

**Conséquences hémodynamiques de l'application de la
Ventilation Liquidienne Totale (VLT) dans un modèle
expérimental de syndrome de détresse respiratoire
aigue (SDRA) chez l'agneau nouveau-né**

Rédacteur

JOHANN LEBON

Laboratoire sur les applications cliniques de la ventilation liquidienne
et département de physiologie et biophysique

Mémoire présenté à la faculté de médecine et des sciences de la
santé de l'université de Sherbrooke en vue de l'obtention du grade de
Maîtrise ès Science (M.Sc.) en Physiologie

Hiver 2007



Library and
Archives Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Published Heritage
Branch

Direction du
Patrimoine de l'édition

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence
ISBN: 978-0-494-49528-5
Our file Notre référence
ISBN: 978-0-494-49528-5

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

Table des matières

	Pages
Table des matières	II
Liste des Illustrations	IX
Liste des Tableaux	XI
Liste des Abréviations	XII
Résumé	XV
Présentation de l'équipe INOLIVENT	XVII
• But de l'équipe INOLIVENT • Champ d'activité de l'équipe INOLIVENT • Projet de recherche de l'équipe INOLIVENT • Présentation de l'équipe INOLIVENT	
1.0 Introduction	1
1.1 Physiologie de la circulation sanguine	1
1.1.1 Le Débit Cardiaque	
1.1.2 Le Volume d'Éjection Systolique	
1.1.3 La Fréquence Cardiaque	
1.1.4 La Pression Artérielle moyenne	
1.1.5 La Résistance Vasculaire Artérielle	

1.1.6 La Pression Artérielle Pulmonaire d'Occlusion	
1.1.7 Eau Pulmonaire ExtraVasculaire	
1.1.8 Le Retour Veineux	
1.2 Relation entre la Respiration Spontanée et l'Hémodynamique	14
1.2.1 Effet de l'inspiration sur l'hémodynamique	
1.2.2 Effet de l'expiration sur l'hémodynamique	
1.2.3 Résumé de la relation entre la Respiration Spontanée et l'hémodynamique	
2.0 Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue (SDRA)	17
2.1 Définition du SDRA	17
2.2 Incidence et Mortalité du SDRA	17
2.3 Étiologies du SDRA	18
2.4 Conséquences pulmonaires du SDRA	23
2.5 Conséquences cliniques du SDRA	24
2.6 Traitements du SDRA	24
3.0 La Ventilation Mécanique Conventionnelle (VMC)	26
3.1 L'inspiration en VMC	26

3.2 L'expiration en VMC	27
3.3 Résumé de la respiration en VMC	28
3.4 Les effets bénéfiques de la VMC	28
3.5 Les Conséquences pulmonaires de la VMC	29
4.0 Ventilation Liquidienne (VL)	32
4.1 Définition	32
4.2 Les PerFluoroCarbones (PFC)	32
4.2.1 Les Caractéristiques physico-chimiques des PFC	
4.2.2 Les Caractéristiques pharmacocinétique du PFC	
4.2.3 Les effets biologiques des PFC	
4.3 Les Types de Ventilations Liquidiennes	39
4.3.1 Ventilation Liquidienne Partielle (VLP)	
4.3.2 Ventilation Liquidienne Totale (VLT)	
4.3.3 Comparaison entre VLP et VLT	
5.0 Conséquences hémodynamiques selon le type de ventilateur	48
5.1 Les effets de la Ventilation Mécanique Conventionnel sur l'hémodynamique	48

5.2 Les effets de la Ventilation Liquidienne sur l'hémodynamique	55
5.2.1 La Pression Artérielle moyenne	
5.2.2 Le Débit Cardiaque	
5.2.3 La Résistance Vasculaire systémique	
5.2.4 La Fréquence Cardiaque	
5.2.5 Le Volume d'Éjection Systolique	
5.2.6 La circulation Pulmonaire	
 6.0 Résumé de la Problématique et Objectif Spécifique de l'étude	 60
 2.0 Matériel et méthode	 62
 1.0 Matériel	 62
1.1 Animaux	62
1.2 Modèle expérimental de SDRA	62
1.3 Procédures chirurgicales	63
1.4 Matériel de ventilation et Appareils de mesure	67
1.4.1 Le Ventilateur Mécanique Conventionnelle	
1.4.2 Le Ventilateur Liquidien Totale: Les Équipements du ventilateur	
1.4.3 Le Ventilateur Liquidien Totale: Le Fonctionnement du ventilateur	
1.4.4 Méthode de mesure de l'hémodynamique: Thermodilution	

1.4.5 La sonde de Swan Ganz et le VoLEF	
1.4.6 Mesure des gaz du sang	
1.4.7 Autres matériels	
2.0 Protocole Expérimental	86
2.1 Matériel de lavage	86
2.2 Méthode de lavage	86
I. Procédure avant Lavage	
II. Blessures pulmonaires	
III. Randomisation	
2.3 Les Trois groupes de ventilation	89
I. La Ventilation Liquidienne Totale avec du PerFluoroOctylBromide et la Ventilation Liquidienne Totale avec du PerFluoroDécalin	
II. La Ventilation Mécanique Conventionnelle	
2.4 Recueil de données	90
2.5 Objectif ventilatoires et hémodynamiques	90
2.6 Euthanasie	93
3.0 Analyses statistiques	94

3.0 Résultats	96
I Agression pulmonaire	96
1 Échanges gazeux	
2 Profil Cardiovasculaire	
II Comparaison entre les deux modes de ventilation étudiés (VLT et VMC)	101
1 Support Respiratoire	
2 Échanges Gazeux	
3 Profil Cardiovasculaire	
4 Profil Morphologique	
4.0 Discussion	112
I Validation du modèle expérimental	112
II Validation de la technique de thermodilution Pulmonaire et Transpulmonaire	113
III La Ventilation Liquidienne Totale assure des échanges gazeux adéquats	115
IV La Ventilation Liquidienne Totale permet de diminuer le support respiratoire	116
V La Ventilation Liquidienne Totale n'influence pas le profil Cardiovasculaire dans ce modèle ovin de SDRA	118

VI La Ventilation Liquidienne Totale ne présente pas de différence	121
de par l'utilisation du PFOB ou du PFDEC	
5.0 Conclusions	123
Remerciements	127
Liste des Références	129

Liste des Illustrations

Figures	Page
Figure 1 La Circulation sanguine artérielle et veineuse	3
Figure 2 Alvéole Sain versus un alvéole 'blessé' lors d'un SDRA	21
Figure 3 Structure du PerFluoroCarbone	34
Figure 4 Descriptions et différences entre la VLT et la VLP	41
Figure 5 Méthodes et mécanismes par lesquels la VL améliore les échanges gazeux et la fonction pulmonaire	46
Figure 6 Localisation des Barorécepteurs aortiques et carotidiens	51
Figure 7 Visualisation du Ventilateur Liquidien utilisé dans le projet	70
Figure 8 Diagramme Fonctionnel du Ventilateur Liquidien Total	75

Figure 9

La technique de Thermodilution Transpulmonaire et Pulmonaire
(PiCCO et VoLEF)

79

Liste des Tableaux

Tableaux	Page
Tableau 1	
Étiologies complètes des deux types d'agressions	19
Tableau 2	
Les caractéristiques des différents PFC	36
Tableau 3	
Récapitulatif des résultats des échanges gazeux avant et après l'agression Pulmonaire à l'acide	97
Tableau 4	
Récapitulatif des résultats du profil cardiovasculaire avant et après l'agression pulmonaire à l'acide	100
Tableau 5	
Résultats comparatifs du support respiratoire entre la VLT et la VMC	102
Tableau 6	
Résultats comparatifs des échanges gazeux entre la VLT et la VMC	103
Tableau 7	
Résultats comparatifs du profil cardiovasculaire entre la VLT et la VMC	105

Liste des Abréviations

Note: Dans la liste des abréviations ci-dessous, le nom est d'abord donné en français quand cela est possible sinon il est donné en anglais (*en italique*) dans le but de montrer la provenance de l'abréviation .

ALI	Agression Pulmonaire Aigue / <i>Acute Lung Injury</i>
AP	Artère Pulmonaire
Batt/min	Battement par minute
CO ₂	Gaz carbonique
COa/DC	Débit cardiaque artérielle / <i>Cardiac Output</i>
COpa	Débit Cardiaque pulmonaire / <i>Pulmonary Cardiac Output</i>
CRF	Capacité Résiduelle Fonctionnelle
DCIa	Débit Cardiaque Indexé artériel
dPmx	Index de Contractilité du Ventricule Gauche
DS	Débit Systolique
ECMO	<i>Extra Corporal Membrane Oxygenation</i>
EPEVI	Eau Pulmonaire Extra Vasculaire Indexée
FC	Fréquence Cardiaque
FiO ₂	Fraction d'Oxygène Inspirée
FR	Fréquence Respiratoire
HCl	Acide chlorhydrique
H ₂ O	Eau
INOLIVENT	<i>INOvative Liquid VENTilator</i>

O ₂	Oxygène
OD	Oreillette Droite
PaCO ₂	Pression partielle artérielle en gaz carbonique
Palv	Pression alvéolaire
PAm	Pression Artérielle moyenne
PaO ₂	Pression partielle artérielle de l'Oxygène
PAPm	Pression Artérielle Pulmonaire moyenne
PAPO/PCPB	Pression Artérielle Pulmonaire d'Occlusion <i>ou</i> Pression Capillaire Pulmonaire Bloquée
PEEP	Pression Positive de Fin d'Expiration / <i>Positive End Expiratory Pressure</i>
PEIP	Pression Positive de Fin d'Inspiration / <i>Positive End Inspiration Pressure</i>
PFC	PerFluoroCarbone
PFDEC	PerFluoroDécalin
PFOB	PerFluoroOcytlBromide
PMA	Pression Moyenne des voies Aérienne
Ppl	Pression pleurale
PVC	Pression Veineuse Centrale
(R)	Résistances
RS	Respiration Spontanée
RVPI	Résistances Vasculaires Pulmonaire Indexées
RVSI	Résistances Vasculaires Systémiques Indexées

SaO ₂	Saturation artérielle en oxygène
SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue
VALI	<i>Ventilation - Associated Lung Injury</i>
VA/Q	Rapport Ventilation/Perfusion
VCRP	<i>Volume Controled Regulated Pressure</i>
VD	Ventricule Droit
VE	Volume d'Éjection
VEI	Volume d'Éjection Indexé
VG	Ventricule Gauche
VHF	Ventilation à Haute Fréquence
VHFO	Ventilation à Haute Fréquence par Oscillation
VILI	<i>Ventilation – Induced Lung Injury</i>
VL	Ventilation Liquidienne
VLP	Ventilation Liquidienne Partielle
VLТ	Ventilation Liquidienne Totale
VMC	Ventilation Mécanique Conventionnelle
VPP	Ventilation à Pression Positive
VS	Ventilation Spontanée
VSITI	Volume Sanguin Intra Thoracique Indexé
Vt	Volume courant
VTITI	Volume Thermique Intra Thoracique Indexé
[HCO ₃] ⁻ _a	Concentration artérielle en Bicarbonate

Résumé

Conséquences hémodynamiques de l'application de la Ventilation Liquidienne Totale (VLT) dans un modèle expérimental de syndrome de détresse respiratoire aigue (SDRA) chez l'agneau nouveau-né

Malgré les progrès significatifs de ces dernières années dans le traitement du SDRA (essentiellement supportif et basé sur la prise en charge respiratoire et hémodynamique), la mortalité et la morbidité, reste inacceptablement élevée. De plus, il a été démontré expérimentalement que la Ventilation Mécanique Conventionnelle (VMC) peut par elle-même être la cause d'une agression pulmonaire appelée Ventilator-Induced lung Injury (VILI), et aggraver le pronostic vital et fonctionnel des agressions pulmonaires aigue. La recherche de méthodes alternatives d'un support respiratoire pour les patients avec les SDRA les plus sévères qui permettraient d'assurer des échanges gazeux adéquats tout en prévenant ou en diminuant le VILI reste donc une priorité. Parmi les différentes solutions proposées, la VLT qui utilise les PerFluoroCarbones (PFC) comme vecteur des échanges gazeux offre de nombreux avantages par rapport à la VMC. Cependant, les effets hémodynamiques de la VLT restent controversés et n'ont été que très peu étudiés. L'objectif principal et première de cette étude est donc d'évaluer dans un essai expérimental randomisé et contrôlé les conséquences hémodynamiques de la VLT avec deux types de PFC, le PerFluoroOctylBromide (PFOB) et le PerFluoroDécalin (PFDEC), dans un modèle expérimental ovin de SDRA. Pour cela, 17 agneaux nouveaux nés, paralysés et anesthésiés ont été placés en VMC. Ils ont été ensuite instrumentés pour permettre le recueil des données des échanges gazeux et des différents paramètres hémodynamiques par la méthode de thermodilution pulmonaire et transpulmonaire. Pour cette étude un modèle expérimental de SDRA basé sur le lavage des poumons avec du HCl pour créer une blessure alvéolaire significative a été utilisé. Après le lavage les agneaux ont été randomisés en 3 groupes: le groupe VMC (n = 6) qui reste ventilé en VMC, le groupe ventilé en VLT avec du PFDEC (n = 6) et le groupe ventilé en VLT avec du PFOB (n = 5). Les paramètres hémodynamiques, les échanges gazeux artériels, l'équilibre acido-basique et le rapport Lactates/Pyruvates artériel (L/P) ont été comparés dans les trois groupes avant et après le lavage puis toutes les 30 minutes pour une période de 240 minutes. A la fin de l'expérience, les agneaux étaient euthanasiés, la présence ou non d'un perfluorothorax vérifiée, les poumons prélevés pour la mesure du rapport poids humide/poids sec. Les résultats de cette étude démontrent que la VLT permet, dans ce modèle: 1) d'assurer des échanges gazeux adéquats et comparables à ceux obtenus par la technique de VMC, 2) de réaliser ces échanges gazeux avec des réglages paramétriques qui pourrait conduire à la diminution du VILI, 3) la VLT ne s'accompagne pas d'effets hémodynamiques délétères significativement plus

marqués malgré des pressions intra-thoraciques plus élevées, 4) de plus les résultats obtenus dans cette étude démontrent que malgré des différences physico-chimiques marquées entre les deux PFC, le PFDEC permet en comparaison avec le PFOB d'assurer des échanges gazeux adéquats sans augmenter les effets hémodynamiques délétères. Ainsi, les résultats de cette étude ne font qu'enrichir l'idée que la VLT est une méthode de support respiratoire alternative d'avenir dans la prise en charge des SDRA.

Présentation de l'Équipe INOLIVENT et du Laboratoire de Recherche

L'acronyme INOLIVENT signifie **INNOVATIVE LIQUID VENTILATOR**. C'est un projet de développement d'un ventilateur liquidien qui associe les départements de Pédiatrie, de Physiologie et de Biophysique (FMSS) et le département de Génie Mécanique (Faculté de Génie) de l'Université de Sherbrooke.

- **Le But de l'équipe INOLIVENT**

Le programme de recherche du laboratoire concerne le développement des applications médicales de la ventilation liquidienne en clinique expérimentale. Le modèle expérimental utilisé est l'agneau nouveau né.

- **Champs d'activité de l'équipe INOLIVENT**

Les champs d'activités vont du domaine médical, c'est à dire de l'étude expérimentale de l'efficacité et des conséquences de la ventilation liquidienne, au domaine biomédical, c'est à dire la mise au point d'un nouveau respirateur dédié à la Ventilation Liquidienne Totale (VLT), (projet INOLIVENT).

- **Projets de recherche de l'équipe**

Actuellement, il y a deux projets de recherche en cours au laboratoire; soit : mon projet de maîtrise et un projet de doctorat. Mon projet de maîtrise a pour but d'étudier les conséquences hémodynamiques de la Ventilation Liquidienne Totale (VLT) dans un modèle expérimental de syndrome de détresse respiratoire aigue (SDRA) chez l'agneau nouveau-né.

D'autre part, une étude comparant l'efficacité et les conséquences hémodynamiques entre la VLT utilisant du PFOB et la ventilation mécanique conventionnelle sur des agneaux nouveaux-nés à poumons sains est finalisée et

a fait l'objet d'une publication préliminaire (*Hemodynamic Monitoring Using Transpulmonary Thermodilution During Liquid Ventilation (TLV)*, H.Walti, R. Robert, J. Lebon, O. Lesur, JP Praud et P. Micheau; *ASAIO Journal* 52(4) : 493, July/August 2006).

- **Présentation de l'équipe**

Le responsable du domaine médical est le **Pr Hervé Walti** MD. Département de Pédiatrie et de Physiologie et Biophysique (FMSSUS), et celui du domaine biomédical est le **Pr Philippe Michaud** PhD. Département de Génie mécanique (Faculté de Génie US).

Les autres membres sont **Pr Olivier Lesur** MD, MsC, PhD. Département de Médecine, de Physiologie et Biophysique et du Service de Pneumologie (FMSS) qui est un intensiviste réanimateur, **Pr Jean-Paul Praud** MD, PhD Départements de pédiatrie et physiologie et Biophysique (FMSS) et **Raymond Robert** qui est étudiant au doctorat en génie mécanique.

1.Introduction

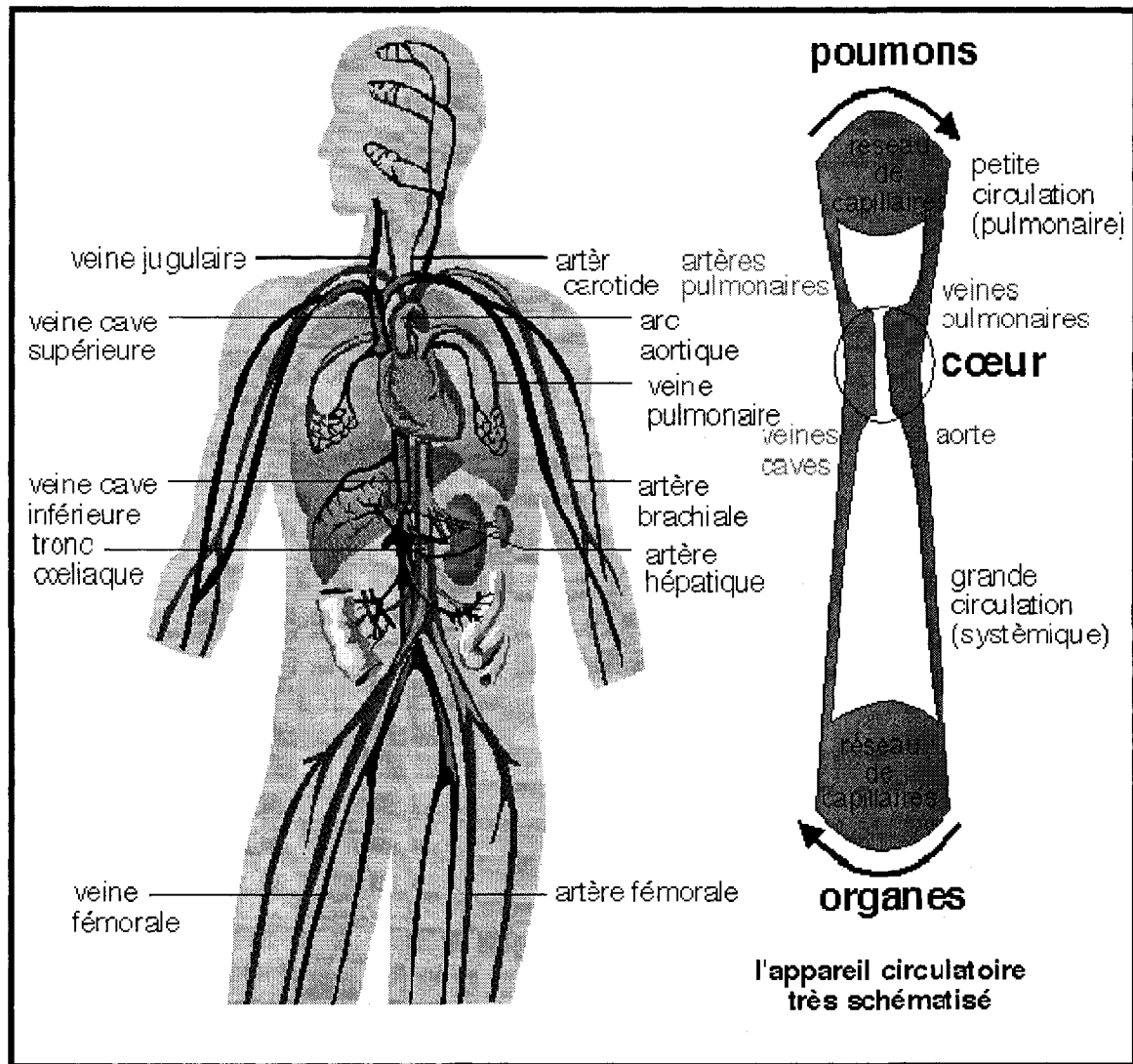
1.1 Physiologie de la circulation sanguine

Les vaisseaux sanguins forment un système de conduits fermés qui transportent le sang du cœur aux extrémités du corps, c'est-à-dire qu'ils acheminent le sang jusqu'aux tissus de l'organisme et le retourne par la suite de nouveau au cœur tout en traversant les poumons. Ce système de conduits permet ainsi la circulation sanguine. **(Figure 1)**

Ce système de conduit commence ainsi au niveau du cœur qui constitue l'organe moteur du système cardiovasculaire et qui permet, de part ses propriétés et caractéristiques exceptionnelles, une circulation constante du sang dans tout le corps. Cette circulation commence au niveau du cœur qui rejette le sang, par contraction, au niveau des grosses artères qui émergent du cœur. Le sang sortant de ces grosses artères, circule dans des vaisseaux dont la taille diminue de plus en plus et qui se ramifient vers les diverses régions de l'organisme.

