJ. High-frequency oscillatory ventilation: mechanisms of gas exchange and lung mechanics. *Crit. Care Med*. 2005 mars;33(3 Suppl):S135–41.
 164. Wolf U, Scholz A, Terekhov M, Koebrich R, David M, Schreiber LM. Visualization of inert gas wash-out during high-frequency oscillatory ventilation using fluorine-19 MRI. *Magn Reson Med*. 2010 nov;64(5):1478–83.
 165. Chan KPW, Stewart TE, Mehta S. High-frequency oscillatory ventilation for adult patients with ARDS. *Chest*. 2007 juin;131(6):1907–16.
 166. Fort P, Farmer C, Westerman J, Johannigman J, Beninati W, Dolan S, et al. High-frequency oscillatory ventilation for adult respiratory distress syndrome--a pilot study. *Crit. Care Med*. 1997 juin;25(6):937–47.
 167. Mehta S, Granton J, MacDonald RJ, Bowman D, Matte-Martyn A, Bachman T, et al. High-frequency oscillatory ventilation in adults: the Toronto experience. *Chest*. 2004 août;126(2):518–27.
 168. Claridge JA, Hostetter RG, Lowson SM, Young JS. High-frequency oscillatory ventilation can be effective as rescue therapy for refractory acute lung dysfunction. *Am Surg*. 1999 nov;65(11):1092–6.

-
169. Mehta S, Lapinsky SE, Hallett DC, Merker D, Groll RJ, Cooper AB, et al. Prospective trial of high-frequency oscillation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 2001 juill;29(7):1360–9.
 170. Mehta S, MacDonald R, Hallett DC, Lapinsky SE, Aubin M, Stewart TE. Acute oxygenation response to inhaled nitric oxide when combined with high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 2003 févr;31(2):383–9.
 171. David M, Weiler N, Heinrichs W, Neumann M, Joost T, Markstaller K, et al. High-frequency oscillatory ventilation in adult acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2003 oct;29(10):1656–65.
 172. Ferguson ND, Chiche J-D, Kacmarek RM, Hallett DC, Mehta S, Findlay GP, et al. Combining high-frequency oscillatory ventilation and recruitment maneuvers in adults with early acute respiratory distress syndrome: the Treatment with Oscillation and an Open Lung Strategy (TOOLS) Trial pilot study. *Crit. Care Med.* 2005 mars;33(3):479–86.
 173. Pacht J, Roubík K, Waldauf P, Fric M, Zábrodský V. Normocapnic high-frequency oscillatory ventilation affects differently extrapulmonary and pulmonary forms of acute respiratory distress syndrome in adults. *Physiol Res.* 2006;55(1):15–24.
 174. Cartotto R, Walia G, Ellis S, Fowler R. Oscillation after inhalation: high frequency oscillatory ventilation in burn patients with the acute respiratory distress syndrome and co-existing smoke inhalation injury. *J Burn Care Res.* 2009 févr;30(1):119–27.
 175. Derdak S, Mehta S, Stewart TE, Smith T, Rogers M, Buchman TG, et al. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002 sept 15;166(6):801–8.
 176. Bollen CW, van Well GTJ, Sherry T, Beale RJ, Shah S, Findlay G, et al. High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial [ISRCTN24242669]. *Crit Care.* 2005 août;9(4):R430–9.
 177. Demory D, Michelet P, Arnal J-M, Donati S, Forel J-M, Gainnier M, et al. High-frequency oscillatory ventilation following prone positioning prevents a further impairment in oxygenation. *Crit. Care Med.* 2007 janv;35(1):106–11.
 178. Mentzelopoulos SD, Roussos C, Koutsoukou A, Sourlas S, Malachias S, Lachana A, et al. Acute effects of combined high-frequency oscillation and tracheal gas insufflation in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 2007 juin;35(6):1500–8.
 179. Wunsch H, Mapstone J, Takala J. High-Frequency Ventilation Versus Conventional Ventilation for the Treatment of Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Cochrane Analysis. *Anesthesia & Analgesia.* 2005 juin 1;100(6):1765–72.
 180. Sud S, Sud M, Friedrich JO, Meade MO, Ferguson ND, Wunsch H, et al. High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;340:c2327.