Cette circulation du sang est possible à cause de plusieurs facteurs tels : le mouvement antérograde du cœur, la compression des veines par les muscles squelettiques, la résistance au débit...etc . Dans la partie qui suit, seront détaillés les principes généraux qui s'appliquent à toutes les parties de la circulation sanguine et à la pression et au débit dans la circulation systémique et pulmonaire.

Figure 1: La Circulation Sanguine Artérielle et Veineuse. L'appareil de la circulation sanguine et veineuse est un ensemble qui comprend une pompe soit le coeur et un ensemble de conduits soit les vaisseaux (artères, artérioles, capillaires, veines et veinules), qui véhiculent le sang à travers tout l'organisme.
(Tiré du site internet www.paramed-prepa.com)



1.1.1 Le Débit Cardiaque

Le Débit Cardiaque (DC), exprimé en L/min, est le volume de sang qui est éjecté du ventricule gauche ou du ventricule droit dans l'aorte ou dans le tronc pulmonaire respectivement, à chaque minute. Elle est d'environ 5,50 L/min au repos chez l'adulte. Le débit cardiaque est déterminé par le volume de sang qui est éjecté par les ventricules à chaque battement cardiaque soit le Débit Systolique (DS) ou le Volume d'Éjection Systolique (VE), le nombre de battements cardiaque par minute soit la Fréquence Cardiaque (FC), la Résistance (R) au niveau des vaisseaux sanguins et la Pression Artérielle moyenne (PAm).

Le débit cardiaque varie selon la demande en oxygène de l'organisme. Les deux principales méthodes pour mesurer le débit cardiaque sont la **méthode de Fick direct** et la **méthode de dilution d'un indicateur**.

1.1.2 Le volume d'éjection systolique

Le volume d'éjection systolique (VE) chez l'homme correspond au volume de sang (environ 70 ml au repos chez l'adulte) que le ventricule droit ou gauche éjecte lors de chaque contraction cardiaque (systole). Ce volume est calculé en soustrayant le volume de fin de diastole (volume venant des

oreillettes) ou volume télédiastolique (VTD) soit environ 130 ml au repos, au volume qui reste dans les ventricules après la contraction cardiaque (volume de fin de systole) ou volume télésystolique (VTS) qui est d'environ 60 ml au repos.

Il est à noter que trois (3) importants facteurs règlent le débit systolique pour assurer que des volumes de sang égaux soient éjectés de chaque ventricule.

Ces trois facteurs sont:

- La **Pré charge** est la conséquence de l'étirement des fibres musculaires des ventricules du cœur avant sa contraction soit durant la diastole. Elle résulte du volume de sang qui remplit les ventricules à la fin de la diastole ou volume télédiastolique. Selon la Loi de **Frank-Starling**, plus les fibres cardiaques sont étirées avant la contraction alors plus la force de contraction sera grande.
- La **Contractilité** qui est la puissance (amplitudes) de la contraction des fibres musculaires ventriculaires (myocytes cardiaque), c'est-à-dire la force des contractions du cœur qui propulsent le sang des ventricules aux artères.

- La **Post charge** est la pression qui doit être surmontée par la contraction des ventricules pour que l'éjection du sang puisse avoir lieu au niveau des artères. C'est la charge que le muscle doit déplacer pour que le sang puisse aller du ventricule aux artères.

1.1.3 La Fréquence Cardiaque

La Fréquence Cardiaque (FC) qui est le nombre de battements cardiaque par minute (batt./min) est contrôlée par le système nerveux autonome. Ce dernier envoie des influx nerveux pour agir sur la fréquence pour l'augmenter (système nerveux sympathique) ou la diminuer (système nerveux parasympathique). La fréquence peut aussi être modifiée par des hormones, des ions et des médicaments; c'est-à-dire une régulation chimique de la fréquence cardiaque.

1.1.4 La Pression Artérielle moyenne

La Pression Artérielle moyenne (PAm) correspond à la pression exercée par le sang sur les parois d'un vaisseau sanguin systémique. Elle est la conséquence de la contraction des ventricules gauche ou droite du cœur. Elle correspond à la différence entre la pression moyenne de l'extrémité artérielle et la pression de l'extrémité veineuse. Cette pression varie en fonction des cycles

cardiaques, c'est-à-dire que la pression diminue lors de la diastole auriculaire pour ensuite augmenter lors de la systole ventriculaire.

La pression sanguine dépend également du volume sanguin total qui se trouve dans le système cardiovasculaire. Ainsi une variation de ce volume fait augmenter ou diminuer la pression sanguine dans les artères.

La pression est la plus élevée juste après son expulsion dans l'aorte et elle diminue progressivement par la suite dans la circulation systémique pour atteindre en fin de compte l'oreillette droite avec une pression de 0 mmHg. Cette forte pression dans les gros vaisseaux résulte de leur faible résistance et de leur 'proximité' du ventricule gauche tandis que la faible pression dans les veines et les petites artérioles résulte de leur très forte résistance et de leur éloignement du cœur et de la perte de charge dans les conduits (vaisseaux).

1.1.5 La Résistance Vasculaire Artérielle

La Résistance Vasculaire Artérielle correspond à la force de friction du sang contre les parois des vaisseaux sanguins. C'est l'opposition au débit sanguin exercée principalement par la friction qui dépend de la viscosité du sang, de la longueur et surtout du rayon des vaisseaux.

Ces différents facteurs permettent ainsi d'avoir l'équation suivante soit l'équation de **Poiseuille-Hagen** :

$$R = (8 \times \eta \times L) / (\pi \times r^4)$$

Avec **R** : la résistance vasculaire

η : la viscosité du sang

L : la longueur du vaisseau

π : pi

r : rayon du vaisseau

1.1.6 La Pression Artérielle Pulmonaire d'Occlusion (PAPO)

La Pression Artérielle Pulmonaire d'Occlusion (PAPO) est aussi connu comme la Pression Capillaire Pulmonaire Bloquée (PCPB). La PAPO est la pression enregistrée à l'extrémité distale du cathéter de Swan Ganz (expliqué plus bas) lorsque le ballonnet est gonflé et que l'occlusion du segment artériel pulmonaire permet d'obtenir une colonne de sang immobile entre l'extrémité de la sonde et l'oreillette gauche. Cette pression est intermédiaire entre la pression capillaire pulmonaire et la pression auriculaire gauche qui, dans les conditions normales, sont très proches l'une de l'autre.

La mesure de la PAPO est couramment utilisée pour distinguer l'œdème pulmonaire lésionnel où la PAPO est normale ou basse, de l'œdème hémodynamique où la PAPO est élevée.

1.1.7 Eau Pulmonaire ExtraVasculaire (EPEV)

L'Eau Pulmonaire ExtraVasculaire (EPEV) représente la quantité de liquide (eau) situé dans le tissu pulmonaire ou plus simplement dans les poumons. L'EPEV permet d'amener aux cliniciens les concepts de perméabilité pulmonaire et de fuites de liquide à l'intérieur des espaces pulmonaire. Ces notions sont importantes au chevet d'un patient malade.

1.1.8 Le Retour Veineux

Le Retour Veineux est le volume de sang qui retourne au cœur par les veines systémiques. Il dépend du gradient de pression qui est défini comme la différence entre la pression au niveau des veines systémiques et la pression de l'oreillette droite. Ainsi le retour veineux est la conséquence d'une part d'une pression veineuse supérieure à la pression au niveau de l'oreillette droite (**Concept de Guyton**) et d'autre part du fait que la résistance est très faible au niveau des veines.

Il existe deux mécanismes qui influencent le retour veineux: la ***pompe musculaire*** et la ***pompe respiratoire***.

La ***Pompe Musculaire*** favorise le retour veineux vers l'oreillette droite grâce aux muscles squelettiques qui se contractent et se relâchent autour des veines qui les entourent. Ainsi lors de la contraction des muscles squelettiques, l'augmentation de la pression dans les veines favorise l'ouverture des valvules veineuses et le passage du sang en direction du cœur droit. Au contraire, lors du relâchement des muscles squelettiques (myocytes), les valvules se ferment afin d'empêcher le sang de refluer loin du cœur et de diminuer par le fait même le retour veineux au cœur. De plus, les pulsations des artères du voisinage des veines compriment aussi les veines favorisant ainsi le retour veineux.

La ***Pompe Respiratoire*** influence le retour veineux à l'oreillette droite en raison des variations cycliques de la pression intra thoracique et intra abdominale au cours du cycle respiratoire.

Ainsi au cours de l'inspiration, il y a une diminution de la pression intra pleurale et donc de la pression intra thoracique, c'est-à-dire la création d'une pression négative qui entraîne une diminution de la pression au niveau des grosses veines centrales et par conséquent au niveau de l'oreillette droite, ce qui entraîne une augmentation du retour veineux au niveau du cœur droit. De plus avec la baisse du diaphragme durant l'inspiration, il y a une augmentation

de la pression intra abdominale qui chasse le sang vers le cœur et contribue par le fait même, à l'augmentation du retour veineux.

Par contre, au cours de l'expiration, la pression intra thoracique est plus élevée ce qui augmente la Pression Veineuse Centrale (PVC) et ce dernière augmente à son tour la pression au niveau de l'oreillette droite et entraîne une baisse du retour veineux au cœur droit.

De plus, la pulsation cardiaque a aussi un effet sur le retour veineux et cela avec la variation de la pression auriculaire résultant de l'éjection ventriculaire et du remplissage ventriculaire.

1.1.9 La Circulation Pulmonaire

La circulation pulmonaire aussi connu comme la petite circulation correspond à la circulation du sang de l'oreillette droite vers le ventricule droit et, qui à son tour l'envoie via les vaisseaux pulmonaires aux poumons. Cette circulation prend fin quand le sang retourne au ventricule gauche après être passé par l'oreillette gauche.

Dans cette circulation, le débit cardiaque, soit le volume de sang qui émane du ventricule droit par minute, est naturellement équivalent au débit cardiaque du ventricule gauche soit environ 5,50 L/min et cela lors que la

personne est au repos.

De plus, le système vasculaire pulmonaire est un système à basse pression soit une pression de l'ordre de 24/9 mmHg et une pression moyenne de 15 mmHg. Cette pression, même si elle est basse, est toutefois supérieure à celle au niveau de l'oreillette gauche (environ 8 mmHg) ce qui permet le retour du sang des poumons vers le cœur gauche. Ce retour au cœur gauche est aussi facilité par le mouvement de la cage thoracique (pompe respiratoire) lors de la respiration spontanée comme cela a été vu plus haut.

En fin, la circulation pulmonaire est sous l'influence de la Respiration Spontanée (RS) soit de la pompe thoracique comme cela a été mentionné plus haut (**1.1.8**) et de tout autres facteurs qui peuvent influencer la respiration tels l'obstruction d'une bronche, l'accumulation du gaz carbonique ou l'hypoxie, la variation de la pression dans l'artère pulmonaire ou même l'exercice physique.

1.2 Relation entre la Respiration Spontanée et l'Hémodynamique

La Respiration Spontanée (RS), de part ses mouvements d'inspiration et d'expiration, influence la circulation sanguine et ainsi la physiologie hémodynamique.

1.2.1 Effet de l'inspiration sur l'hémodynamique

L'augmentation du retour veineux crée une augmentation de la précharge du Ventricule Droite (VD) (et/ou du volume télédiastolique du VD). Avec cette augmentation de la précharge du VD, il y a une augmentation de la force de contraction du cœur (**Loi de Starling**) et ainsi une augmentation du volume d'éjection du ventricule droit vers les artères pulmonaires.

Par contre, au niveau du cœur gauche, l'inspiration s'accompagne d'une diminution du volume de sang éjecté au niveau de l'aorte (**44, 45**). Cette chute du volume d'éjection est liée à la profondeur de l'inspiration, c'est-à-dire à la diminution de la pression pleurale. Cette baisse de la Pression pleurale (Ppl) engendre une augmentation de la pression aortique (augmentation de la postcharge du VG) qui crée ainsi une diminution du volume de sang éjecté du cœur gauche (**46, 47**).

De plus, l'augmentation de retour veineux au cœur droit cause un plus grand remplissage du ventricule droit qui comprime ainsi le cœur gauche qui se remplit moins bien avec le retour du sang de l'artère pulmonaire. Cette diminution du remplissage résulte de l'action dynamique de cœur droit sur le cœur gauche car les deux ventricules ne sont séparés que par une même paroi soit le septum inter ventriculaire ce qui cause ainsi une diminution du volume d'éjection au niveau du ventricule gauche.

Ainsi lors de l'inspiration, il y a une augmentation du retour veineux et une augmentation de volume d'éjection au niveau du cœur droit tandis qu'au niveau du cœur gauche, il y a une diminution du volume d'éjection causé par un plus faible remplissage du ventricule gauche (48).

1.2.2 Effet de l'expiration sur l'hémodynamique

Pendant l'expiration, il y a une augmentation de la pression intra thoracique et cette augmentation de la pression intra thoracique crée ainsi à son tour une augmentation de la pression au niveau de l'oreillette droite et cela entraîne une baisse du retour veineux au cœur droite en comparaison avec l'inspiration.

De plus, la remontée du diaphragme comprime les organes de la cage thoracique qui fait que le sang des vaisseaux intra thoracique a plus de difficulté à retourner au cœur droit.

1.2.3 Résumé de la relation entre la respiration spontanée et l'hémodynamique

La respiration spontanée en variant la pression intra pleurale et par le fait même la pression intra thoracique lors de l'inspiration et de l'expiration, altère en premier la fonction du ventricule droite et sa postcharge (volume d'éjection du ventricule droit). Ensuite, elle influence la performance du ventricule gauche en influençant le retour du sang pulmonaire à l'oreillette gauche et en agissant sur la post charge du cœur gauche (pression dans l'aorte). Cette influence résulte aussi de la pression du ventricule droit en raison de l'interdépendance des ventricules.

2. Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue

2.1 Définition

Le Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue est un terme introduit par Ashbaugh et *al.* en 1967 **(14)**. Elle est la forme la plus grave d'une Atteinte Pulmonaire Aigue (ALI en anglais). C'est une association de symptômes et de signes qui fut caractérisée lors du consensus de 1994 **(15)** par une hypoxémie importante ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$), une insuffisance respiratoire aigue, des infiltrats radiologiques bilatéraux (aspect de poumons blancs) et par une pression artérielle pulmonaire d'Occlusion (PAPO) $< 18 \text{ mmHg}$ (mesuré par la Sonde de Swan Ganz).

2.2 Incidence et Mortalité

L'incidence du SDRA est entre 10 et 14 cas de SDRA pour 100 000 habitants, soit 250 000 cas/an aux États-Unis (ÉU) **(16)**. Cette incidence dépend principalement du type de SDRA présent chez le patient. D'autre part, la présence de multiple facteur de prédisposition (alcoolique chronique, maladies pulmonaire chronique, un sérum de pH plus faible...etc) augmente encore plus le risque d'avoir un SDRA et donc d'accroître l'incidence. En ce qui concerne le

taux de mortalité, ce dernier présente une moyenne de 31 % et la mortalité varie en fonction des différents types d'étiologies existantes. (13)

2.3 Étiologie

L'étiologie résulte de multiples agressions qui entraînent la mise en jeu du système de défense (soit la réponse inflammatoire), qui dépassent leur but et vont évoluer pour leur propre compte par la suite, même si l'agression causale a disparu (17) (**Figure 2**). On dénombre ainsi deux types d'agressions soit *l'agression directe* et *l'agression indirecte* (18). (**Tableau 1**)

- ***L'agression directe ou SDRA primaire*** est une agression qui vise directement les cellules pulmonaires suite à l'inhalation du liquide digestif, d'une infection bactérienne ou virale, d'inhalation de toxiques tels les herbicides, l'acide oléique ou même du HCl...etc .

- ***L'agression indirecte ou SDRA secondaire*** résulte, quand à elle, d'une agression indirecte des cellules pulmonaires au cours d'une réponse inflammatoire systémique aigue. Cela fait suite à des infections (sepsis...), des poly traumatismes (multifactoriel), des transfusions massives et autres.

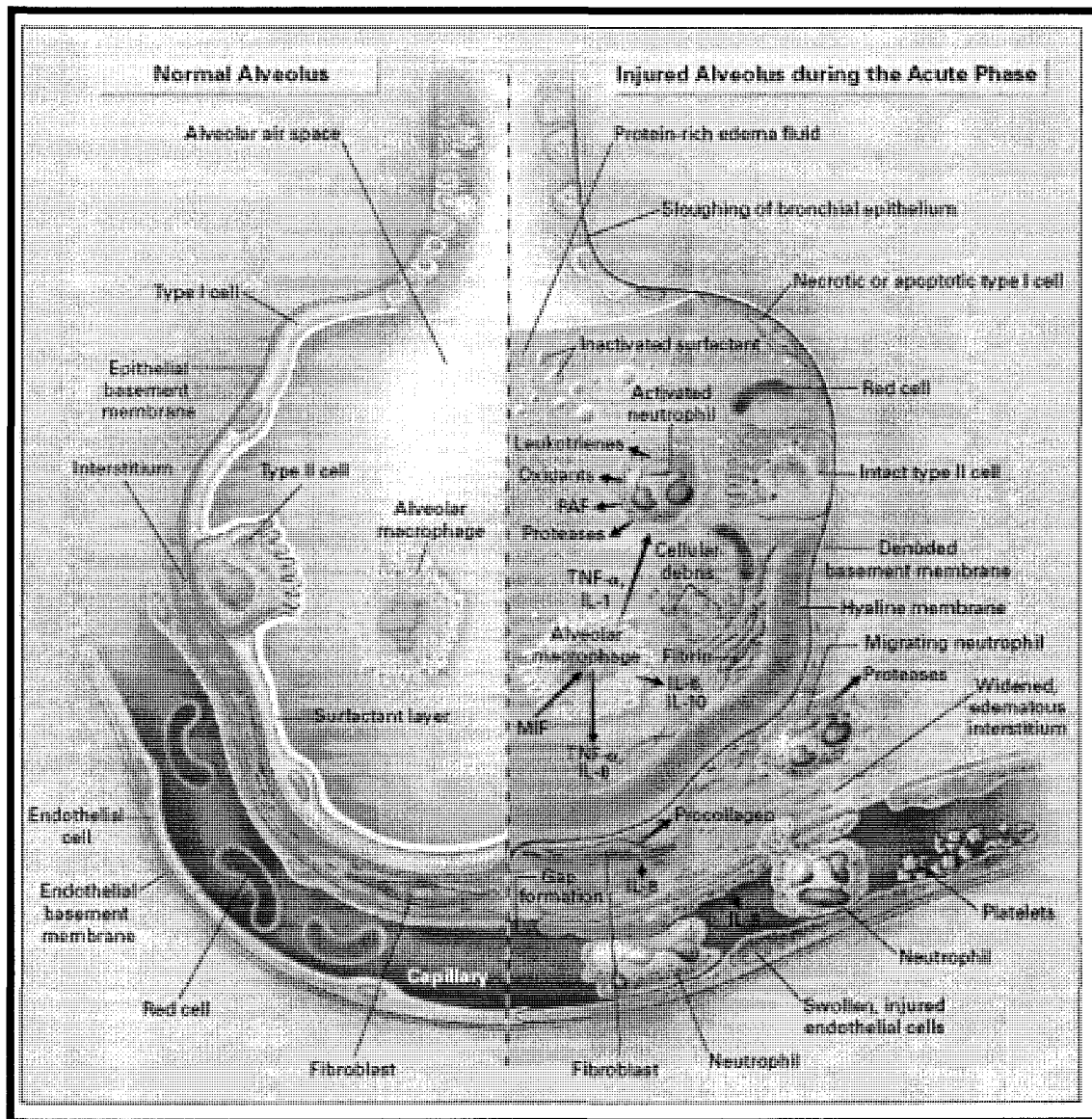
Tableau No I: Mécanisme étiologiques des SDRA. On peut considérer le SDRA comme un œdème pulmonaire lésionnel secondaire à un processus inflammatoire. Ce processus inflammatoire peut avoir une origine pulmonaire (agression directe) ou extra pulmonaire (agression indirecte ou les médiateurs sont véhiculés par le sang vers les poumons). Dans un certain nombre de cas, plusieurs mécanismes peuvent être associés. Ainsi un SDRA post traumatique peut être secondaire à une contusion pulmonaire, à une embolie graisseuse, à un état de choc, à une poly transfusion, à une inhalation du contenu gastrique...etc. (Tiré du site: www.sante.ujf-grenoble.fr)

Légendes :

CEC = Circulation Extra Corporelle

Causes des agressions Directes	Causes des agressions Indirectes
Pneumopathies: - bactéries - virus - champignons - parasites	Choc: - ischémies - anoxie - poly traumatismes
Inhalations: - liquide gastrique - chlore - fumées - noyades	Sepsis: - péritonites - pancréatites aiguës - nécroses digestives
Embolies: - graisseuses - amniotiques - gazeuses	Poly transfusion: - CEC - plasmaphérèses
Infiltrations: - hémopathies - vascularites - parasites	Toxiques: - barbituriques, héroïnes - bléomycine - paraquat
Traumatisme: - contusion pulmonaire	Divers: - éclampsie - produit de contraste - acidocétose

Figure 2: Alvéole Saine (côte gauche) versus une alvéole 'blessée' lors d'un SDRA (côte droite). Lors d'un SDRA, les cellules épithéliales des alvéoles se desquament et contribuent à la formation d'une membrane hyaline. Les polynucléaires neutrophiles adhèrent à la membrane blessée du capillaire et migrent vers l'espace alvéolaire via l'interstitium. Les macrophages alvéolaires secrètent des cytokines (interleukine-1,6, 8 et 10 et le TNF- α) qui activent à leur tour les polynucléaires neutrophiles. Ces derniers secrètent des molécules pro inflammatoire (protéases, oxydants, leucotriènes) (Tirée de The Acute Respiratory Distress Syndrome **(13)**)



2.4 Conséquences pulmonaires du SDRA

Dans un poumon sain, deux membranes séparées forment la barrière alvéolo-capillaire soient l'endothélium vasculaire et l'épithélium alvéolaire. **(13)** Cependant, lors d'une SDRA, cette barrière est détruite ou abîmée et conduit par le fait même à un influx de protéines dans l'espace gazeux des poumons et donc à la formation d'un œdème pulmonaire. De plus, les alvéoles sont constituées de deux types de cellules; soit les cellules de Types I et les cellules de Type II. Ces cellules sont toutefois atteintes lors du SDRA et peuvent avoir plusieurs conséquences: 1) la perte d'intégrité entre les cellules de l'épithéliales cause une 'inondation' alvéolaire, 2) accompagné des dommages aux cellules de Type II, le transport de fluide épithélial est détérioré (augmentation de l'œdème), 3) les dommages aux cellules de Type II contribue de plus à la réduction de la production du surfactant et enfin 4) si la blessure à la barrière est trop sévère, cela peut conduire à un choc septique et même à l'apparition de fibrose alvéolaire. Les blessures des deux membranes contribuent à l'apparition d'une inflammation qui entraîne la mise en jeu d'une coopération cellulaire (polynucléaires neutrophiles, macrophages, plaquettes) et de la sécrétion de médiateurs d'origine humoraux et cellulaires **(13) (Figure 2)**.

2.5 Conséquences cliniques du SDRA

Les conséquences cliniques du SDRA résultent: (1) d'une réduction importante du volume gazeux pulmonaire due aux produits de l'inflammation et d'une perte du volume gazeux résiduel par altération du surfactant **(19)**, (2) d'une anomalie capillaire résultant des troubles de perméabilité endothéliale, (3) d'une baisse de la compliance pulmonaire suite à l'atteinte pulmonaire et de la fermeture des bronchioles terminales et (4) d'une lésion de l'épithélium alvéolaire et de l'endothélium capillaire. Ces différentes conséquences conduisent ainsi à l'altération des échanges gazeux, à une hypoxémie et à une hypercapnie. **(20 et 21)**

2.6 Traitements du SDRA

Le traitement du SDRA se fait au niveau 'étiopathogénique' et au niveau symptomatique. Ainsi au niveau de 'l'étiopathogénique', le traitement consiste en l'élimination de l'initiateur de la détresse respiratoire et par l'utilisation d'inhibiteur de la cascade inflammatoire. Pour ce qui est du traitement des causes symptomatiques, il repose sur un support hémodynamique, un support ventilatoire et l'oxygénothérapie. **(16)**

Il existe différents supports ventilatoires pour le traitement du SDRA et parmi ceux-ci, on peut citer (1) la Ventilation Mécanique Conventionnelle (VMC), (2) la Ventilation à Haute Fréquence par Oscillation (VHFO) **(16)**, (3) l'utilisation d'une Membrane d'Oxygénation Extracorporelle (ECMO) **(51)** et enfin (4) la Ventilation Liquidienne (VL) **(52 et 56)**.

Parmi ces multiples méthodes de ventilation, nous nous intéresserons en particulier à deux méthodes de ventilation, soit la Ventilation Mécanique Conventionnel et la Ventilation Liquidienne. Ainsi leurs caractéristiques, leurs effets sur l'inspiration, l'expiration et l'hémodynamique, leurs effets bénéfiques et leurs conséquences seront décrits dans les parties qui suivent pour expliquer le choix de ces deux types de ventilation dans le cadre de ce projet de recherche.

3. La Ventilation mécanique conventionnelle

Les altérations du fonctionnement normal des poumons par des processus pathologiques résultent en une augmentation du travail respiratoire pour les muscles respiratoires, particulièrement pour le diaphragme. Ce surplus de travail amène une 'fatigue' des muscles inspiratoires qui aggraveront les problèmes respiratoires.

La Ventilation mécanique conventionnelle a ainsi pour but de suppléer ou d'assister la Respiration Spontanée (RS) à l'aide d'un appareil nommé respirateur ou ventilateur mécanique, lorsque la VS ou la RS est rendue inefficace suite à une diminution de la ventilation alvéolaire. Elle permet ainsi de réduire le travail des muscles respiratoires surtout le diaphragme qui font ainsi un travail moins important que normalement.

3.1 L'inspiration en VMC

Le VMC est une ventilation dite à pression positive (VPP). Cela signifie que l'entrée d'air dans les poumons, soit l'inspiration, n'est plus causée par une diminution de la pression dans les poumons par rapport à la pression atmosphérique qui est de 760 mmHg mais plutôt par une augmentation de la

pression intra pulmonaire comparée à celle de l'atmosphère.

Cette pression positive résulte de l'élévation de la pression des voies aériennes supérieures causée par le ventilateur et cette variation du gradient de pression entre les voies aériennes supérieures et les alvéoles cause l'entrée d'air dans les poumons. L'air circule de la région de haute pression (voies aériennes supérieures) vers les régions de basses pressions (alvéoles). Ainsi, comme les poumons se gonflent par suite de l'élévation de la pression des voies aériennes, la pression alvéolaire devient ainsi positive par rapport à la pression atmosphérique et c'est qui caractérise la respiration en pression positive (VPP).

3.2 L'expiration en VMC

En VMC, l'expiration est comme en RS passive. La pression intra pulmonaire est alors supérieure à la fois à la pression atmosphérique et à celle dans les voies aériennes supérieures, cela fait en sorte que l'air des poumons (région à haute pression) se déplace de l'intérieur vers l'extérieur (région à faible pression). Cette différence de pression résulte du relâchement des forces élastiques de la cage thoracique créées lors de l'inspiration.

3.3 Résumé de la Ventilation Mécanique

Ainsi la ventilation à pression positive (VPP) se caractérise toujours par une pression positive que l'on soit en phase inspiratoire (pression causée par le Ventilateur Mécanique au niveau des voies aériennes supérieures) ou en phase expiratoire (pression causée par le relâchement des muscles inspiratoires et des forces élastiques).

3.4 Les effets bénéfiques de la VMC

La Ventilation Mécanique Conventionnelle qui est utilisée tout d'abord comme un support pour l'oxygénation présente plusieurs effets bénéfiques au niveau de la respiration et qui sont :

- (1) un apport plus efficace d'oxygène (O_2) à l'organisme, par l'amélioration de la ventilation alvéolaire et la possibilité d'augmenter la fraction d' O_2 inspiré (FiO_2).
- (2) une consommation moindre de l' O_2 et une diminution de la production du CO_2 résultante de la mise au repos des muscles respiratoires du patient.

- (3) une diminution du retour veineux qui permet par le fait même une diminution de la pression hydrostatique et ainsi la diminution de la formation de l'œdème pulmonaire.
- (4) un recrutement des zones pulmonaires atelectasiées (Si la VMC est bien utilisée).
- (5) une meilleure évacuation du gaz carbonique (CO₂)

Tous ces effets conduisent à une amélioration des échanges gazeux et à une diminution du travail des muscles respiratoires.

3.5 Les conséquences pulmonaires de la VMC

Il y a de plus en plus d'évidences expérimentales que la Ventilation mécanique conventionnelle (VMC) peut aggraver voir créer *de novo* des lésions pulmonaires significatives.

Ces lésions pulmonaires résulteraient en :

- (1) **des Barotraumatismes**, c'est-à-dire les ruptures alvéolaires, qui apparaissent lorsque la pression trans-alvéolaire (pression résultant d'une trop grande différence de pression entre les alvéoles et ses tissus voisins) augmente à un degré qui conduit à la rupture de l'intégrité structurale des alvéoles (1). De plus, le phénomène de surdistension peut conduire au développement de l'œdème pulmonaire et à l'augmentation de la perméabilité para épithéliale (2).
- (2) **des Atélectasies** qui proviennent de l'augmentation de la tension de surface air-liquide des alvéoles par inactivation secondaire du surfactant alvéolaire. (3, 4).
- (3) **D'un Biotraumatisme**, qui se caractérise principalement par l'activation du système monocytaire – macrophagique pulmonaire et la présence de médiateurs inflammatoires au niveau alvéolaire. Cette activation est une conséquence du phénomène de volotrauma, de l'atélectasie et/ou d'autres facteurs selon la pathogénie de l'agression au niveau pulmonaire. (5, 6)

D'autre part, il a été démontré qu'une ventilation prolongée en Ventilation Mécanique Conventionnelle (VMC) a pour conséquence d'entraîner une atrophie du diaphragme (7) et une inactivation du surfactant alvéolaire qui augmente par la fait même la tension de surface alvéolaire et créant ainsi des collapsus alvéolaires, des atelectasies et des oedèmes pulmonaires. (3, 4)

Ces effets délétères de la VMC sont connus en pathologie expérimentale sous le terme de "VILI" pour le '*Ventilation – Induced Lung Injury*' (8-10) ou de "VALI" pour le '*Ventilation – Associated Lung Injury*' en clinique humaine. (5, 6)

VILI et VALI peuvent conduire à l'aggravation d'une atteinte pulmonaire aiguë (ALI) et par le fait même à l'aggravation du Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue (SDRA).

Pour tenter de pallier les conséquences indésirables de la VMC on a cherché à développer des modes ventilatoires ou des techniques de ventilation innovatrices qui permettraient de ventiler les patients avec des volumes courants, des pressions d'inspiration et de plateau plus faibles comme la ventilation à faible Vt et PEEP optimisée (The ARDS Network 2000). La Ventilation à Haute Fréquence par Oscillation (VHFO) (64) ou l'utilisation d'une technique d'oxygénation extracorporelle (ECMO) (51) ou la Ventilation Liquidienne Partielle (VLP) ou Totale (VLT).

4. La ventilation liquidienne

4.1 Définition

La Ventilation Liquidienne (VL) est une technique de ventilation non conventionnelle qui permet de ventiler partiellement ou totalement les poumons avec un liquide respirable oxygéné soit le PerFluoroCarbone (PFC)

4.2 Les PerFluoroCarbones (PFC)

Le premier liquide respirable oxygéné utilisé en expérimentation animale pour la Ventilation Liquidienne était du sérum salin oxygéné par la technique d'hyperbare mais qui ne présentait toutefois qu'une très faible solubilité pour l'oxygène et le gaz carbonique. Par la suite, soit dès les années 70, le salin oxygéné a été remplacé par les perfluorocarbones. **(22)**

Les PerFluoroCarbones sont des produits synthétiques utilisés dans des domaines cliniques de plus en plus nombreux: liquide de remplacement pour les yeux (larmes artificielles), substitut sanguin ou encore comme agents de contraste pour les radiographies...etc. **(23, 24, 66-68)**

4.2.1 Caractéristiques physico-chimiques des PFC

Les PFCs sont des molécules organiques dont tous ou presque tous les atomes d'hydrogènes liés aux carbones ont été remplacés par des atomes de fluor sous la forme de liaison covalente (C-F) (**Figure 3**). Les molécules de PFC sont incolores, inodores, non toxiques, et biochimiquement stables c'est à dire bio inertes. **(52)** Ces PFCs ont comme caractéristique principale de permettre le transport d'une très grande quantité d'O₂ et de CO₂ car ces gaz sont par, rapport au salin, grandement solubles dans le PFC (X 15 pour O₂ et X 4.5 pour le CO₂). **(23-26)**

D'autres caractéristiques des PFC comme la faible tension de surface (qui les rapproche des surfactants) et leur capacité à s'étaler (spreadability coefficient en anglais) sur des interfaces sont également d'importance pour les qualités d'un liquide respirable. Par contre, ces molécules ont une densité, une viscosité et une pression de vapeur élevées qui peuvent dans certains cas et sous certaines conditions compliquer leur utilisation. De plus, les PFC sont des molécules hydrophobes, c'est-à-dire qu'ils sont de très pauvres solvants.

Le **Tableau No 2** présente les caractéristiques des principaux PFC utilisés en Ventilation Liquidienne (VL).

Figure 3: Structure du PerFluoroCarbone. Les PFCs sont des molécules organiques dans les quelles tous ou presque tous les liens entre les atomes de carbones et d'hydrogènes ont été remplacés par des liens entre les atomes de carbones et de fluors, comme liens de covalent. La structure de deux PFC utilisées pour la ventilation liquidienne est présentée ci contre.

Perfluorooctylbromide (Liquivent)



Perfluorodecalin (APF-140)

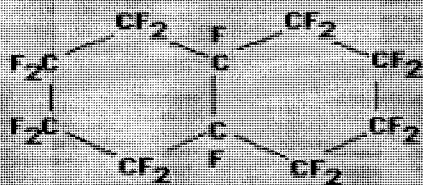


Tableau No 2: Caractéristiques physiques des différents PFC. Il existe un grand nombre de PFC ayant chacun leurs propres et uniques propriétés physicochimiques. Chaque PFC présente une meilleure solubilité pour le CO₂ et l'O₂, une plus grande viscosité et densité en comparaison avec l'eau. Les PFCs les plus utilisés en ventilation liquidienne est le PerFluorOctylBromide (PFOB) et le PerFluoroDécalin (PFDEC).

Légendes

PFOB = PerFluorOctylBromide

PFDEC = PerFluoroDécalin

PFC = PerFluoroCarbone

	Eau	Rimar 101 C8F16O	PFC PP5 C10F8	PFOB C8F117 Br	PFDEC C10F18
Solubilité O₂ (mL/100ml)	3	52	49	53	49
Solubilité CO₂ (mL/100ml)	55	160	140	210	59
Densité (g/ml)	1	1,87	1,89	1,93	1,95
Viscosité (cS)	0,67	0,85	2,61	1	2,61
Pression de Vapeur (mmHg)	47	51	13,5	5,2	6,25
Tension de Surface (dynes/cm)	72	15	15	18	15

4.2.2 Les caractéristiques pharmacocinétiques du PFC

Les travaux expérimentaux ont montrés qu'une très faible quantité de PFC diffuse au travers de la paroi alvéolo-capillaire et le peu qui s'y trouve est dissous dans les lipides du sang. Le taux d'absorption au niveau du sang dépend de plusieurs facteurs comme la pression de vapeur du PFC, le coefficient de perméabilité des vaisseaux sanguin (26). La répartition des PFCs dans l'organisme est variable selon la vascularisation et la richesse en graisse des organes. Ceux qui sont richement vascularisés, se saturent plus rapidement en PFCs alors que les organes qui sont riches en graisse ont une plus grande capacité de stockage (53 et 57). Il est important de noter que les PFCs ne subissent pas de biotransformation et que en VL le PFC est éliminé principalement par évaporation à partir des poumons. (54)

4.2.3 Les effets biologiques des PFC

Biologiquement, il a été plus récemment démontré *in vitro* et *in vivo* que les PFC présentent des effets anti-oxydants (27), anti-bactériens (28, 29) et des propriétés anti-inflammatoires (29, 30) qui peuvent s'opposer au biotrauma.

4.3 Type de ventilation liquidienne

4.3.1 Ventilation Liquidienne Partielle (VLP)

La VLP est une méthode de VL qui consiste en un remplissage partiel des poumons avec du PFC pré oxygéné (à un volume égal ou proche de la CRF) puis à utiliser un ventilateur mécanique conventionnelle pour assurer un volume courant gazeux. **(12)**

En VLP, le PFC doit être continuellement remplacé en raison de son niveau d'évaporation qui est élevé (forte pression de vapeur). Le sevrage de la VLP se fait en cessant de remplacer le PFC qui s'évapore. La majorité du PFC intra pulmonaire s'évaporerait entre un et sept jours ce qui permet une transition vers un mode de VMC ou non **(31, 32)**. La VLP est facile à mettre en œuvre mais il pose le problème d'un modèle de poumon complexe à plusieurs interfaces qui conduit à une ventilation avec plusieurs paramètres inconnus. **(Figure 4)**

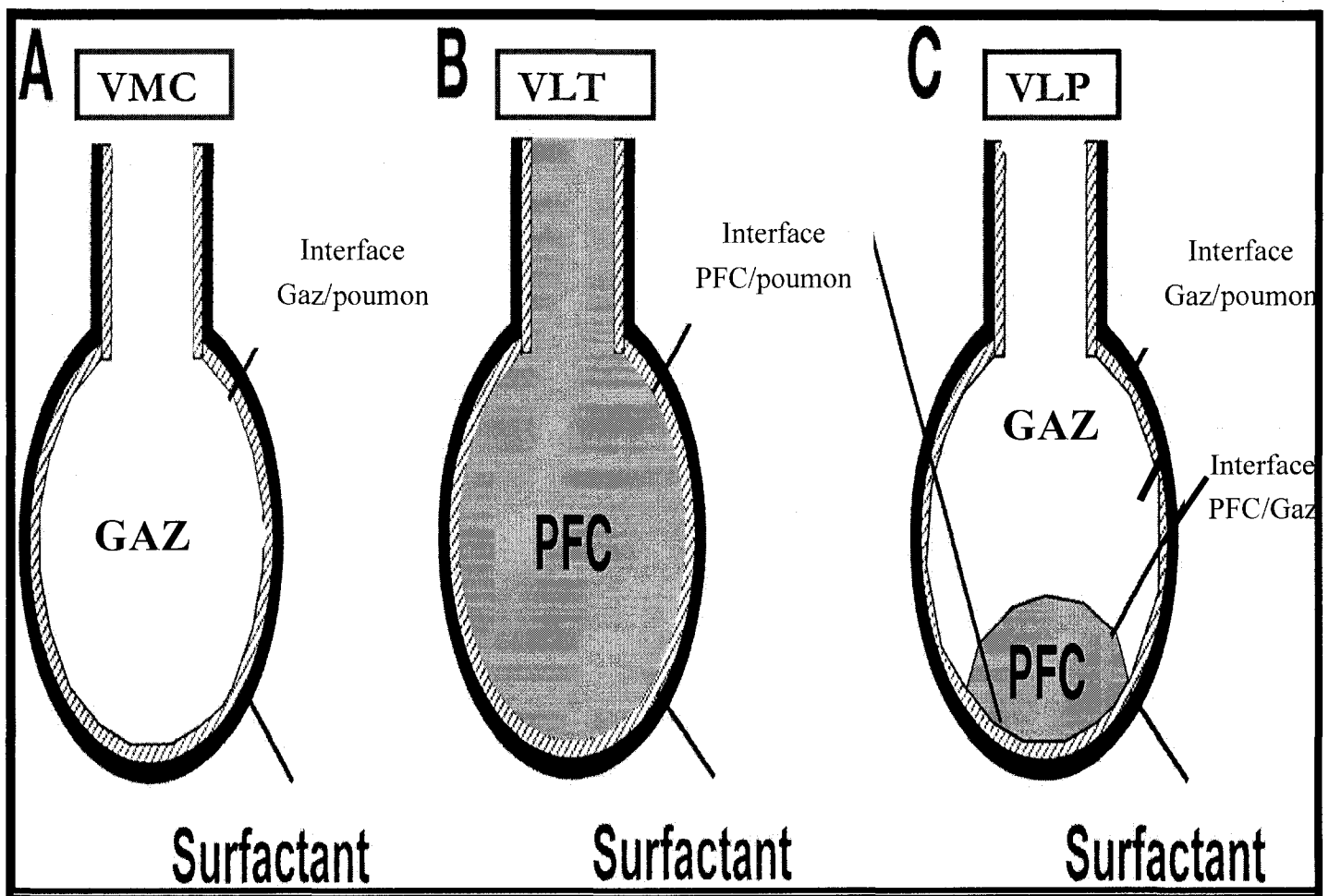
4.3.2 Ventilation Liquidienne Totale (VLT)

La VLT consiste en un remplissage proche ou égale de la CRF des poumons avec du PFC oxygéné. Un volume courant liquidien est cycliquement inséré et retiré des poumons **(12)**. Cette technique nécessite un ventilateur

liquidien dédié à ce type de ventilation (Walti, H. et Robert, R. 2006). Les modèles de ventilateurs liquidiens les plus récents utilisent un système de pistons indépendants qui permettent une vidange active du PFC (Robert, R et al 2006). L'oxygénation et le retrait du CO_2 du PFC sont assurés par un oxygénateur placé en série sur le circuit fermé du ventilateur. Les constantes de ventilation optimales (soit 4-5 cycles/minute avec un rapport I/E allongé) sont celles qui permettent une ventilation minute adéquate couplée à un temps de diffusion suffisant pour permettre à la fois un échange gazeux au niveau alvéolaire et au niveau de l'oxygénateur. Le PFC est réchauffé et le volume de PFC qui s'évapore dans l'oxygénateur est récupéré par un condensateur et réinjecté dans le circuit du ventilateur.