-
181. Papazian L, Gainnier M, Marin V, Donati S, Arnal J-M, Demory D, et al. Comparison of prone positioning and high-frequency oscillatory ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 2005 oct;33(10):2162–71.
 182. Demory D, Michelet P, Arnal J-M, Donati S, Forel J-M, Gainnier M, et al. High-frequency oscillatory ventilation following prone positioning prevents a further impairment in oxygenation. *Crit. Care Med.* 2007 janv;35(1):106–11.
 183. Mentzelopoulos SD, Malachias S, Kokkoris S, Roussos C, Zakyntinos SG. Comparison of high-frequency oscillation and tracheal gas insufflation versus standard high-frequency oscillation at two levels of tracheal pressure. *Intensive Care Med.* 2010 mai;36(5):810–6.
 184. Mentzelopoulos SD, Theodoridou M, Malachias S, Sourlas S, Exarchos DN, Chondros D, et al. Scanographic comparison of high frequency oscillation with versus without tracheal gas insufflation in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2011 juin;37(6):990–9.
 185. Ferguson ND, Chiche J-D, Kacmarek RM, Hallett DC, Mehta S, Findlay GP, et al. Combining high-frequency oscillatory ventilation and recruitment maneuvers in adults with early acute respiratory distress syndrome: the Treatment with Oscillation and an Open Lung Strategy (TOOLS) Trial pilot study. *Crit. Care Med.* 2005 mars;33(3):479–86.
 186. Fioretto JR, Batista KA, Carpi MF, Bonatto RC, Moraes MA, Ricchetti SMQ, et al. High-frequency oscillatory ventilation associated with inhaled nitric oxide compared to pressure-controlled assist/control ventilation and inhaled nitric oxide in children: Randomized, non-blinded, crossover study. *Pediatr. Pulmonol.* 2011 août;46(8):809–16.
 187. Varkul MD, Stewart TE, Lapinsky SE, Ferguson ND, Mehta S. Successful use of combined high-frequency oscillatory ventilation, inhaled nitric oxide, and prone positioning in the acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 2001 sept;95(3):797–9.
 188. Papazian L, Gainnier M, Marin V, Donati S, Arnal J-M, Demory D, et al. Comparison of prone positioning and high-frequency oscillatory ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 2005 oct;33(10):2162–71.
 189. Jian M-Y, Koizumi T, Yokoyama T, Tsushima K, Kubo K. Comparison of acid-induced inflammatory responses in the rat lung during high frequency oscillatory and conventional mechanical ventilation. *Inflamm. Res.* 2010 nov;59(11):931–7.
 190. Muellenbach RM, Kredel M, Said HM, Klosterhalfen B, Zollhoefer B, Wunder C, et al. High-frequency oscillatory ventilation reduces lung inflammation: a large-animal 24-h model of respiratory distress. *Intensive Care Med.* 2007 août;33(8):1423–33.
 191. Zeynalov B, Hiroma T, Nakamura T. Effects of heliox as carrier gas on ventilation and oxygenation in an animal model of piston-type HFOV: a crossover experimental study. *Biomed Eng Online.* 2010;9:71.
 192. Brederlau J, Muellenbach R, Kredel M, Kuestermann J, Anetseder M, Greim C, et al. Combination of arteriovenous extracorporeal lung assist and high-frequency oscillatory ventilation in a porcine model of lavage-induced acute lung injury: a randomized controlled trial. *J Trauma.* 2007 févr;62(2):336–46; discussion 345–6.

-
193. Lubnow M, Luchner A, Philipp A, Buchner S, Jeron A, Karagiannidis C, et al. Combination of high frequency oscillatory ventilation and interventional lung assist in severe acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care*. 2010 sept;25(3):436–44.
 194. Goutorbe PP, Asencio YY, Bordes JJ, Moncriol AA, Prunet BB, Meaudre EE. Protective ventilation in ARDS: as soon as possible. An immediate use of HFOV. *Cases J*. 2008;1(1):124.
 195. Fessler HE. Heart-lung interactions: applications in the critically ill. *Eur. Respir. J*. 1997 janv;10(1):226–37.
 196. GUYTON AC. Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol. Rev*. 1955 janv;35(1):123–9.
 197. Magder S. Point:Counterpoint: The classical Guyton view that mean systemic pressure, right atrial pressure, and venous resistance govern venous return is/is not correct. *Journal of Applied Physiology*. 2006 nov 1;101(5):1523–5.
 198. Feihl F, Broccard AF. Interactions between respiration and systemic hemodynamics. Part II: practical implications in critical care. *Intensive Care Med*. 2009 févr;35(2):198–205.
 199. BURTON AC, PATEL DJ. Effect on pulmonary vascular resistance of inflation of the rabbit lungs. *J Appl Physiol*. 1958 mars;12(2):239–46.
 200. Michard F, Chemla D, Richard C, Wysocki M, Pinsky MR, Lecarpentier Y, et al. Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1999 mars;159(3):935–9.
 201. Pinsky MR, Summer WR. Cardiac augmentation by phasic high intrathoracic pressure support in man. *Chest*. 1983 oct;84(4):370–5.
 202. Lenique F, Habis M, Lofaso F, Dubois-Randé JL, Harf A, Brochard L. Ventilatory and hemodynamic effects of continuous positive airway pressure in left heart failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1997 févr;155(2):500–5.
 203. Lemaire F, Teboul JL, Cinotti L, Giotto G, Abrouk F, Steg G, et al. Acute left ventricular dysfunction during unsuccessful weaning from mechanical ventilation. *Anesthesiology*. 1988 août;69(2):171–9.
 204. Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Augarde R, Fellahi JL, Prin S, Page B, et al. Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation: incidence, clinical implications, and prognosis. *Crit. Care Med*. 2001 août;29(8):1551–5.
 205. Richard C, Warszawski J, Anguel N, Deye N, Combes A, Barnoud D, et al. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 nov 26;290(20):2713–20.
 206. Osman D, Monnet X, Castelain V, Anguel N, Warszawski J, Teboul J-L, et al. Incidence and prognostic value of right ventricular failure in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2009 janv;35(1):69–76.

-
207. Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, Joly LM, Thebert D, Laurent I, et al. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998 oct;158(4):1076–81.
 208. Fougères E, Teboul J-L, Richard C, Osman D, Chemla D, Monnet X. Hemodynamic impact of a positive end-expiratory pressure setting in acute respiratory distress syndrome: importance of the volume status. *Crit. Care Med.* 2010 mars;38(3):802–7.
 209. Jardin F, Fellahi JL, Beauchet A, Vieillard-Baron A, Loubières Y, Page B. Improved prognosis of acute respiratory distress syndrome 15 years on. *Intensive Care Med.* 1999 sept;25(9):936–41.
 210. Jardin F, Vieillard-Baron A. Is there a safe plateau pressure in ARDS? The right heart only knows. *Intensive Care Med.* 2007 mars;33(3):444–7.
 211. David M, von Bardeleben RS, Weiler N, Markstaller K, Scholz A, Karmrodt J, et al. Cardiac function and haemodynamics during transition to high-frequency oscillatory ventilation. *Eur J Anaesthesiol.* 2004 déc;21(12):944–52.
 212. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2001 nov 8;345(19):1368–77.
 213. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit. Care Med.* 2008 janv;36(1):296–327.
 214. Groeneveld ABJ, Verheij J. Extravascular lung water to blood volume ratios as measures of permeability in sepsis-induced ALI/ARDS. *Intensive Care Med.* 2006 sept;32(9):1315–21.
 215. Monnet X, Anguel N, Osman D, Hamzaoui O, Richard C, Teboul J-L. Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS. *Intensive Care Med.* 2007 mars;33(3):448–53.
 216. Schuster DP. The case for and against fluid restriction and occlusion pressure reduction in adult respiratory distress syndrome. *New Horiz.* 1993 nov;1(4):478–88.
 217. Eisenberg PR, Hansbrough JR, Anderson D, Schuster DP. A prospective study of lung water measurements during patient management in an intensive care unit. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987 sept;136(3):662–8.
 218. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992 mai;145(5):990–8.
 219. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Sugihara M, French C, Stephens D, et al. Pulmonary artery catheter versus pulse contour analysis: a prospective epidemiological study. *Crit Care.* 2006;10(6):R174.