Le sevrage de la VLT se fait quand il y a une amélioration clinique suffisante pour permettre à la ventilation mécanique conventionnelle de prendre la suite et de supporter le patient. Le retour à la VMC ou non s'accompagne d'une transition par la VLP durant une certaine période durant laquelle le PFC est évaporé des poumons. (Voir VLP plus haut)

Figure 4: Descriptions et différences entre la VLT et la VLP. La VLT nécessite un remplissage complet des poumons avec du PFC ce qui crée une interface PFC/poumon tandis que la VLP nécessite un remplissage partiel des poumons (CRF) ce qui crée trois types d'interface: une interface PFC/poumons, une interface gaz/poumon et une interface PFC/gaz.



4.3.3 Comparaison entre VLP et VLT

La comparaison expérimentale entre les deux principaux modes de Ventilation Liquidienne : VLT et VLP est en faveur de la VLT. Il a été en effet démontré que la VLT permettait, par rapport à la VLP **(12, 23-25) (Figure 5)**:

- (1) Un meilleur recrutement des zones pulmonaires collabées à basse pression
- (2) Une amélioration de la compliance pulmonaire
- (3) Une ventilation plus homogène, une amélioration du rapport VA/Q et une diminution des risques de baro/volutrauma
- (4) Un « lavage » broncho alvéolaire plus efficace

En raison de la simplicité de mise en œuvre, la VLP a été utilisée en premier en clinique **(33-35)**. Cependant une ventilation efficace au niveau pulmonaire avec la VLP représente un défi très stimulant car beaucoup de paramètres sont inconnus incluant la distribution du PFC dans les poumons, l'oxygénation et la saturation du PFC instillé, le changement du mécanisme pulmonaire durant le temps, la perte du PFC par évaporation, la relation entre les 3 types d'interface **(Figure 4)** et le changement de volume du gaz et du PFC

dans les poumons.

D'autre part, l'évaporation du PFC dans l'expiration en VLP est influencée par différents facteurs parmi lesquels la pression de vapeur du PFC, le contact entre le PFC et la gaz, le mode ventilatoire de la VMC, la pathophysiologie des poumons et le positionnement du patient. Ainsi, avec tous ses paramètres inconnus et facteurs influençant le PFC, la VLP qui a une mise en place simple, devient une méthode présentant beaucoup de biais et une très grande complexité au niveau clinique **(24)**.

De plus, lors de l'utilisation de la VLP, des débris pulmonaires migrent de la partie distale à la partie proximale des poumons et ce phénomène nécessite ainsi une succion régulière et agressive pour éliminer les débris ce qui peut conduire à des blessures pulmonaires grave et une déplétion en surfactant **(24)**. Il est aussi à noter que la présence d'une interface gaz/poumons **(Figure 4)** augmente le risque de volo/barotrauma ce qui peut conduire à l'apparition d'un oedème pulmonaire et ainsi à une diminution des échanges gazeux.

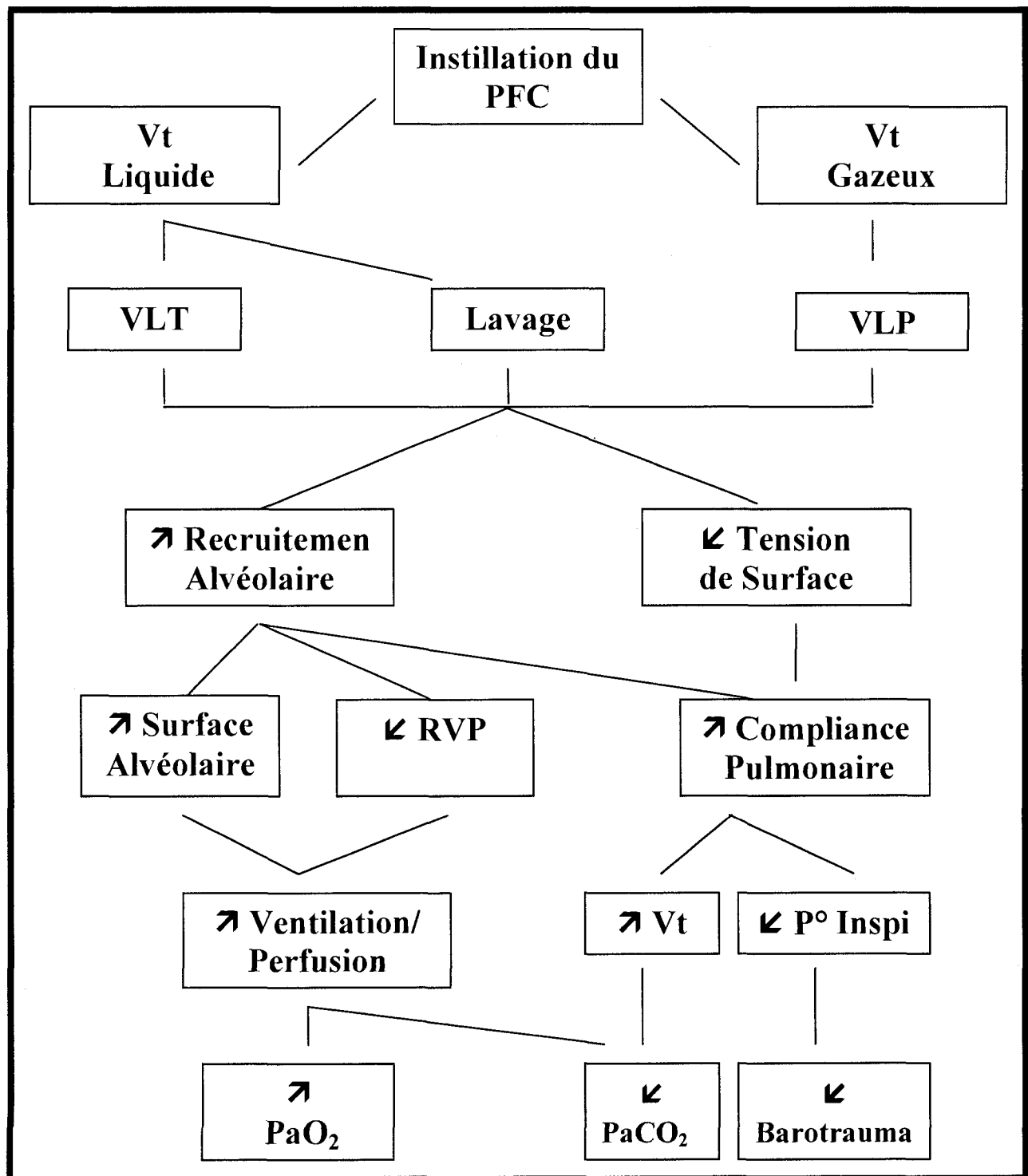
Au niveau expérimentale, une étude comparative et randomisée réalisée sur des agneaux nouveaux nés ayant un SDRA crée par l'instillation du HCl par *Cynthia A. Cox*, et de *William W. Fox* de l'université de Philadelphie **(57)** a démontré qu'au niveau des échanges gazeux (O_2 et CO_2), la VLT est supérieure à la VLP et à la VMC ($p < 0,001$) et utilisait des paramètres ventilatoires plus

sécuritaires, diminuant par le fait même les risques de VILI.

Cependant, une étude clinique multicentrique randomisée évaluant la VLP dans le SDRA chez l'adulte, si elle a montré que la VLP et les PFC étaient sécuritaires chez l'humain, n'a pas réussi par contre à démontrer un bénéfice en terme de mortalité **(36)**. Les résultats « décevants » de cette étude clinique accompagnés de tous les inconnus et facteurs influençant ont ainsi orienté et stimulé la recherche vers la VLT dont l'efficacité est supérieure à la VLP en pathologie expérimentale et en clinique.

En effet, la VLT élimine les interfaces gaz/PFC et gaz/poumons **(Figure 4)**, ceux qui permettent ainsi, de diminuer la surface de tension et de procurer une protection maximale contre les pressions d'inflations grâce au recrutement d'un volume pulmonaire et à l'augmentation de la compliance pulmonaire. De plus, la pression d'inflation et les baro/volotrauma pulmonaires sont réduites et donc une diminution de l'incidence **(Figure 5)**. Le volume dans les poumons et dans le ventilateur est monitoré et contrôlé pour maintenir un échange gazeux efficace et cela par un ventilateur liquidien total dont l'installation et le fonctionnement seront décrites plus bas.

Figure 5: Méthodes et mécanismes par lesquels la Ventilation Liquidienne améliore les échanges gazeux et la fonction pulmonaire. La VL présente de nombreux avantages physiologiques (l'amélioration des échanges gazeux, le recouvrement fonctionnel des poumons, la diminution des blessures pulmonaire et l'augmentation de la compliance alvéolaires) et cela en utilisant différents mécanismes tels le recrutement des zones collabées, le lavement des poumons et la diminution de la tension de surface. (Tirée de Liquid-Assisted Ventilation: An Alternative Respiratory Modality (23))



5. Conséquences hémodynamiques selon le type de ventilateur

5.1 Les effets de la Ventilation Mécanique Conventionnel sur l'hémodynamique

Tandis que lors de la Respiration Spontanée, la pression intra thoracique tourne autour de zéro plus ou moins quelques cm H₂O, la Ventilation à Pression Positive (VPP) de la Ventilation Mécanique Conventionnelle crée des pressions intra thoraciques pouvant aller au-delà de 40 cm H₂O. La pression intra thoracique créée par la VPP varie en fonction des cycles respiratoires, c'est-à-dire de l'inspiration et de l'expiration. Cette variation cyclique de la pression intra thoracique et du volume courant utilisé pour la ventilation en VPP ont une influence sur l'hémodynamique **(49)**.

En tout premier lieu, il y a une action sur le cœur et sur ses effets physiologiques. Ainsi la Ventilation Mécanique Conventionnelle, en augmentant la pression intra thoracique **(50 et 11)**, augmente la pression à l'intérieur de l'oreillette droite et par le fait même, réduit le gradient nécessaire pour le retour du sang veineux et il y a ainsi une diminution du retour veineux. Cette diminution du sang au cœur droit entraîne à son tour un remplissage moins grand de

l'oreillette droite qui agit ainsi sur le ventricule droit qui se remplit moins. Cette diminution du remplissage du ventricule droite résulte en la diminution de la précharge cardiaque droite.

Cette diminution du remplissage du ventricule droit crée une diminution du volume de sang qui sera éjecté lors de la contraction du ventricule droit. Ainsi il y a une diminution du volume d'éjection du cœur droit lors de la contraction cardiaque. Cette diminution du sang d'éjection conduit à une chute du débit cardiaque du cœur droit.

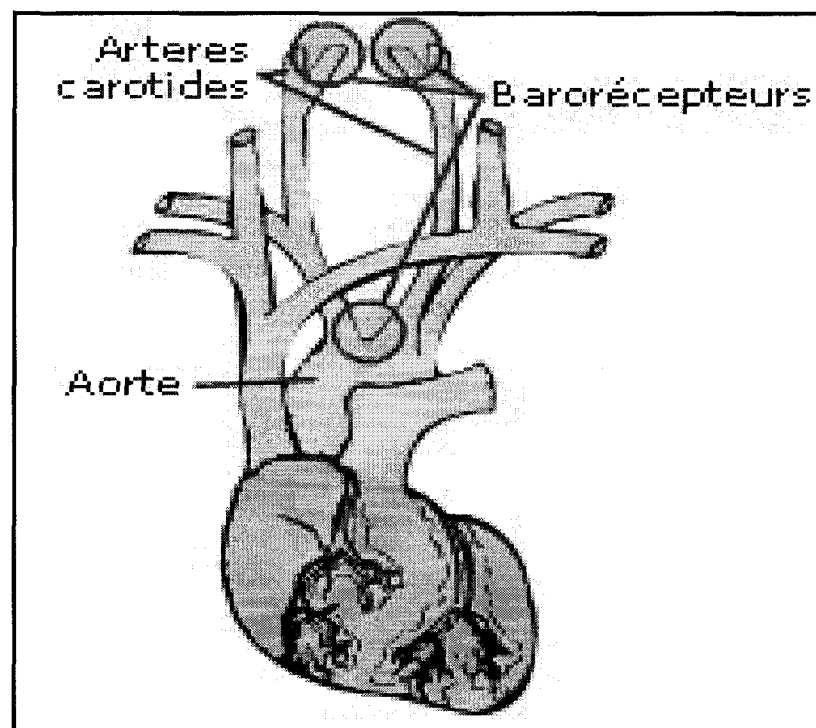
Cette diminution du volume d'éjection du cœur droit se répercute au niveau du cœur gauche qui voit son oreillette se remplir moins que normalement. Cela entraîne une diminution de la précharge du cœur gauche, une diminution du volume d'éjection du cœur gauche et donc en bout de ligne une diminution du débit cardiaque. Cette diminution du débit cardiaque gauche va s'accompagner d'une diminution de la pression artérielle avec comme conséquence une diminution de l'étirement des parois des vaisseaux et la mise en action des barorécepteurs. Il y a ainsi création d'une interdépendance entre le cœur droit et le cœur gauche car l'effet du cœur droit se répercute au niveau du cœur gauche.

De plus, l'augmentation de la pression intra thoracique par la VPP a aussi pour effet d'accroître la pression au niveau du tronc de l'artère pulmonaire et de l'aorte et cela par augmentation de la résistance au niveau de ces

vaisseaux c'est-à-dire de l'augmentation de la pression transmurale. Cela résulte ainsi en une augmentation de la postcharge, c'est-à-dire de la pression qui doit être dépassé par les ventricules pour que l'éjection puisse avoir lieu complètement. Ainsi il y aura une diminution du volume d'éjection et par le fait même du débit cardiaque et de la pression artérielle et donc comme précédemment une activation des barorécepteurs.

Les barorécepteurs artériels sont les récepteurs de la pression sanguine. Ce sont des regroupements de cellules nerveuses situés au niveau de la crosse aortique et du sinus carotidien (**Figure 6**). Ils détectent une baisse de la pression artérielle et envoie des influx nerveux au centre cardiovasculaire se trouvant dans le tronc cérébral. En réponse à ces influx, le centre émet à son tour une réponse soit une augmentation des signaux sympathiques. Cela conduit, au niveau du cœur, à une augmentation du volume d'éjection ce qui entraîne une augmentation du débit cardiaque. Ces augmentations auront comme conséquence une augmentation compensatrice de la pression artérielle. Au niveau des vaisseaux sanguins, il y a une augmentation de la vasoconstriction c'est-à-dire une diminution du diamètre des vaisseaux ce qui entraîne une augmentation des résistances vasculaires systémiques (RVS) et une augmentation de la pression artérielle.

Figure 6: Localisation des barorécepteurs aortiques et carotidiens. Les barorécepteurs sont des groupes de cellules nerveuses situés dans la paroi des artères (aortiques et carotidiens) près du cœur et qui sont capable de répondre à des modifications et des variations de la pression du sang artérielle, de l'air ou des liquides au niveau de l'organisme.



L'effet de l'augmentation du volume pulmonaire est aussi à considérer. Ainsi lorsque en VMC par exemple le V_t est élevé, le volume pulmonaire excède le volume pulmonaire de fin d'expiration (la Capacité Résiduelle Fonctionnelle: CRF) et les vaisseaux pulmonaires intra alvéolaire qui sont soumis à la pression alvéolaire voient leur calibre diminué par l'augmentation de la pression trans-pulmonaire (P° alvéolaire – P° intra thoracique) et l'étirement mécanique des septa alvéolaires. Ceci résulte en une augmentation des Résistances Vasculaires Pulmonaire (RVP).

De plus, la VPP permet l'ajout d'une Pression Positive de Fin d'Expiration (PEEP en anglais) qui est définie comme une pression positive résiduelle appliquée en fin d'expiration pour permettre aux alvéoles et aux voies aériennes de rester ouvertes, de recruter des alvéoles non ventilées et d'éviter tout collapsus alvéolaires. Cette pression positive qui est bénéfique pour l'amélioration des échanges gazeux accentue encore plus les effets hémodynamiques cités plus haut, due au fait que la PEEP augmente davantage la pression intra thoracique et donc la résistance au niveau des vaisseaux pulmonaires. Il y a donc, par la fait même, une diminution du retour veineux ce qui conduit en bout de ligne à une chute du débit cardiaque, à une baisse de la pression artérielle systémique et à une diminution du transport d'oxygène. Mais ces effets sont cependant compensés, comme vu plus haut, par l'activation des barorécepteurs.

D'autre part la Ventilation Mécanique Conventiennelle (VMC) présente aussi des effets négatifs sur les échanges gazeux et cela par ses conséquences sur l'hémodynamique. Ainsi, en créant une diminution du volume d'éjection du cœur droit et une augmentation des RVP, il y a une diminution de la perfusion pulmonaire avec comme conséquence une anomalie du rapport ventilation perfusion (alvéoles bien ventilés mais mal perfusés) et une altération des échanges gazeux alvéolaires encore aggravée par la vasoconstriction hypoxique des vaisseaux pulmonaires. Cette diminution dans les échanges gazeux entraîne in fine des anomalies au niveau des gaz du sang, avec une diminution de la pression artérielle en oxygène (PaO_2), une augmentation de la pression artérielle en gaz carbonique (PaCO_2) et enfin une baisse du pH sanguin.

Ainsi cela entraîne, au niveau des organes du corps, une diminution de l'apport sanguin et par le fait même d'une diminution en oxygène et en nutriments. Cette diminution en sang résulte de la chute du débit sanguin qui s'accompagne d'une baisse de la pression artérielle et d'une augmentation de la résistance vasculaire systémique. Ainsi le sang arrive moins rapidement aux organes et en plus faible quantité. Cela conduit à une baisse de la perfusion des organes et une diminution de l'apport en nutriment et en oxygène.

Ainsi les effets de la VMC peuvent conduire à des effets négatifs sur l'hémodynamique et aggraver les effets hémodynamiques de la pathologie sous jacente au niveau de la perfusion tissulaire.

5.2 Les effets de la Ventilation Liquidienne sur l'hémodynamique au cours du SDRA

Les effets sur l'hémodynamique d'un SDRA ont été très peu étudiés à ce jour en Ventilation Liquidienne Totale. Très peu d'études expérimentales ont été réalisées et les résultats disponibles restent très controversés. Cette section présentera les principaux résultats disponibles.

5.2.1 La Pression Artérielle moyenne

Dans une étude expérimentale et randomisée avec des agneaux de moins d'une semaine de vie et un poids moyen de 4,71 kg, Cynthia Cox et William Fox (57) ont démontré que la pression artérielle moyenne (PAm) dans un modèle expérimental avec un SDRA induit par du HCl + salin n'était pas significativement différente ($p > 0,05$) entre la ventilation liquidienne totale (VLT) et la ventilation mécanique conventionnelle (VMC) et cela durant les 4 heures de l'expérimentation. Dans cette expérience, la PAm était maintenue avec des cristalloïdes et des vasopresseurs donc utilisation n'était pas significativement différente ($p > 0,05$) dans les deux types de ventilation

Ces résultats ont été confirmés par un autre groupe de recherche, dans une étude comparative et multicentrique (3 sites) où la VLT était comparée à la VMC dans un modèle (agneaux ayant un poids entre 15 et 20 kg) expérimental de SDRA induit cette fois-ci par l'acide oléique **(69)**. Les résultats démontraient que la PAm ne présentait pas de différence entre la VLT et la VMC ($p > 0,05$).

5.2.2 Le Débit Cardiaque

Le débit cardiaque (DC) a été étudié dans un modèle expérimental (moutons) de SDRA obtenu par injection intra veineux de l'acide oléique. Dans cette étude multicentrique **(69)** chez le mouton (poids entre 15 et 20 kg) ayant subi une insulte pulmonaire à l'acide oléique, les résultats démontrent que le DC en VLT est supérieur à celui en VMC et que le DC présentait une différence significative ($p < 0,05$) entre les deux types de ventilateurs utilisés pour l'expérimentation et cela en utilisant la méthode de thermodilution comme méthode de mesure.