-
220. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N. Engl. J. Med.* 2006 juin 15;354(24):2564–75.
 221. Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Schoenfeld D, Wiedemann HP, deBoisblanc B, et al. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N. Engl. J. Med.* 2006 mai 25;354(21):2213–24.
 222. Stewart RM, Park PK, Hunt JP, McIntyre RC Jr, McCarthy J, Zarzabal LA, et al. Less is more: improved outcomes in surgical patients with conservative fluid administration and central venous catheter monitoring. *J. Am. Coll. Surg.* 2009 mai;208(5):725–35; discussion 735–7.
 223. Grams ME, Estrella MM, Coresh J, Brower RG, Liu KD. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 mai;6(5):966–73.
 224. deBoisblanc BP, Girod-Espinoza A, Welsh DA, Taylor DE. Hemodynamic monitoring in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin N Am.* 2003 déc;9(4):457–79.
 225. Clermont G, Kong L, Weissfeld LA, Lave JR, Rubenfeld GD, Roberts MS, et al. The Effect of Pulmonary Artery Catheter Use on Costs and Long-Term Outcomes of Acute Lung Injury. *PLoS One.* 2011;6(7):e22512.
 226. Flori HR, Church G, Liu KD, Gildengorin G, Matthay MA. Positive fluid balance is associated with higher mortality and prolonged mechanical ventilation in pediatric patients with acute lung injury. *Crit Care Res Pract.* 2011;2011:854142.
 227. Prin S, Chergui K, Augarde R, Page B, Jardin F, Vieillard-Baron A. Ability and safety of a heated humidifier to control hypercapnic acidosis in severe ARDS. *Intensive Care Med.* 2002 déc;28(12):1756–60.
 228. Maggiore SM, Lellouche F, Pigeot J, Taille S, Deye N, Durrmeyer X, et al. Prevention of endotracheal suctioning-induced alveolar derecruitment in acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003 mai 1;167(9):1215–24.
 229. Jongerden IP, Rovers MM, Grypdonck MH, Bonten MJ. Open and closed endotracheal suction systems in mechanically ventilated intensive care patients: a meta-analysis. *Crit. Care Med.* 2007 janv;35(1):260–70.
 230. Reeve JC. Instillation of normal saline before suctioning reduces the incidence of pneumonia in intubated and ventilated adults. *Aust J Physiother.* 2009;55(2):136.
 231. Niël-Weise BS, Gastmeier P, Kola A, Vonberg RP, Wille JC, van den Broek PJ. An evidence-based recommendation on bed head elevation for mechanically ventilated patients. *Critical Care (London, England).* 2011;15(2):R111.
 232. Vieillard-Baron A, Slama M, Cholley B, Janvier G, Vignon P. Echocardiography in the intensive care unit: from evolution to revolution? *Intensive Care Med.* 2008 févr;34(2):243–9.