5.2.3 Résistance Vasculaire Systémique

Dans l'étude comparative et multicentrique de Wolfson et Hirschl **(69)** où la VLT était comparée à la VMC dans un modèle ovin (poids entre 15 et 20 kg) expérimental de SDRA induit par l'acide oléique; les résultats démontraient que

les résistances vasculaires systémiques (RVS) ne présentaient pas de différence significative ($p > 0,05$) entre un type de ventilateur et un autre soit entre la VLT et la VMC au cours de la durée de l'expérimentation.

5.2.4 Fréquence Cardiaque

La Fréquence Cardiaque (FC), selon l'étude expérimentale sur un modèle ayant une blessure à l'acide respectivement **(69)**, ne présentait pas de différence significative entre la VLT et la VMC ($p > 0,05$). Cette étude sur des animaux ayant une insulte alvéolaire résultant du lavage à l'acide oléique démontre de plus que la FC diminue par rapport au baseline (VMC) sans que cette diminution soit toutefois significative.

5.2.5 Volume d'Éjection Systolique

Selon deux études expérimentales réalisés sur deux modèles expérimentaux différents (brebis **(69)** ^{v/s} porcelet **(72)**) ayant tous les deux des insuffisances respiratoires sévères induit par l'acide oléique **(69)** ou par des lavages répétés avec du salin **(72)** respectivement, les résultats concernant le volume d'éjection systolique (VE) différent d'un type d'une étude à un autre.

Ainsi, selon l'étude multicentrique de Wolfson et Hirschl sur des brebis ayant une insulte pulmonaire à l'acide oléique **(69)**, le VE en VLT est supérieur à celui en VMC et il y a la présence d'une différence significative entre les deux types de ventilation ($p < 0,05$) concernant le VE tandis que selon l'étude de Degraeuwe et *al.*, il n'y a aucune différence significative concernant le VE chez les porcelets ayant subi une insulte pulmonaire par lavage au salin et cela en comparaison avec la VMC **(72)**.

5.2.6 La circulation pulmonaire

La circulation pulmonaire soit la petite circulation reliant le cœur droit au cœur gauche et qui est important dans la régulation cardiaque (inter dépendance entre le cœur droit et le cœur gauche), n'est pas influencée par l'utilisation de la Ventilation Liquidienne Totale au cours du Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue (SDRA).

Ainsi, selon l'étude multicentrique de Wolfson et Hirschl sur des brebis ayant une insulte pulmonaire à l'acide oléique **(69)**, la PAPm en VLT ne présente pas de différence significative ($p > 0,05$) avec celle mesurée en VMC. Ce résultat est confirmé par une autre étude expérimentale menée par Degraeuwe et *al.* sur des cochonnets nouveaux nés ayant une insuffisance respiratoire **(72)**.

Lors de cette même étude expérimentale de Degraeuwe et *al.* (72), le Débit Cardiaque Pulmonaire (DCIpa) a été mesuré et les résultats démontrèrent qu'il n'y avait pas de différence significative ($p > 0,05$) entre le débit cardiaque en VLT et le débit cardiaque en VMC durant toute l'expérimentation.

Enfin, en ce qui concerne les Résistances Vasculaires Pulmonaires (RVP), l'étude multicentrique de Wolfson et Hirschl sur des brebis ayant une insulte pulmonaire à l'acide oléique (69) ne démontrait aucune différence significative entre la VLT et la VMC.

6. Résumé de la Problématique et Objectif spécifique de l'étude

Comme nous venons de le voir, le traitement du SDRA est actuellement principalement de type supportif et est basé sur la ventilation mécanique conventionnelle (VMC).

La VMC s'accompagne cependant d'effets indésirables (VILI, effets hémodynamiques) qui peuvent aggraver le pronostic du SDRA. La recherche de méthodes alternatives de soutien respiratoire qui tout en assurant des échanges gazeux adéquats vont permettre de minimiser voir de prévenir les effets indésirables reste donc une priorité. Comme nous l'avons détaillé plus haut la ventilation liquidienne (VL) avec du PFC (PFOB et/ou PFDEC) et plus particulièrement la VLT représente une alternative prometteuse à la VMC.

Toutefois, on connaît encore peu de chose sur les effets de la VLT sur l'hémodynamique au cours du SDRA, c'est-à-dire de la sécurité hémodynamique de la VL en SDRA. Les résultats présentement disponibles sont des résultats qui restent controversés (24, 69 – 72).

Ainsi, l'objectif principal de ce présent projet est d'évaluer dans un essai expérimental comparatif, randomisé et contrôlé, les effets hémodynamiques à court terme soit durant 4 heures de la VLT en comparaison avec la VMC dans un modèle ovin néonatal de SDRA provoqué par l'instillation d'acide chlorhydrique (HCl). Pour arriver à cet objectif, l'étude s'intéressera 1) aux paramètres des échanges gazeux, 2) au support ventilatoire et enfin 3) aux paramètres hémodynamiques.

Cette évaluation des effets hémodynamiques en Ventilation Liquidienne Totale (VLT) s'accompagnera de plus, d'une analyse comparative des paramètres physiologique, biochimique et morphologique de ce modèle ovin néonatal avec un Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue en plus d'une comparaison entre les deux types de PFC présentement disponible sur le marché et qui ont été utilisés lors de cette étude expérimentale.

2. Matériel et méthode

1.0 Matériel

1.1. Animaux

Dix sept agneaux de race croisée nés à terme (139 jours de gestation) et âgés de moins de 5 jours de vie avec un poids moyen de $4,15 \pm 0,2$ kg et en santé ont été utilisés dans ce protocole. Ce modèle représente un animal de référence en physiologie respiratoire et cardiovasculaire néonatale et de plus ce modèle animal est très utilisé en recherche clinique pour le SDRA (**53, 57 et 51**).

1.2. Modèle expérimental de SDRA

L'utilisation du HCl (pH 1,2 - 1,6 et $[H^+] = 15,85 - 39,81$ mol/l) pour provoquer le SDRA est justifiée par le fait que le SDRA primaire, comme cela a été mentionné plus tôt, peut être causé par l'inhalation du Chlore et/ou par le reflux ou par l'aspiration du liquide gastrique qui a un pH acide correspondant à celui de l'HCl pour provoquer une insulte pulmonaire essentiellement de nature

épithéliale avec hyperperméabilité pulmonaire et qui s'approcherait le plus près de la réalité clinique (34, 38 et 51).

Ainsi le projet s'intéresse à une cause primaire du SDRA où l'agression résulte de l'effet direct du liquide acide sur le parenchyme pulmonaire (**Tableau No 2**). Le modèle expérimental de SDRA provoquer par le lavage HCl sera décrite plus bas dans la partie méthodologie.

1.3. Procédures chirurgicales

Chaque animal recevait pour l'intubation une prémédication composée d'une injection intramusculaire de Kétamine Hydrochloride 10 mg/kg (Bioniche Animal Health Canada Inc, On Canada), de Midazolam 0,1 mg/kg (Sabex Qc Canada) et de Sulfate d'Atropine 0,1 mg/kg (Sandoz Canada Inc Qc Canada).

L'intubation oro-trachéale était réalisée avec une sonde endo-trachéale à ballonnet N°. 5.5 (Mallinckrodt® ID 5.5 oral) non biseauté à l'extrémité.

Après l'intubation, l'agneau était placé en position dorsale sur une table chauffante. La ventilation mécanique conventionnelle était assurée par un Servo 300 (Siemens-Elma AB, Solna, Suède) avec comme mode le mode volume contrôlé pression régulée (VCRP) avec les paramètres de ventilation suivants :

une Fréquence Respiratoire (FR) de 50 RPM, une Pression de Fin d'Expiration (PEEP) de 4 cmH₂O, un Temps inspiratoire (Ti) de 0,3 seconde, un rapport inspiration/expiration (I/E) de 1:2 et une Fraction d'Oxygène Inspirée (FiO₂) de 50 % ou pour avoir une saturation à 100 % (SaO₂ = 100 %). Le volume courant (Vt) réglé était de 10 ml/kg. La température corporelle de l'agneau était maintenue à 39 °C ± 0,5 °C. La fréquence cardiaque était mesurée par une électrocardiographie de la marque Hewlett-Packard pour le monitoring cardio-respiratoire (model HP 78342A, Palo Alto, CA, ÉU) et un Oxymétrie de pouls (8000R reflectance sensor, Nonin medical, Plymouth, MN, ÉU) fixé sur la queue pour surveiller la saturation en oxygène (SaO₂).

La mise en place des différents cathéters (3) se font comme suit : en premier, canulations de la veine jugulaire droite pour ensuite permettre une anesthésie générale continue qui est obtenue avec du Thiopental Sodique 2 mg/kg/h en Intra Veineuse (IV) (Laboratoire Abbott Limitée, On, Canada). La sédation était obtenue avec du Citrate de Fentanyl 1 µg/kg/h (Sandoz Canada Inc, Qc Canada) toujours en continue et en IV. Par la suite, un cathéter 3 Fr était placé dans l'artère fémorale pour la mesure de différents paramètres. Enfin un deuxième cathéter était placé dans la veine jugulaire soit un cathéter de Swan Ganz (PV2047, VoLEF Cathéter de PULSION Medical Systems, Allemagne).

Le Bromide de Vecuronium 0,1 mg/kg (Organon Canada Ltd, On Canada) était utilisé pour la curarisation en IV. Des antibiotiques (0,05 mg/kg de Duplociline et 5 mg/kg de Gentamicine) étaient aussi injectées par voie intra musculaire.

La sédation, la curarisation et l'anesthésie sont faites selon les règles d'éthique pour les interventions chirurgicales. Ce protocole a été approuvé par le comité d'éthique sur l'expérimentation animale de l'Université de Sherbrooke (No du protocole : 044-04).

Les données hémodynamiques étaient recueillies via trois (3) cathéters placés respectivement dans la veine Jugulaire droite, l'artère Pulmonaire et l'artère Fémorale droite comme mentionné plus haut.

Le **cathéter de la veine jugulaire** (KT 6F de Edward Lifesciences LLC, ÉU) était utilisé pour obtenir des échantillons du sang veineux pour pouvoir déterminer le pH, PvO_2 , $PvCO_2$, SvO_2 , HCO_3^- , soit les données des gaz sanguins veineux. Ce cathéter permettait aussi l'injection du liquide soit l'indicateur de température, nécessaire pour la technique de Thermodilution pulmonaire et transpulmonaire (expliquée plus bas) et pour la perfusion en continue des solutés pour l'anesthésie et l'hydratation. De plus, le cathéter permettait la perfusion en continue de dextrose 5 % à 4 ml/kg/h et de l'héparine pour éviter ton blocage par coagulation au niveau de la lumière du cathéter.

Le ***cathéter de l'artère fémorale*** (KT 3F de 7 cm de PULSION Medical Systems, Allemagne) était utilisé pour prélever du sang artériel et déterminer pH, PaO₂, PaCO₂, SaO₂, HCO₃⁻ et excès de Base. Le cathéter de l'artère fémorale permettait aussi de mesurer en continu, selon la technique de Thermodilution, le Débit Cardiaque artériel (COa), la Pression Artérielle Systolique (PAs), Diastolique (PA_d) et Artérielle Moyenne (PAm) avec l'aide d'un transducteur de pression et la température centrale de l'animale via un senseur de température présent au niveau du cathéter et le tout fixé à l'appareil de PiCCO.

Le ***cathéter de l'artère Pulmonaire*** consistait en une sonde dite de Swan-Ganz (PV2047, VoLEF Cathéter de PULSION Medical Systems, Allemagne) (voir plus bas) qui est introduite via le cathéter présent dans la veine Jugulaire jusqu'à un vaisseau distal pulmonaire dont l'occlusion, après gonflage du ballonnet équipant le bout distal de la sonde, est indiquée par un changement de la courbe de pression de l'artère pulmonaire. Il reflète alors la PTDVG ou pression télédiastolique ventriculaire gauche, fonction de l'activité du cœur gauche. Ce cathéter de Swan Ganz, qui est en position ouvert en permanence, permet ainsi, en le connectant avec un Transducteur de Pression, de mesurer en continu le Débit Cardiaque de l'artère pulmonaire (CO_{pa}) et la Pression de l'Artère Pulmonaire systolique (PAPs), diastolique (PAP_d) et la moyenne (PAP_m). Ces paramètres hémodynamiques sont visualisables sur le VoLEF. De plus, la sonde de Swan Ganz permettait la perfusion en continue de

l'héparine (2 ml/kg) pour éviter toute blocage de la lumière du cathéter par coagulation. Lorsqu'elle est bloquée, la sonde de Swan Ganz permet de mesurer la PCPB soit la Pression Capillaire Pulmonaire Bloquée.

1.4. Matériel de ventilation et Appareils de mesure

1.4.1. Le Ventilateur Mécanique Conventionnel

La VMC utilise un ventilateur de type Servo 300 (Siemens-ELEMA, Suède) qui permet de ventiler l'animal en continu suivant le protocole et les paramètres établis. Il permet aussi de fournir des données sur la compliance pulmonaire, la Pression de Pause, la Pression Moyenne Aérienne, la Pression Inspiratoire de Pointe, la PEEP, le Temps d'Inspiration et le Temps d'Expiration.

1.4.2. La Ventilateur Liquidien Total: Les Équipements du ventilateur

Le Ventilateur Liquidien Total développé par l'équipe Inolivent est présenté à la **figure 7**. Il comprend 5 systèmes dont, 2 pompes à piston, 2 oxygénateurs, 1 système de chauffage et de condensation ainsi qu'un filtre

(Walti, H. et Robert, R. ASAIO 2006 (60)). Les pompes à piston sont contrôlées indépendamment, permettant ainsi l'ajustement instantané du débit à l'inspiration et à l'expiration. Une pompe est dédiée au circuit inspiratoire et une seconde au circuit expiratoire. Sur chaque circuit, il y a 2 valves indépendantes, dont l'ouverture est commandée par l'automate durant le cycle respiratoire. Les circuits communiquent entre eux uniquement au niveau du Y (**Figure 7**).

L'oxygénateur est un bulleur compartimenté qui sert à saturer le PFC en oxygène pour en extraire tout le CO₂. Une membrane perforée à sa base génère les bulles d'oxygène pur. Il est accompagné d'un réservoir auxiliaire duquel la quantité de PFC est mesurée et pompée. Un capteur de pression mesure le niveau du liquide dans le réservoir pour déduire le volume de PFC présent. La variation du réservoir est proportionnelle au volume inséré et retiré des poumons.

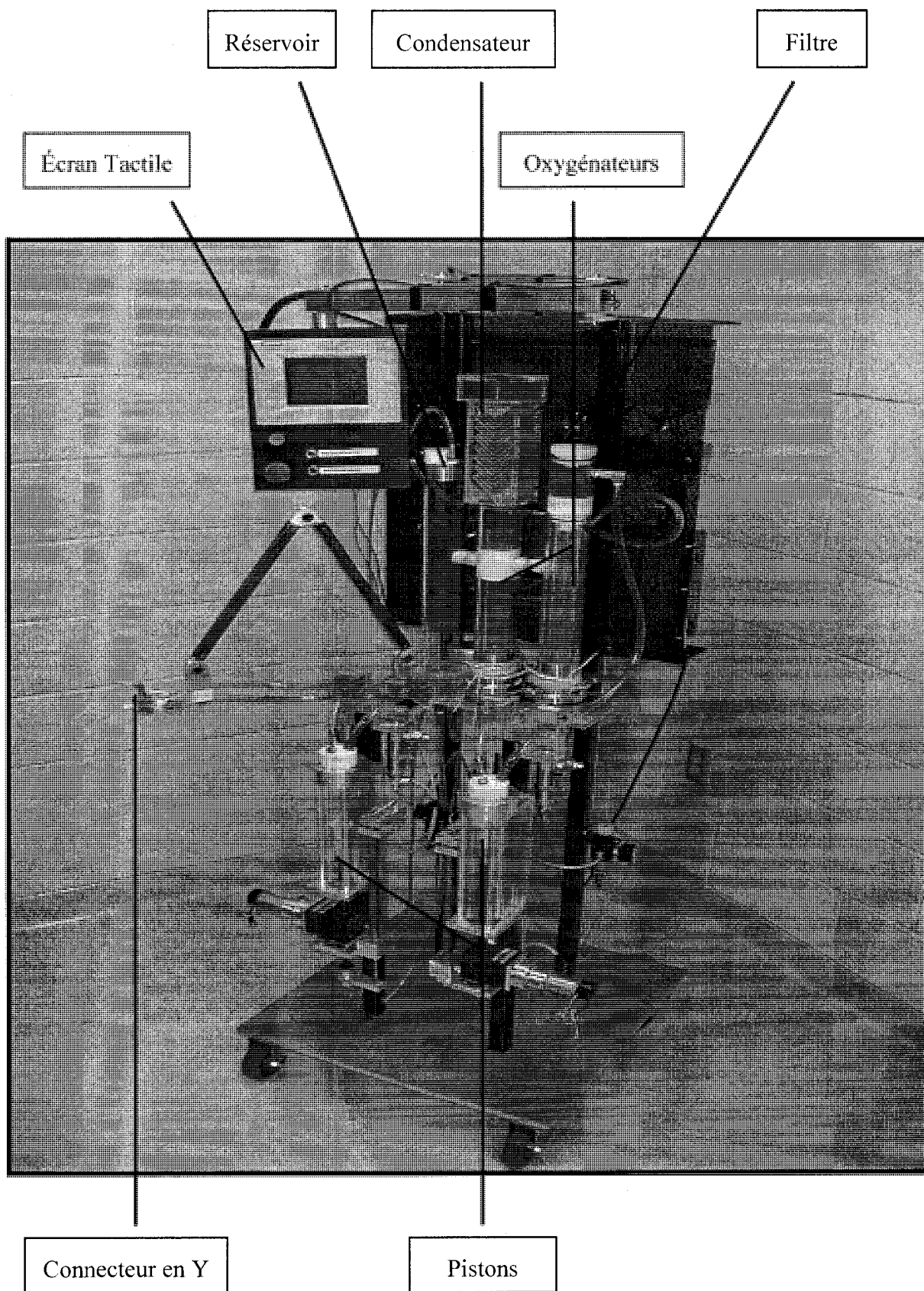
Pour minimiser le nombre de tubulure et le volume de remplissage, le système de chauffage et de condensation est intégré à l'oxygénateur. Enroulé autour de sa base métallique, l'élément chauffant permet de réchauffer et de maintenir le liquide à la température désirée. Le condenseur est installé sur l'oxygénateur et récupère les vapeurs de PFC sous forme liquide pour les retourner directement sans l'aide de tubulure. Le condenseur est un échangeur de chaleur à ailettes refroidies par deux modules thermoélectriques. L'automate programmable module la tension au condenseur et à l'élément chauffant en fonction de la température mesurée par des thermocouples. Un écran tactile

permet de modifier les paramètres en cours de VLT. Ainsi, un ordinateur n'est pas nécessaire pour faire fonctionner le ventilateur.

1.4.3. Le Ventilateur Liquidien Total: Le Fonctionnement du ventilateur

Les caractéristiques du fonctionnement du ventilateur sont les suivantes: l'inspiration et l'expiration se font suivant des profils pré-établis dans l'ordinateur du ventilateur (60). Ainsi l'inspiration se fait avec un profil de rampe tandis que l'expiration se fait suivant un profil exponentiel. Comme pour le VMC, les paramètres de la VLT peuvent changer afin de maintenir une stabilité physiologique de l'agneau, c'est-à-dire avoir les meilleurs gaz du sang possible et une stabilité cardiaque. Ces changements concernent le Volume courant qui peut varier entre 20 – 25 ml/kg, une Fréquence Respiratoire entre 3 – 5 cycles/minutes, une PEEP variant entre 5 – 10 cm H₂O et une augmentation ou diminution des Temps de pause Inspiratoire et Expiratoire.

Figure 7: Visualisation du Ventilateur Liquidien utilisé dans le projet. Le ventilateur liquidien utilisé lors de l'expérimentation est composé de deux oxygénateurs, d'un réservoir pour le PFC oxygéné, de deux pompes pour l'inspiration et l'expiration, d'un condensateur pour récupérer les pertes de PFC (vapeur), de valves, d'un filtre pour la purification du PFC expiré, d'un élément chauffant pour le chauffage du PFC et un écran tactile pour le contrôle des différents paramètres ventilatoires.



Le fonctionnement de la VLT se fait comme suit: tout d'abord, les poumons sont remplis à sa capacité résiduelle fonctionnelle (CRF = 25 ml/kg) avec du PFC pré oxygéné à 100 % et chauffé à une température de $39 \pm 0,5$ °C. Il est à noter que le remplissage de la CRF se fait en mode VLP. Cela signifie que des petites quantités (des aliquotes) de PFC sont instillées dans les poumons pendant que l'animal est sous la ventilation mécanique conventionnel. Tout se passe comme suit:

- (1) Débranchement de l'animal du VMC et instillation du PFC par gravité de 1/10 du volume de CRF total sur une période de 60 secondes.
- (2) Rebranchement de l'animal sous la VMC et attendre quelques minutes pour permettre l'adaptation et la répartition la plus homogène possible du PFC dans les poumons.
- (3) Les étapes 1 et 2 sont répétées une dizaine de fois jusqu'au remplissage complet de la CRF.
- (4) La durée totale de l'instillation du PFC ne doit pas dépasser 15 minutes **(26)**.

Après avoir établie la CRF, la ventilation liquidienne est déclenchée avec l'instillation du PFC oxygéné pour l'inspiration et cela avec une pression positive et une vidange active du PFC hors des poumons lors de l'expiration et cela avec une pression négative.

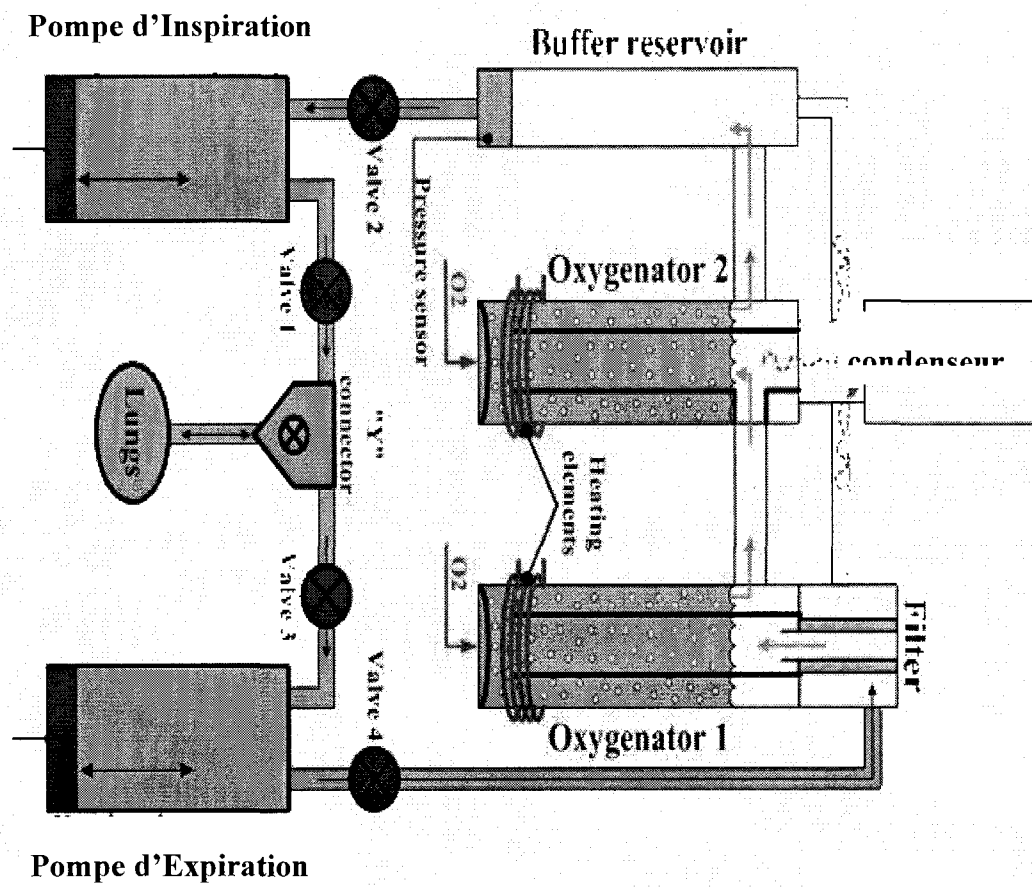
Le cycle respiratoire suit la séquence d'action représentée à la **Figure 8**. Avant de débiter la phase d'inspiration, la pompe inspiratoire retire du liquide du réservoir auxiliaire lorsque la valve 2 est ouverte et la valve 1 est fermée. Lorsque la phase d'inspiration débute la valve 1 s'ouvre, les valves 2 et 3 sont fermées et le liquide est inséré dans les poumons du patient selon le profil désiré. Pendant ce temps, la valve 4 s'ouvre et la pompe d'expiration expulse son liquide dans le filtre du premier oxygénateur. Par gravité, le liquide tombe dans la section intérieure de l'oxygénateur et par trop plein, le liquide se retrouve finalement dans le réservoir auxiliaire.

Lorsque l'inspiration est terminée, toutes les valves se ferment et la Pression alvéolaire P_{alv} est mesurée via un capteur de pression (model 1620 de Measurement Specialties Inc, ÉU). Cette pression correspond à la pression des voies aériennes et elle est mesurée au niveau de la partie distale du tube endotrachéal. L'expiration débute lorsque la valve 3 s'ouvre pour permettre à la pompe d'expiration de retirer le volume de PFC des poumons. Vers la fin de l'expiration la valve 2 s'ouvre et la pompe inspiratoire prépare un nouveau volume à insérer dans les poumons du patient. À la toute fin de l'expiration, une

seconde pause est effectuée pour mesurer la P_{alv} .

Par la suite, le PFC retiré est filtré pour enlever toutes les impuretés pouvant venir des poumons et pour éliminer le CO_2 . Cette filtration se fait par le passage du PFC sortant des poumons dans un filtre gosier branché en série pour éliminer principalement le mucus. Ce PFC est ensuite re-oxygéné et retourne dans le cycle de la ventilation qui se poursuit ainsi. **(Figure 8).**

Figure 8: Diagramme Fonctionnel du Ventilateur Liquidien Total. Le PFC circule dans un circuit fermé où il est oxygéné, chauffé, inséré dans les poumons via une pompe inspiratoire et retiré via une pompe expiratoire, filtré et retourné à l'oxygénateur No 1 pour être oxygéné à nouveau. (*Référence: R.Robert, P.Micheau, S.Cyr, O.Lesur, JP.Praud et H.Walti. A prototype of volume-controlled tidal liquid ventilator using independent piston pumps, ASAIO J. 2006; 52(6):638-645*)



1.4.4. Méthode de mesure de l'hémodynamique: Thermodilution

Le PiCCO (PULSION Medical System, Allemagne) est un moniteur physiologique permettant l'acquisition et la surveillance des paramètres hémodynamiques et volumétrique en continue du cœur gauche. **[PiCCOplus]**
(Figure 9)

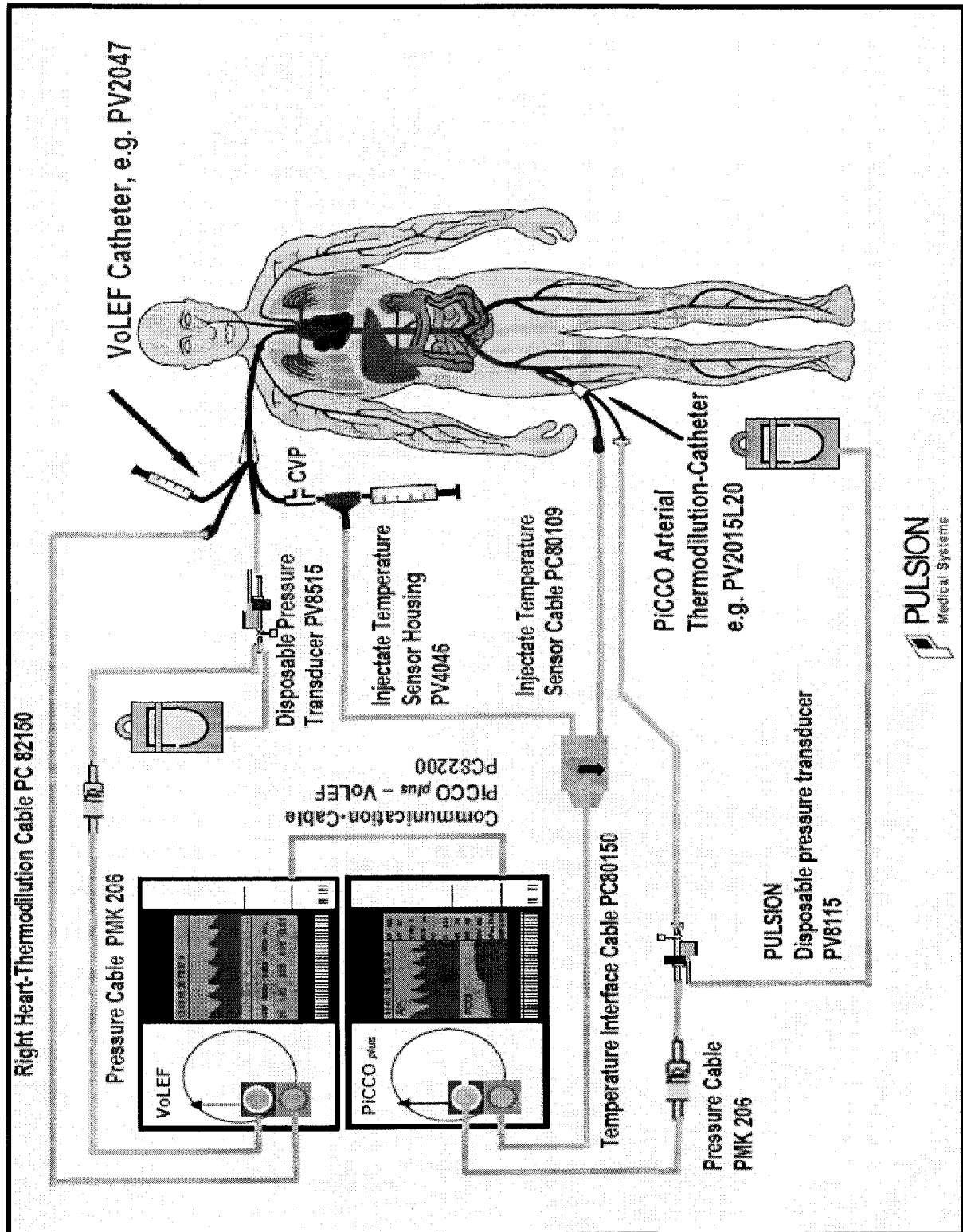
Les paramètres hémodynamiques sont déterminés par la technique de thermodilution transpulmonaire via la veine jugulaire (entrée) et par l'analyse du contour d'impulsion artériel via l'artère fémorale (sortie). Cette technique consiste à injecter un volume précis de liquide froid (salin $< 8^{\circ}\text{C}$), qui sert d'indicateur de température, dans le cathéter de la veine jugulaire qui possède de plus un capteur de température. Cet indicateur de température parcourt tout le corps pour être ensuite analysé par le cathéter de l'artère fémorale qui possède lui aussi un capteur de température. Cette différence de température du sang, due au liquide froid, entre l'entrée et la sortie permet à l'appareil de PiCCO de calculer les contours d'impulsion soit les différents données hémodynamiques. **(Figure 9)** et **[PiCCOplus]**.

Le PiCCO fournit des acquisitions selon deux groupes de paramètre. Le premier groupe de paramètre résulte de l'injection de l'indicateur de température via la voie veineuse et de la mesure de cet indicateur par la voie artérielle soit

par thermodilution artérielle. Ce premier groupe de paramètre repose sur le Débit Cardiaque artériel (DCIa), paramètre le plus important et qui sert de paramètre de référence pour le calcul des divers paramètres et volumes sanguins suivants: l'Index de la Fonction Cardiaque (IFC), le Volume Sanguin Intra thoracique (VSIT), l'Eau Pulmonaire Extravasculaire (EPEV), l'Indice Cardiaque (IC) et la Fraction d'Éjection Globale (FEG) **[PiCCOplus]**. Le deuxième groupe de paramètre est déterminé par l'analyse du contour d'impulsion et cela donne: le Débit cardiaque par Contour d'Impulsion (DCCI), la Pression Artérielle systolique (PAs), diastolique (PAd) et moyenne (PAm), la Fréquence Cardiaque (FC), le Volume d'Éjection (VE) et sa Variation (VVE), l'Index de Contractilité du Ventricule Gauche (dpmx) et la Résistance Vasculaire Systémique (RVS).

En ce qui concerne les avantages du PiCCO, c'est son installation rapide et qui fait intervenir un procédé très peu invasif: une entrée (veine jugulaire) et une sortie (artère fémorale). Il permet une utilisation et une interprétation facile des données, il donne les paramètres hémodynamiques du cœur gauche et il permet une évaluation de la perméabilité pulmonaire, c'est-à-dire l'EPEV pour l'Eau Pulmonaire Extra Vasculaire qui est un dont un indice de l'augmentation de la sévérité du SDRA. **(61)**. D'autre part, en ce qui concerne la fiabilité de cette technique de thermodilution en Ventilation Liquidienne Totale, cette dernière a été évaluée chez des agneaux sains (poumons sans aucune blessure) dans notre laboratoire **(65)**.

Figure 9: La technique de Thermodilution Transpulmonaire et Pulmonaire (PiCCO et VoLEF). Technique qui consiste à injecter un volume de liquide froid dans le cathéter de la veine jugulaire et qui parcourt tout le corps pour être ensuite analysé par le cathéter de l'artère fémorale qui possède un senseur de température. Cette différence de température du sang, entre l'entrée et la sortie permet de calculer les paramètres *hémodynamiques* et *volumétriques* en continue du *cœur gauche (PiCCO)* et *droit (VoLEF)* et *l'analyse du contour d'Impulsion artériel et veineux*.



Avec autorisation du Groupe Pulsion

1.4.5. La sonde de Swan Ganz et le VoLEF

- **La Swan Ganz**

Utilisée depuis plus de 30 ans, la sonde de Swan Ganz (PV2047, VoLEF Cathéter par PULSION Medical Systems, Allemagne) trouve son utilité dans les domaines des maladies cliniques et des procédures chirurgicales où les pressions cardiaques sont nécessaires. Elle est aussi connue comme le cathétérisme du cœur droit [**PiCCOplus**].

Son installation est simple. Elle est introduite via le cathéter de la veine jugulaire où elle commence son parcours pour le termine dans l'artère pulmonaire après avoir traversé le cœur et ses deux cavités soient l'oreillette droite et le ventricule droite. Son positionnement se fait par un monitoring continu des courbes de pressions, visibles à partir de la machine de VoLEF. La Swan Ganz est en position ouverte en permanence sauf pour la mesure de certains paramètres (PCPB/PAPO principalement).

▪ Le VoLEF

Le VoLEF (PULSION Medical System, Allemagne) comme le PiCCO est un moniteur physiologique permettant l'acquisition et la surveillance des paramètres hémodynamiques et volumétrique en continue du cœur droit et du sang veineux. Son utilisation est indiquée chez les patients chez lesquels un monitoring cardiovasculaire et volumétrique est requis, comme lors des chirurgies et autres soins cardiologiques [**PiCCOplus**].

Les paramètres hémodynamiques du VoLEF sont déterminés par la technique de thermodilution transpulmonaire via la veine jugulaire et par l'analyse du contour d'impulsion veineux soit via la veine jugulaire (**62, 63**). La technique de thermodilution pulmonaire a été vue plus haut dans la description du PiCCO. Son installation est simple et très peu invasive et nécessite les mêmes entrées et sorties que celles du PiCCO soit la veine Jugulaire pour l'entrée et l'artère fémorale pour la sortie.

▪ Les Paramètres dérivés de la sonde de Swan Ganz et du VoLEF

Le VoLEF et la Swan Ganz se combinent pour fournir des paramètres qui permettent de mesurer, en position ouverte, les pressions des cavités cardiaques droites soient l'Oreillette Droite (OD) et le Ventricule Droit (VD), de l'Artère Pulmonaire (AP), de la Veine Centrale (PVC) et en position fermée, la Pression Capillaire Pulmonaire Bloquée (PCPB ou PAPO). Ils peuvent aussi, déterminer le Débit Cardiaque dans l'artère pulmonaire (COpa), donner le Volume de Sang Intra thoracique (VSIT) et de chaque cavité du cœur, de prélever du sang de chaque cavité cardiaque droite (gaz du sang veineux) et de l'Artère Pulmonaire et de mesurer en continue la Saturation Veineuse (SvO₂). Ainsi ils donnent donc une idée précise sur la précharge cardiaque **(63)**. Ils permettent, de plus, de calculer les Résistances Vasculaires Pulmonaires (RVP) et d'avoir les mêmes données hémodynamiques que le PiCCO mais du côté droit du cœur.

Dans le contexte du projet, la Swan Ganz est utilisé pour compléter et corroborer les données hémodynamiques du PiCCO en plus de donner la Pression de l'Artère Pulmonaire Bloqué (PCPB ou PAPO) et les RVP. Sa combinaison avec le VoLEF permet de donner des informations (les pressions et les volumes) sur les relations existant entre le cœur et les poumons, élément que ne fournit pas le PiCCO.

1.4.6. Mesure des Gaz du sang

Les Gaz du sang sont déterminés dans le laboratoire même et cela en utilisant un pH/Blood Gaz Analyzer 1306 (Coulter Electronic, Ltd, Instrumentation Laboratory Lexington, ÉU). Cet appareil permet de fournir les données des gaz artériels et veineux en plus des données sur le taux d'hémoglobine dans le sang de l'animal.

1.4.7. Autres matériels

Pour les prélèvements de sang nécessaires pour les gaz du sang artériels et veineux et pour le dosage des Lactates et Pyruvates, l'utilisation de seringue héparinée (héparine sodique de Organon Canada Ltd, On - Canada) est nécessaire.

Les données de lactate et Pyruvates permettent de donner une idée sur la perfusion des organes en général soit de l'importance du métabolisme anaérobie au cours de l'expérience qui dure 4 heures. Ainsi le lactate et les Pyruvates sont analysés par un appareil soit le Agilent 6890N (Agilent Technologies, ÉU) via la technique des acides organiques. De plus, les données de lactates et de Pyruvates permettent de calculer le rapport entre les deux et ainsi de déterminer si le modèle expérimental est bien perfusé ou pas que ce soit

lors de la VLT ou lors de la VMC.

L'hydratation était assurée par une solution de glucose 5 % injectée en continue (4 ml/kg/h) via le cathéter de la veine jugulaire.

De plus l'acquisition des mesures hémodynamiques et de la pression pleurale était synchronisée avec l'enregistrement des paramètres de la ventilation liquidienne.

2.0 Protocole Expérimental

Le lavage alvéolaire ou la blessure pulmonaire consiste à laver les poumons avec du HCl pour créer les perturbations pathophysiologiques qui sont caractérisées par (1) une hypo perfusion pulmonaire et une hypertension pulmonaire et (2) une ventilation inadéquate due à la consolidation et à l'oedème pulmonaire (57).

2.1 Matériel de lavage

Pour le lavage, de l'acide chlorhydrique (HCl) dilué au laboratoire pour avoir un pH compris entre 1,2 et 1,6 était utilisé. L'acide est maintenu à une température de 37 °C dans un bain marie.

2.2 Méthode de lavage

I. Procédure avant lavage (baseline)

Le procédure avant le lavage au HCl soit le 'Baseline' pré lavage, consiste, après avoir augmenté la FiO_2 à 100 %, à recueillir les données respiratoires du ventilateur mécanique conventionnel, les données sanguines

soit les échanges gazeux (Gaz du sang artériel et veineux), les données hémodynamiques et enfin les données biochimiques (lactate, pyruvate et glycémie

II. Blessures Pulmonaires

La blessure pulmonaire est établie en VMC en utilisant 10 ml/kg de HCl chauffé comme liquide de lavage. Il est à noter que ce protocole expérimental de lavage a été accepté par le Comité d'Éthique de l'Université de Sherbrooke.

Le déroulement de la blessure se fait comme suit: le VMC est débranché et le HCl est instillé au niveau des poumons (via des seringues de 60 ml dans un tube de gavage 8 Fr qui, lui-même, est inséré dans le tube endo-tracheale) par gravité en utilisant un gradient de 20 cm H₂O. Pendant l'instillation, le thorax est agité doucement pour permettre une dispersion plus générale et plus homogène du liquide dans tout le poumon. Après l'instillation, le ventilateur est rebranché durant une minute environ pour laisser agir l'acide chlorhydrique avec une PEEP à présent égale à 9 cm H₂O comme seul changement des paramètres ventilatoires par rapport aux paramètres de départ. Après une minute, le ventilateur est redébranché et le liquide est drainé par gravité et par succion douce à l'aide d'un tube de succion. Le volume de liquide récupéré lors de la succion est mesuré. Après le drainage, l'agneau est replacé en VMC et 10 à 15 minutes plus tard un gaz du sang artériel est réalisé pour connaître l'état des

échanges gazeux chez l'agneau.

La procédure est reconduite jusqu'à l'obtention d'une diminution de 50 % de la PaO_2 par rapport aux mesures obtenues lors du 'baseline' prélavage qui confirme ainsi la présence d'une blessure significative. Entre 15 et 20 minutes sont permises entre chaque lavage. Les liquides drainés après chaque lavage, étaient récupérés, mesurés et notés.