-
233. Vignon P, Dugard A, Abraham J, Belcour D, Gondran G, Pepino F, et al. Focused training for goal-oriented hand-held echocardiography performed by noncardiologist residents in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2007 oct;33(10):1795–9.
234. Vignon P, Mücke F, Bellec F, Marin B, Croce J, Brouqui T, et al. Basic critical care echocardiography: validation of a curriculum dedicated to noncardiologist residents. *Crit. Care Med.* 2011 avr;39(4):636–42.
235. Jabot J, Teboul J-L, Richard C, Monnet X. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: importance of the postural change. *Intensive Care Med.* 2009 janv;35(1):85–90.
236. Monnet X, Osman D, Ridel C, Lamia B, Richard C, Teboul J-L. Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit. Care Med.* 2009 mars;37(3):951–6.
237. Geerts BF, Aarts LPHJ, Groeneveld AB, Jansen JRC. Predicting cardiac output responses to passive leg raising by a PEEP-induced increase in central venous pressure, in cardiac surgery patients. *Br J Anaesth.* 2011 août;107(2):150–6.
238. JAMES LORRAIN SMITH, M.A., M.D., LL.D., D.Sc. F.R.C.P.Ed., F.R.S., F.R.S.Ed. *Br Med J.* 1931 mai 2;1(3669):773–6.
239. van Velzen A, De Jaegere A, van der Lee J, van Kaam A. Feasibility of weaning and direct extubation from open lung high-frequency ventilation in preterm infants. *Pediatr Crit Care Med.* 2009 janv;10(1):71–5.
240. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F. The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006 févr 1;173(3):281–7.
241. Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest.* 1997 janv;111(1):209–17.
242. Brierley J, Highe L, Hines S, Dixon G. Reducing VAP by instituting a care bundle using improvement methodology in a UK Paediatric Intensive Care Unit. *European Journal of Pediatrics* [Internet]. 2011 août 11 [cité 2011 sept 18]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21833496>
243. Papazian L, Gannier M, Marin V, Donati S, Arnal J-M, Demory D, et al. Comparison of prone positioning and high-frequency oscillatory ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 2005 oct;33(10):2162–71.
244. Fessler HE, Hager DN, Brower RG. Feasibility of very high-frequency ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 2008 avr;36(4):1043–8.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	p 6
<u>INTRODUCTION</u>	p 16
<u>I. DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES :</u>	p 18
<u>1) Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue (SDRA)</u>	p 18
<u>1.1) Définition / épidémiologie du SDRA</u>	p 18
<u>1.2) Physiopathologie du SDRA</u>	p 19
1.2.1) sur le plan clinique.....	p 19
1.2.2) sur le plan cellulaire.....	p 19
1.2.3) sur le plan moléculaire.....	p 20
1.2.3.1) lésions de l'endothélium vasculaire pulmonaire	p 20
1.2.3.2) lésions de l'épithélium alvéolaire	p 21
1.2.3.3) résolution de l'œdème	p 21
<u>1.3) Stratégies thérapeutiques lors du SDRA</u>	p 24
1.3.1) ventilation mécanique protectrice.....	p 24
1.3.2) Pression Expiratoire Positive.....	p 26
1.3.3) alternatives ventilatoires	p 28
1.3.3.1) recrutement	p 28
1.3.3.2) Airway Pressure Release Ventilation	p 29
1.3.3.3) ventilation à haute fréquence par oscillations (HFOV)p	30
1.3.3.4) ventilation percussive à haute fréquence (HFPV)	p 31
1.3.4) alternatives non ventilatoires	p 32
1.3.4.1) curares.....	p 32
1.3.4.2) corticothérapie	p 34
1.3.4.3) monoxyde d'azote inhalé.....	p 36
1.3.4.4) almitrine.....	p 36
1.3.4.5) décubitus ventral.....	p 36
1.3.4.6) assistance circulatoires (ECMO)	p 39
<u>1.4) Notion de SDRA « réfractaire »</u>	p 40

<u>2) Eau Pulmonaire Extra Vasculaire (EPEV)</u>	p 41
<u>2.1) Définition</u>	p 41
<u>2.2) Méthodes de mesure</u>	p 41
2.2.1) généralités	p 41
2.2.2) thermodilution transpulmonaire	p 42
2.2.3) limites de la thermodilution transpulmonaire	p 47
<u>2.3) Intérêts cliniques</u>	p 48
2.3.1) intérêt diagnostique	p 48
2.3.2) intérêt thérapeutique	p 49
2.3.3) intérêt pronostique	p 49
<u>3) HFO</u>	p 50
<u>3.1) Généralités</u>	p 50
<u>3.2) Mécanismes</u>	p 51
<u>3.3) Etudes dans SDRA</u>	p 53
3.3.1) études observationnelles	p 53
3.3.2) études randomisées contrôlées et méta analyses	p 55
<u>3.4) Intérêt des thérapeutiques adjuvantes</u>	p 56
3.4.1) recrutement	p 56
3.4.2) monoxyde d'azote	p 57
3.4.3) décubitus ventral	p 57
3.4.4) héliox	p 57
3.4.5) rinçage trachéal	p 57
3.4.6) épuration extracorporelle (« Interventional Lung Assist »)	p 58
<u>4) Interactions cœur-poumons lors de la ventilation mécanique</u>	p 58
<u>4.1) Rappels physiologiques</u>	p 58
<u>4.2) Effets de la ventilation en pression positive</u>	p 64
4.2.1) contraintes exercées sur la surface du cœur	p 64
4.2.2) contraintes sur les vaisseaux intrapulmonaires	p 64