III. Randomisation

Après que la blessure pulmonaire soit établie, un tirage au sort est réalisé pour assigner chaque agneau dans un des différents groupes de ventilation soit : (1) la Ventilation Mécanique Conventionnel (VMC), (2) la Ventilation Liquidienne Totale avec du PerFluoroOctylBromide (VLT PFOB) ou (3) la Ventilation Liquidienne Totale avec du PerFluoroDécalin (VLT PFdécalin ou VLT PFDEC). Il est à noter que ces deux types de PFCs ont été acceptés et approuvés pour usage et évaluation médicale en 1993.

2.3 Les Trois groupes de ventilation

I. La VLT avec du PFOB et la VLT avec du PFDEC

Dans cette étude nous avons utilisé deux types de PFC, du PFOB ou du PFDEC dont les caractéristiques sont précisées dans le tableau (**Tableau II: Les caractéristiques des différents PFC**). Le PFC (25 ml/kg) pré oxygéné ($PiO_2 = 1.0$) et chauffé à 39 °C est délivré par gravité aux poumons pour remplir la Capacité Résiduelle Fonctionnelle (CRF) via la technique de VLP décrite plus haut et cela sur une durée de 15 minutes. Par la suite la ventilation liquidienne pouvait débuter avec les paramètres de base suivants: une Fréquence Respiratoire (FR) de 3 – 5 cycles/minutes, un Volume courant (V_t) de 20 ml/kg, un Temps de Pause Inspiratoire et Expiratoire de 0.5 secondes, un PiO_2 de 1.0 et une Température du PFC de 39 °C $\pm$ 0,5 °C.

II. La Ventilation Mécanique Conventionnelle (VMC)

La VMC est réalisée en mode VCRP (*Volume Controlled Regulated Pressure*) avec les paramètres suivants: la Fréquence Respiratoire (FR) est à 60 RPM, le Volume Courant (V_t) entres 9 et 11 ml/kg, la PEEP à $\pm$ 9 cm H₂O, le Temps inspiratoire (T_i) est maximisé et la FiO_2 est à 100 %. Ces valeurs initiales pouvaient cependant être changées dépendant de l'état de chaque agneau soit

des échanges gazeux durant le déroulement de l'expérience.

2.4 Recueil des données

Les prélèvements et les acquisitions se font aux temps T0, T30, T60, T90, T120, T150, T180, T210 et T240. Le temps T0 est considéré comme le Temps post lavage. Ainsi, à chaque 30 minutes, des gaz du sang artériels et veineux sont analysés, des données hémodynamiques sont recueillies, les données ventilatoires sont obtenues et enfin les données biochimiques sont analysées.

2.5 Objectifs ventilatoires et hémodynamiques

Durant les quatre (4) heures de l'expérience, des objectifs ventilatoires et hémodynamiques communs ont été fixés pour les trois (3) groupes de ventilation. Ces objectifs concernent principalement les paramètres respiratoires et les paramètres hémodynamiques et secondairement les paramètres métaboliques et les paramètres ventilatoires.

1. Paramètres Respiratoires

Par adaptation du support ventilatoire, l'objectif est de maintenir:

- $\text{PaO}_2 > 100 \text{ mmHg}$
- PaCO_2 entre 30 – 50 mmHg
- $\text{pH} > 7.25$

- **Si** le $\text{pH} < 7.25$ et **Si** la $\text{PaCO}_2 < 50 \text{ mmHg}$

On injectera du CO_3HNa soit du Bicarbonate selon l'équation suivante

$$\text{CO}_3\text{H}-(\text{meq}) = \text{Base Déficit (meq)} \times \text{Poids naissance} \times 0.3$$

- **Si** le $\text{pH} < 7.25$ et **Si** la $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$

On injectera du THAM 0.3 Mole selon l'équation suivante

$$\text{THAM (ml)} = \text{Base Déficit (meq)} \times \text{Poids naissance}$$

2. Paramètres Hémodynamiques

Le but est de maintenir la Pression Artérielle moyenne (PAm) supérieure à 50 mmHg avec des bolus de 10 ml/kg de salin 0.9 Na Cl ou de Lactate Ringer et des Inotropes si nécessaire, tel la dopamine à une concentration entre 5-10 mcg/kg/min.

3. Paramètres Métaboliques

L'objectif principal est de maintenir

- Les C/S soit la glycémie entre 40 - 100 mg/100 ml
- La température de l'animal à $39^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

4. Paramètres Ventilatoires

Selon les données des paramètres des échanges gazeux, c'est-à-dire les données des gaz du sang artériel et veineux, les paramètres ventilatoires de la VMC ou de la VLT peuvent être modifiés pour permettre des échanges gazeux adéquats et par le fait même une bonne ventilation pulmonaire.

2.6 Euthanasie

À la fin des quatre (4) heures de l'expérience, l'agneau est euthanasié avec une dose létale de Pentobarbital (50 mg/kg) et le PFC est récupéré par gravité (pour les VLTs seulement). Le poids final de l'agneau est noté et un examen macroscopique des poumons est réalisé pour voir l'état des poumons. Par la suite, des prélèvements post-mortem sont réalisés et qui consistent en des morceaux de poumons soit les zones antérieures et postérieures du côté droit et gauche pour des analyses microscopiques et histologiques futures. D'autre part, d'autres morceaux du poumons sont prélevés pour fin de comparaison entre le poids humide et le poids sec des poumons **$$\left[\frac{\text{Poids humide} - \text{Poids sec}}{\text{Poids sec}} \right]$$**. Enfin, le rapport entre le poids initial et le poids final de l'animal est déterminé.

3.0 Analyses statistiques

L'analyse statistique utilisée pour permettre les différentes comparaisons a été réalisée par le logiciel: **Système SAS: The GLM Procedure**.

Le logiciel **Système SAS** permet avec une ANOVA à deux variances et pour des mesures répétées, de faire des comparaisons entre les différents paramètres recueillis durant l'expérience. Cette comparaison se fait par le calcul de la moyenne et qui permet ainsi la comparaison entre chaque temps t, entre chaque groupe et entre chaque groupe par rapport à chaque temps t et cela pour chaque facteur recueilli au cours de l'expérience.

Tout d'abord, les analyses consistaient à comparer en premier lieu deux types de ventilation; soit la Ventilation Liquidienne à la Ventilation Gazeuse et ensuite de comparer deux types de PFC utilisés pour réaliser la Ventilation Liquidienne; soit le PFOB au PFDEC. Pour cela, le **Tukey-Kramer** qui permet de comparer plusieurs groupes entre eux par suite de l'ajustement pour des comparaisons multiples, a été utilisé. Il permet ainsi de comparer la moyenne de chaque groupe entre elles et de déterminer par le fait même la probabilité (p).

Par la suite, les analyses consistaient à comparer les quatre (4) heures de l'expérience au temps Post Lavage et cela dans les différents groupes. Le

Tukey-Kramer permet aussi de comparer chaque temps de l'expérience entre eux et par rapport au temps Post Lavage. La comparaison pour chaque temps et entre chaque groupe se fait par le calcul de la moyenne et la détermination du p.

3. Résultats

I. Agression pulmonaire:

1. Échanges Gazeux

Comme nous pouvons le voir dans le **Tableau 3**, la procédure de lavage à l'acide chlorhydrique (HCl) s'accompagnait d'une diminution très significative ($p < 0,01$) de la PaO_2 par rapport au temps pré lavage (PaO_2 moyenne en pré lavage était de 404,7 mmHg et en post lavage de 52,6 mmHg). De plus, l'insulte pulmonaire au HCl s'accompagnait d'une augmentation significative ($p < 0.01$) de la $PaCO_2$ ($PaCO_2$ moyenne en pré lavage était de 38,9 mmHg et en post lavage de 63,9 mmHg) et d'une diminution significative ($p < 0,01$) du pH artériel (pH moyen en pré lavage était de 7,4 et en post lavage de 7,1).

Par ailleurs, les données (PaO_2 , $PaCO_2$ et pH) étaient similaires ($p > 0.05$) pour les trois groupes d'animaux testés lors de cette étude (VLT – PFOB, VLT – PFDEC et VMC).

Tableau 3: Récapitulatif des résultats (moyenne) des échanges gazeux avant et après l'agression pulmonaire à l'acide

	Pré Lavage	Post Lavage	p
PaO₂ mmHg	404,7	52,6	< 0,01
PaCO₂ mmHg	38,9	63,9	< 0,01
pH	7,4	7,1	< 0,01

2. Profil Cardiovasculaire

Comme il est montré dans le **Tableau 4**, la procédure de lavage ne s'accompagnait pas, par rapport au temps pré lavage, d'une baisse significative de la Pression Artérielle moyenne (PAm) et du débit cardiaque mesurés tant par la méthode de thermodilution pulmonaire (DCIpa) que transpulmonaire (DCIa) restait stable malgré la diminution significative ($p = 0,0016$) du volume d'éjection systolique indexé au post lavage (VEI moyen en pré lavage était de 23 ml/m² et en post lavage de 18,3 ml/m²), non compensée ($p > 0,05$) par une augmentation de la Fréquence cardiaque (Fc, $p = 1.000$). Le maintien du débit cardiaque était probablement la résultante d'une augmentation significative ($p = 0,0016$) de la contractilité du ventricule gauche après le lavage au HCl (dPmx moyenne en pré lavage était de 830,5 mmHg/sec et en post lavage de 927,9 mmHg/sec) et en lien avec l'augmentation de la pré charge cardiaque, d'une part du cœur droit comme le montre l'augmentation significative ($p = 0,0016$) de la Pression

Veineuse Centrale (PVC moyenne en pré lavage était de 1,00 mmHg et en post lavage de 2,5 mmHg) et d'autre part du cœur gauche, comme le montre l'augmentation significative ($p = 0,0016$) de la Pression Artérielle Pulmonaire d'Occlusion (PAPO moyenne en pré lavage était de 3,6 mmHg et en post lavage de 5,2 mmHg). Par ailleurs, il n'existait pas de variation de la post-charge du ventricule gauche après le lavage à l'acide puisque les Résistances Vasculaires Systémiques (RVSI) ne variaient pas significativement ($p = 0,9976$).

En ce qui concerne la circulation pulmonaire il est clair que le lavage à l'acide induisait une augmentation significative ($p < 0,0001$) des Résistances Vasculaires Pulmonaires (RVPI moyennes en pré lavage était de $358,6 \text{ dyne} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{sec} \cdot \text{m}^2$ et en post lavage de $740,6 \text{ dyne} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{sec} \cdot \text{m}^2$) et de la Pression Artérielle Pulmonaire moyenne (PAPm moyenne en pré lavage était de 29,2 mmHg et en post lavage de 41,5 mmHg). Cette augmentation était en lien direct avec la blessure pulmonaire induite par le lavage à l'acide chlorhydrique et aggravée par la vasoconstriction hypoxique et l'augmentation significative ($p < 0,001$) de la Pression Positive de Fin d'Expiration (PEEP moyenne en pré lavage était de 4,4 cm H₂O et en post lavage de 9,1 cm H₂O).

L'agression pulmonaire à l'acide HCl s'accompagnait de plus d'une augmentation de la perméabilité alvéolo-capillaire avec la création d'un œdème pulmonaire objectivé dans notre modèle par l'augmentation très significative ($p = 0,0003$) de l'Eau Pulmonaire ExtraVasculaire (EPEVI moyen en pré lavage était

de 35,3 ml/kg et en post lavage de 65,5 ml/kg). Cet œdème pulmonaire était certainement aussi favorisé par l'augmentation importante et significative ($p < 0.001$) de la Pression Positive de Fin Inspiration nécessaire pour maintenir un niveau d'oxygénation suffisant après l'insulte au HCl (PEIP moyenne en pré lavage était de 12,4 cm H₂O et en post lavage de 20,7 cm H₂O).

Par ailleurs, toutes les données hémodynamiques post lavages (Pam, DCIa, DCIpa, Fc, VEI, dPmx, PVC, PAPO, RVSI, PAPm, RVPI,) étaient similaires ($p > 0,05$) pour les trois groupes d'animaux testés lors de cette étude (VLT-PFOB, VLT-PFDEC et VMC).

Tableau 4: Récapitulatif des résultats (moyennes) du profil cardiovasculaire
avant et après l'agression pulmonaire à l'acide

	Pré Lavage	Post Lavage	p
PAm mmHg	57,2	49,9	= 0,1302
DCIa l/min/m ²	5,2	4,3	= 0,5998
RVSI dyne*cm ⁻⁵ *sec*m ²	914,8	854,6	= 0,9976
Fc batt/min	176	179	= 1,000
VEI ml/m ²	23,0	18,3	= 0,0016
dPmx mmHg/sec	830,5	927,9	= 0,0016
PVC mmHg	1,00	2,5	= 0,0016
PAPm mmHg	29,2	41,5	< 0,001
DCIpa l/min/m ²	4,5	3,9	< 0,0001
RVPI dyne*cm ⁻⁵ *sec*m ²	358,6	740,6	< 0,0001
PAPO mmHg	3,6	5,2	= 0,0016

II. Comparaison entre les deux modes de ventilation étudiés (VLT et VMC)

1. Support Respiratoire

Après l'agression pulmonaire et la randomisation entre les trois groupes de ventilation les paramètres de ventilation étaient ajustés pour permettre d'atteindre les objectifs d'échanges gazeux spécifiés par le protocole. Comme il est montré dans le **Tableau 5** et outre les différences de réglages inhérentes aux deux modes de ventilation (V_t plus élevé, fréquence respiratoire plus basse, augmentation du T_i en VLT) on voit que pendant les 240 minutes du protocole, la VLT permettait d'atteindre les objectifs d'échanges gazeux spécifiés par le protocole avec un niveau de PEEP significativement plus bas ($p = 0,0092$) qu'en VMC (PEEP moyenne en VLT était de 7,0 cm H_2O et en VMC de 11,2 cm H_2O) et cela sans augmentation significative ($p = 0,6658$) de la pression Positive de Fin Inspiration (PEIP). Ceci permettait de travailler avec des pressions moyennes des voies aériennes significativement plus basses ($p = 0,0003$) en VLT que en VMC (PMA moyenne en VLT était de 8,5 cm H_2O et en VMC de 17,2 cm H_2O).

De plus, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes de VLT (PFOB et PFDEC) suggérant que le type de PFC n'influçait pas significativement les paramètres de ventilation en VLT.

Tableau 5: Résultats comparatifs (moyennes) du support respiratoire entre la VLT et la VMC

		VLT	VMC	p
PEEP	cm H ₂ O	7,0	11,2	= 0,0092
PMA	cm H ₂ O	8,5	17,2	= 0,0003
PEIP	cm H ₂ O	25,7	24,1	= 0,6658

2. Échanges gazeux

Comme nous pouvons le voir dans le **Tableau 6**, et malgré une tendance à une moins bonne oxygénation en VLT, la PaO₂ était similaire quel que soit le type de ventilation (PaO₂ moyenne en VLT était de 87,5 mmHg et en VMC de 134,6 mmHg), et n'atteignait pas la signification statistique (p = 0,645). La PaCO₂ était de même similaire (p = 0,9370) entre les deux types de ventilation, (PaCO₂ moyenne en VLT était de 54,7 mmHg et en VMC de 54,2 mmHg), de même que le pH (pH moyen en VLT était de 7,21 et en VMC de 7,20) qui était maintenu avec un volume de tampon (Bicarbonate de Na ou THAM) identique (p > 0,05) quel que soit le mode de ventilation utilisé (le volume de tampon moyen en VLT était de 20,0 cc/kg et en VMC de 12 cc/kg). En outre, le rapport lactate/pyruvate (L/P ratio) reflète d'une éventuelle hypoxie tissulaire

n'était pas significativement différent ($p = 0,6741$) entre les deux modes de ventilation (L/P ratio en VLT était de 15,0 mmol/l et en VMC de 12,8 mmol/l).

Par ailleurs, il n'existait aucune différence statistique entre les deux groupes de VLT (PFOB et PFDEC) pour la PaO_2 , la PaCO_2 , le pH et le L/P ratio) et aucune différence en fonction du temps pour les trois groupes.

Ces résultats montrent que la VLT est capable d'assurer des échanges gazeux et tissulaires similaires à ceux obtenus en VMC avec un niveau de pression moyenne des voies aériennes deux fois moindre.

Tableau 6: Résultats comparatifs (moyenne) des échanges gazeux entre la VLT et la VMC

	VLT	VMC	p
PaO_2 mmHg	87,5	134,6	= 0,645
PaCO_2 mmHg	54,7	54,2	= 0,9370
pH	7,21	7,20	= 0,8824
L/P ratio mmol/l	15,0	12,8	= 0,6741

3. Profil Cardiovasculaire

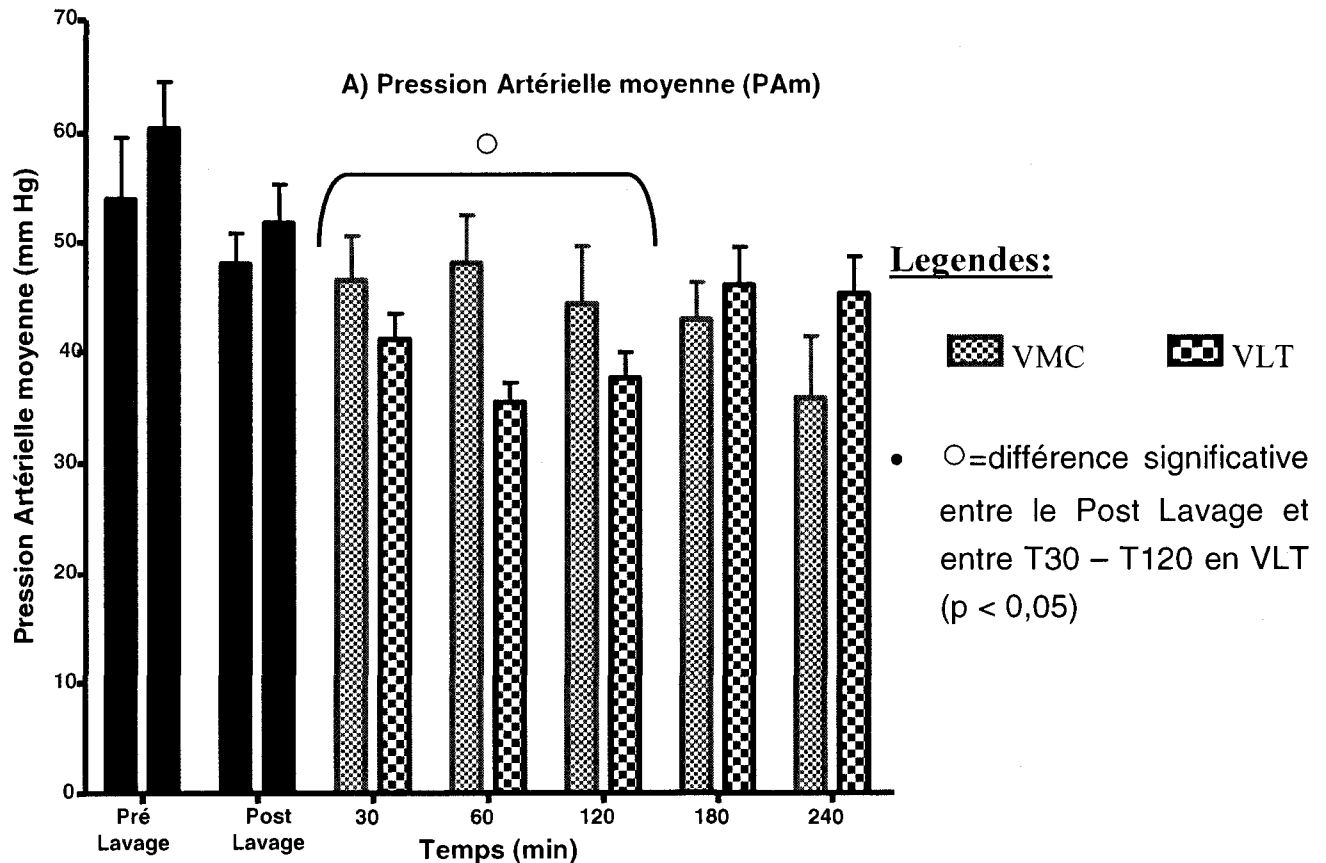
Comme nous pouvons le voir sur le **Tableau 7** le type de ventilation, liquidienne ou conventionnelle, n'influçait que peu le profil cardiovasculaire moyen des animaux au cours des 240 minutes de l'expérience.