4.2.3) interdépendance ventriculaire	p 65
4.2.4) contraintes imposées aux vaisseaux intraabdominaux	p 66
4.2.5) résumé des interaction cœur-poumons	p 66
<u>4.3) Effet de la Pression Expiratoire Positive</u>	p 68
<u>4.4) Ventilation mécanique et cœur pulmonaire aigu (CPA)</u>	p 69
<u>4.5) Interactions hémodynamiques sous HFO</u>	p 70
<u>4.6) Monitoring hémodynamique et restriction hydrique</u>	p 71

II. MISE EN ŒUVRE D'UN PROTOCOLE DE SERVICE SUR LA PRISE EN CHARGE DU SDR EN REANIMATION AU CHR F.GUYON.....p 75

1) Introduction..... p 75

2) Prise en charge initiale p 75

<u>2.1) Ventilation protectrice</u>	p 75
<u>2.2) Pression Expiratoire Positive (PEP)</u>	p 76
<u>2.3) Recrutement alvéolaire</u>	p 77
<u>2.4) Sédation</u>	p 77
<u>2.5) Curarisation</u>	p 78
<u>2.6) Techniques adjuvantes systématiques</u>	p 79
2.6.1) humidificateur chauffant	p 79
2.6.2) système clos d'aspiration.....	p 79
<u>2.7) Gestion hémodynamique</u>	p 80
<u>2.8) Objectifs thérapeutiques</u>	p 80

3) Surveillance p 80

<u>3.1) Monitoring hémodynamique</u>	p 80
3.1.1) échocardiographie transthoracique	p 80
3.1.2) thermodilution transpulmonaire	p 81
<u>3.2) Surveillance biologique</u>	p 81
<u>3.3) Surveillance radiologique</u>	p 81

<u>4) Conduite à tenir en cas de SDRA réfractaire</u>	p 82
4.1) <u>Définition du seuil</u>	p 82
4.2) <u>Alternatives thérapeutiques</u>	p 83
4.3) <u>HFO</u>	p 84
4.3.1) <u>protocole d'utilisation</u>	p 84
4.3.1.1) <u>sélection et préparation des patients</u>	p 84
4.3.1.2) <u>réglages initiaux et adaptation</u>	p 84
4.3.1.3) <u>surveillance</u>	p 85
4.3.2) <u>protocole de sevrage de l'HFO</u>	p 85
4.3.3) <u>méthodes de secours en cas d'échec de l'HFO</u>	p 86
4.3.3.1) <u>critères d'échec de l'HFO</u>	p 86
4.3.3.2) <u>monoxyde d'azote</u>	p 86
4.3.3.3) <u>assistance extracorporelle</u>	p 87
<u>5) Réalisation d'une plaquette distribuée à l'équipe de la réanimation</u>	p 87

III. DONNEES EXPERIMENTALES : ETUDE DES VARIATIONS DE L'EPEV ET DE L'HEMODYNAMIQUE AU BRANCHEMENT DE L'HFO

<u>1) Introduction</u>	p 88
<u>2) Objectifs</u>	p 89
<u>3) Matériels et méthodes</u>	p 89
3.1) <u>Patients</u>	p 89
3.2) <u>Critères d'inclusion</u>	p 90
3.3) <u>Critères d'exclusion</u>	p 91
3.4) <u>Ventilation à haute fréquence par oscillations</u>	p 91
3.4.1) <u>préparation des patients</u>	p 91
3.4.2) <u>réglages initiaux et adaptation</u>	p 92
3.4.3) <u>surveillance</u>	p 92

3.4.4) protocole de sevrage de l'HFO.....	p 93
3.4.5) méthodes de secours en cas d'échec de l'HFO	p 93
3.4.5.1) critères d'échec	p 93
3.4.5.2) pendant les 24 premières heures.....	p 93
3.4.5.3) au delà de 24 heures	p 93
<u>3.5) Gestion hémodynamique</u>	p 94
<u>3.6) Recueil de données</u>	p 94
3.6.1) données démographiques.....	p 94
3.6.2) paramètres respiratoires	p 94
3.6.3) paramètres hémodynamiques	p 95
3.6.3.1) données classiques.....	p 95
3.6.3.2) thermodilution transpulmonaire	p 95
3.6.3.3) échocardiographie transthoracique	p 96
3.6.4) planning de recueil	p 97
<u>3.7) Analyse statistique.....</u>	p 98
<u>4) Résultats préliminaires</u>	p 98
<u>4.1) Caractéristiques des patients lors de l'inclusion.....</u>	p 98
<u>4.2) Taux de succès de l'HFO.....</u>	p 101
<u>4.3) Evaluation respiratoire des patients sous HFO</u>	p 103
4.3.1) évaluation des paramètres respiratoires et gazométriques	p 103
4.3.2) analyse des paramètres des patients répondeurs	p 103
4.3.3) comparaison entre patients répondeurs ou non à H0	p 109
4.3.4) évolution du ratio PaO ₂ /FiO ₂ chez les patients répondeurs	p 109
4.3.5) corrélation du ratio PaO ₂ /FiO ₂ avec l'EPEVi	p 109
4.4) Evaluation hémodynamique des patients sous HFO.....	p 111
<u>5) Discussion</u>	p 115
<u>5.1) Population.....</u>	p 115
<u>5.2) Evolution respiratoire</u>	p 115
5.2.1) taux de succès de l'HFO	p 115
5.2.2) oxygénation et EPEVi.....	p 116
5.2.2.1) population complète	p 116

5.2.2.2) patients répondeurs.....	p 117
5.2.2.3) corrélation PaO ₂ /FiO ₂ et EPEVi.....	p 118
<u>5.3) Variation hémodynamique</u>	p 119
<u>5.4) Mortalité</u>	p 120
<u>5.5) Perspectives de l'HFO</u>	p 121
<u>6) Conclusion</u>	p 122
<u>IV. ANNEXES</u>	p 123
<u>V. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	p 139
<u>VI. TABLES DES MATIERES</u>	p 158

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

« EXTRA VASCULAR LUNG WATER AND HEMODYNAMIC CHANGES FOLLOWING TRANSITION TO HIGH FREQUENCY OSCILLATION VENTILATION (HFOV) IN SEVERE ARDS PATIENTS »

BACKGROUND AND OBJECTIVE: One of the rescue techniques in severe ARDS, high frequency oscillatory ventilation (HFOV), enhances oxygenation but some data suggested hemodynamic impairment. ExtraVascular Lung Water (EVLWi) obtained by transpulmonary thermodilution, has been identified as an independent mortality predictor in ICU and might help to evaluate therapies in ARDS. Our objectives are to determine whether EVLWi is correlated to $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ and how cardiac output is affected.

METHODS: This prospective study (NCT01167621) analyse EVLWi and hemodynamic changes at connection of HFOV. Measurements were made during the first 72 hours following connection to HFOV, using modern hemodynamic monitoring devices: transthoracic echocardiography (TTE) and transpulmonary thermodilution (TPTD).

RESULTS: An intermediate statistical analysis was performed on 15 patients. In nine patients, considered as “responders to HFOV”, significant change in $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio was observed early on (H1) as opposed to a delayed improvement of EVLW (H12). Correlation of both variables was poor during at all times. Cardiac index, indexed stroke volume and both right and left ventricular end-diastolic decreased ; the ratio RVEDS/LVEDS increased at transition to HFOV. All of these changes were significant ($p < 0,05$). Fraction Ejection, Cardiac Function Index, heart rate, systolic, diastolic and mean arterial pressure remained unchanged.

CONCLUSIONS: EVLWi and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ changes are not correlated. HFOV induces immediate increase in oxygenation in responders. Although effects on hemodynamics are not clinically significant, HFOV induced a significant decrease in cardiac output and a relative Acute Cor Pulmonale by reducing LV preload and increasing RV afterload.

Keywords : Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)
Extravascular Lung Water (EVLW)
High frequency oscillatory ventilation (HFOV)
Transpulmonary thermodilution (TPTD)
Transthoracic Echocardiography (TTE)

Lionel URSULET

Titre:

EVALUATION DES VARIATIONS DE L'EAU PULMONAIRE EXTRAVASCULAIRE ET DE L'HEMODYNAMIQUE AU COURS DE LA VENTILATION A HAUTE FREQUENCE PAR OSCILLATIONS DANS LES SDRA SEVERES

164 pages (thèse d'exercice, Limoges; 2011)

Résumé:

CONTEXTE ET OBJECTIFS : La ventilation à haute fréquence par oscillation (HFO), une des techniques alternatives à la ventilation mécanique conventionnelle dans le SDRA sévère, améliore l'oxygénation mais la littérature suggère qu'elle entraînerait une détérioration hémodynamique. L'eau pulmonaire extra-vasculaire (EPEVi) obtenue grâce à la thermodilution transpulmonaire (TDTP) a été identifiée comme facteur prédictif de mortalité et pourrait être un critère de surveillance. Nos objectifs sont de rechercher une éventuelle corrélation entre la diminution de l'EPEVi et l'amélioration de l'oxygénation sous HFO (augmentation du ratio PaO_2/FiO_2) et d'évaluer les répercussions hémodynamiques du branchement de l'HFO.

MATERIELS ET METHODES : Sont inclus dans cette étude prospective (NCT01167621) des patients en SDRA réfractaire et qui sont alors placés sous HFO. Les variations hémodynamiques (par échocardiographie transthoracique (ETT) et TDTP) au branchement et les variations gazométriques et de l'EPEVi pendant les 72 premières heures sont analysées.

RESULTATS : Quinze patients furent inclus dans cette analyse intermédiaire avec neuf patients considérés comme répondeurs à l'HFO. Chez ces répondeurs, on retrouvait une augmentation significative dès H_1 du ratio PaO_2/FiO_2 contrairement à l'EPEVi dont la diminution était retardée à H_{12} . Aucune corrélation ne liait ces deux paramètres durant les 72h de l'étude. Lors du branchement de l'HFO, on observait une diminution significative ($p < 0,05$) de l'index cardiaque, du volume d'éjection systolique indexé, des surfaces télé diastoliques du ventricule droit (STDVD) et du ventricule gauche (STDVG) avec une augmentation significative du ratio STDVD/STDVG. En revanche, les pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne, ainsi que la fonction contractile (fraction d'éjection ventriculaire gauche en ETT et indice de fonction cardiaque en TDTP) étaient inchangées.

CONCLUSION : Chez les répondeurs, l'HFO entraîne une amélioration précoce de l'oxygénation mais les changements d'EPEVi et de PaO_2/FiO_2 ne sont pas corrélés. Bien que les répercussions hémodynamiques soient cliniquement peu marquées, l'HFO induit une baisse significative du débit cardiaque par diminution de la précharge et une augmentation significative du ratio STDVD/STDVG.

Mot-clés :

Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue (SDRA), Eau pulmonaire extravasculaire (EPEV), ventilation à haute fréquence par oscillations (HFO), thermodilution transpulmonaire (TDTP), échocardiographie transthoracique (ETT)

Jury:

M. le Professeur	Pierre BEAULIEU	Président
M. le Professeur	Philippe VIGNON	Juge
Mme. le Professeur	Nathalie NATHAN-DENIZOT	Juge
M. le Docteur	Julien JABOT	Juge et directeur