La PAm était en effet maintenue de façon similaire quel que soit le type de ventilation. De plus, on ne notait aucune différence significative ($p > 0,05$) dans le niveau de support cardiovasculaire qui était nécessaire pour maintenir une PAm ≥ 50 mmHg (le volume moyen de remplissage en VLT était de 148,2 ml/kg et en VMC de 130 ml/kg). Par contre, comme l'illustre la **Figure 1 A** la tendance à la diminution de la PAm après le lavage à l'acide était significativement plus marquée dans le groupe d'animaux ventilés en VLT que dans le groupe ventilé en VMC. Cette diminution de la PAm par rapport au temps post lavage bien que significative ($p < 0,05$ entre T30 et T120) était cependant transitoire. Le débit cardiaque mesuré tant par la méthode de thermodilution pulmonaire (DCIpa) que transpulmonaire (DCIa) était similaire ($p = 0,8377$) quel que soit le type de ventilation et ne s'accompagnait en moyenne d'aucune différence significative de la Fc, du VEI ou de la contractilité cardiaque du cœur gauche (dPmx)

Tableau 7: Résultats comparatifs (moyennes) du profil cardiovasculaire entre la
VLT et la VMC

	VLT	VMC	P
PAm mmHg	45,3	43,9	> 0,05
DCIa l/min/m ²	5,7	5,6	= 0,8377
Fc batt/min	188	203	= 0,1531
VEI ml/m ²	21,20	20,6	= 0,7824
dPmx mmHg/sec	1166	936,7	= 0,2941
RVSI dyne*cm ⁻⁵ *sec*m ²	560	690,3	= 0,2818
PVC mmHg	4,1	3,8	= 0,8099
PAPm mmHg	42,1	41,6	= 0,8310
DCIpa l/min/m ²	4,4	4,7	= 0,6710
RVPI dyne*cm ⁻⁵ *sec*m ²	625,9	609,1	= 0,6604
PAPO mmHg	9,6	7,5	= 0,2448

Figure 1 Graphiques des paramètres hémodynamiques (sanguins)



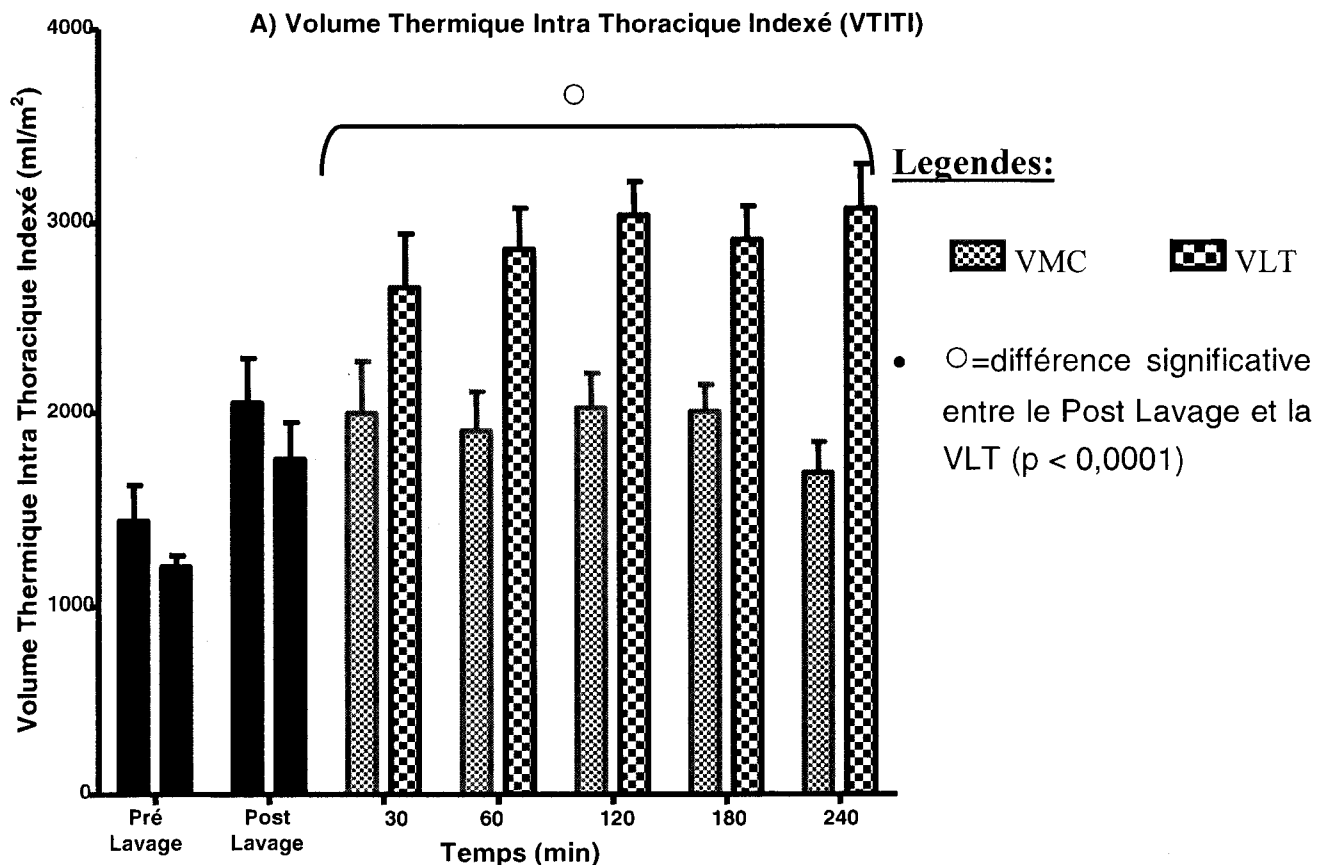
Il faut cependant noter qu'avec le temps la VLT s'accompagnait par rapport au temps post lavage d'une augmentation significative ($p < 0,05$) au temps T150 – T240 de la contractilité du cœur gauche (dPmx) et d'une augmentation de la pré charge d'une part du cœur droit comme le montre l'augmentation significative ($p < 0,005$) au temps T180 – T240 de la pression veineuse centrale (PVC) et d'autre part du cœur gauche, comme le montre l'augmentation significative ($p < 0,001$) de la Pression Artérielle Pulmonaire d'Occlusion (PAPO) au temps T90 – T240. La PAPO était par ailleurs significativement plus élevée dans le groupe VLT que dans le groupe VMC aux

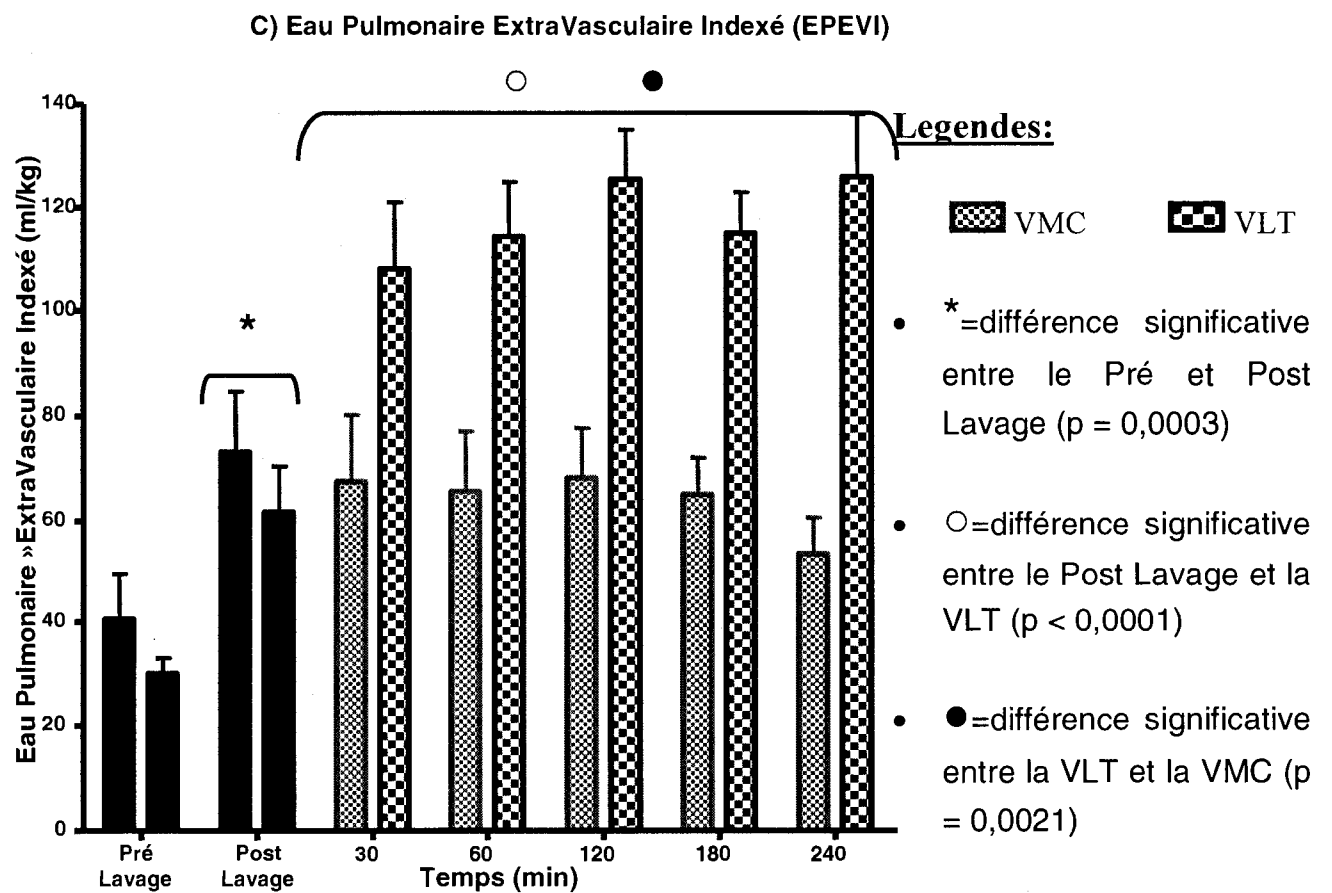
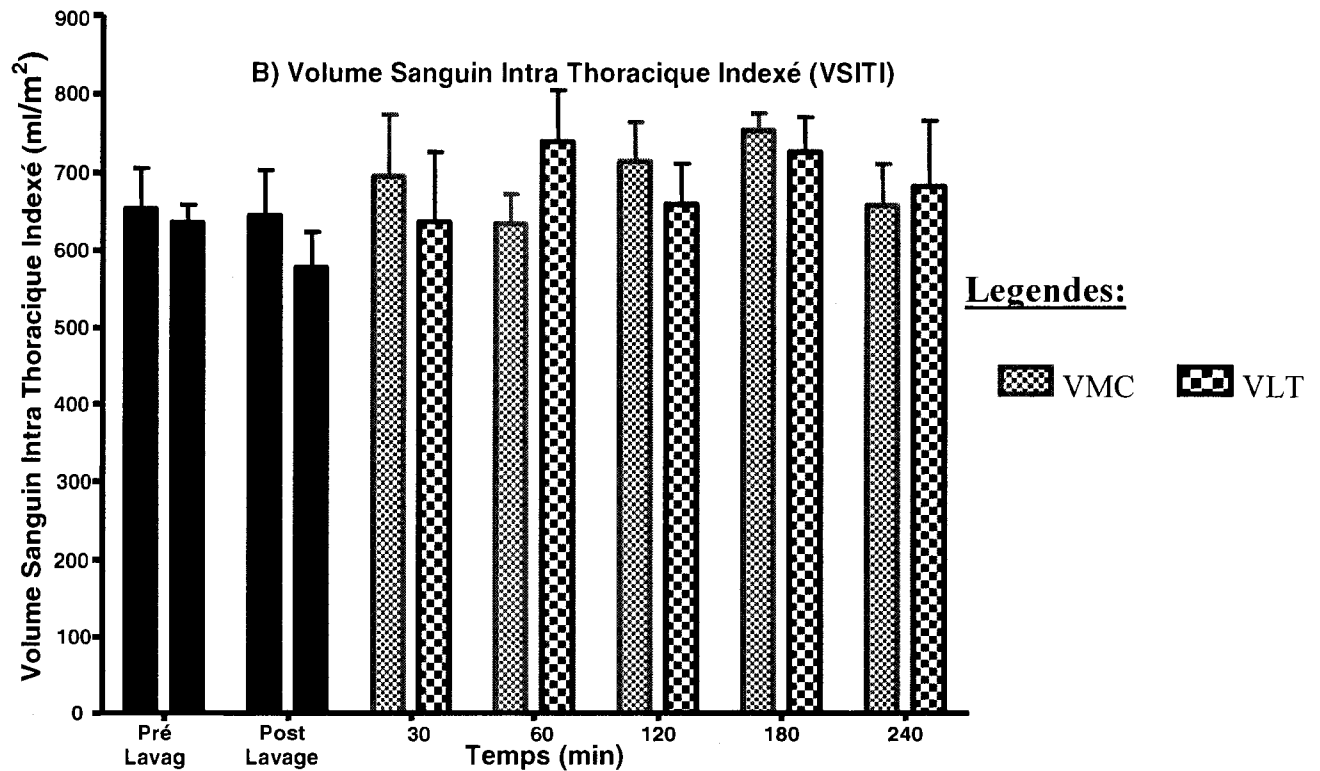
temps T90 et T150 ($p < 0,05$). De plus, la VLT s'accompagnait, par rapport au temps post lavage, d'une diminution de la post charge du ventricule gauche puisque les RVSI étaient significativement diminuées durant les 240 minutes de l'expérience ($p < 0,05$). Par ailleurs, les résistances vasculaires pulmonaires (RVPI) restaient élevées sans être influencées par le type de ventilation ou le facteur temps.

D'autre part, comme on peut bien le voir sur la **Figure 2 (C)** l'eau pulmonaire extra vasculaire (EPEVI), qui est le reflet de la perméabilité alvéolo-capillaire et de l'œdème pulmonaire restait stable par rapport aux données post lavages et au cours des 240 minutes de l'expérience chez les animaux ventilés en VMC. Par contre, on notait par rapport aux données post lavages une augmentation très significative ($p < 0,0001$) de l'EPEVI chez les animaux ventilés en VLT (EPEVI moyen post lavage était de 65,5 ml/kg et de 117,8 ml/kg pour les 240 minutes de l'expérience). Cette différence était très significative ($p = 0,0021$) entre les deux modes de ventilation (EPEVI moyen était de 117,8 ml/kg en VLT et de 64,9 ml/kg en VMC). Cette augmentation n'est cependant que le reflet de l'augmentation du Volume Thermique Intra Thoracique (VTITI) (**Figure 2 (A)**) en raison de la très grande capacité thermique du PFC par rapport à l'air et qui augmentait significativement en VLT par rapport aux données post lavages (VTITI moyen post lavage était de 407,7 ml/m² et de 2911 ml/m² pour les 240 minutes de l'expérience) alors qu'elle restait stable chez les animaux ventilés en VMC. Cette différence était très significative ($p = 0,0055$) entre les deux modes

de ventilation (VTITI moyen était de 2911 ml/m² en VLT et de 1942 ml/m² en VMC). L'EPEVI est en effet la différence entre le VTITI et le Volume Sanguin Intra Thoracique (VSITI) qui comme nous le voyons sur la **Figure 2 (B)** restait stable par rapport aux données post lavages et au cours des 240 minutes de l'expérience. Cette différence des EPEVI entre les deux modes de ventilation représente donc essentiellement le volume de PFC contenu dans le poumon au cours de la VLT.

Figure 2 Graphiques des paramètres hémodynamiques (Liquidiers)



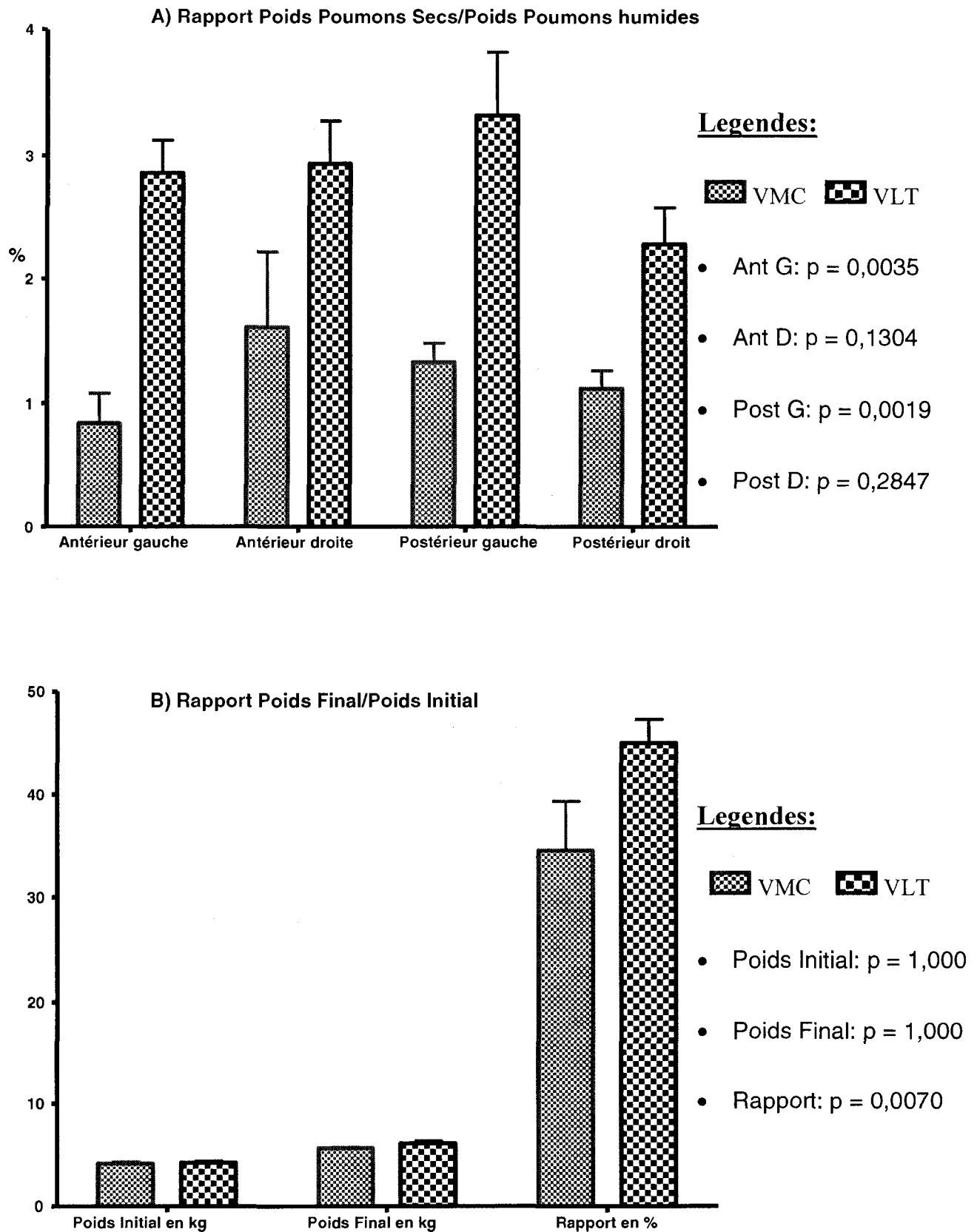


De plus, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes de VLT (PFOB et PFDEC) pour les paramètres étudiés suggérant que le type de PFC n'influçait pas significativement les paramètres de l'hémodynamiques en VLT.

4. Profil morphologique

Comme nous pouvons le voir dans les **Figures 3 (A) et 3 (B)**, l'utilisation du PFC lors de la Ventilation Liquidienne Totale crée un gain de poids significatif chez le modèle expérimental. Ce gain de poids, que ce soit au niveau pulmonaire (rapport poids poumons secs/poids poumons humides) **Figure 3 (A)** ou corporel (rapport poids initial/poids final) **Figure 3 (B)** résulte principalement des caractéristiques du PFC (forte densité et de tension de surface) et de l'absorption du PFC au niveau tissulaire. Cette absorption ne présente toutefois pas de conséquences cliniques car le PFC est éliminé avec le temps par l'organisme et selon COX (57), cette absorption et accumulation restent très minimes.

Figure 3: Graphiques des données morphologiques



4. Discussion

I. Validation du modèle expérimental

Dans le but de réaliser cette étude expérimentale randomisée et comparative utilisant la ventilation liquidienne totale (VLT) comme mode de ventilation, nous avons créé notre propre modèle expérimental dans le but de créer un Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue (SDRA) sévère de type direct (épithélial) afin d'étudier divers paramètres cliniques dans ce modèle.

Ainsi, notre modèle, des agneaux nouveaux nés de moins de 5 jours de vie, après instauration de la blessure par lavages successifs avec de l'acide chlorhydrique (HCl) présentait les caractéristiques suivantes soient : une diminution des échanges gazeux ($\text{PaO}_2 < 50 \%$ en comparaison avec la PaO_2 du baseline Prélavage), un déficit en surfactant pulmonaire, une trouble des divers paramètres Hémodynamiques et enfin un oedème pulmonaire sévère par suite de la blessure de l'épithélium de la membrane alvéolo - capillaire .

Ce modèle expérimental de SDRA par instillation de l'acide présentait une ressemblance et est comparable aux autres modèles expérimentaux de SDRA (**36, 57, 70**) validant ainsi notre modèle expérimental de SDRA.

II. Validation de la technique de thermodilution

Pulmonaire et Transpulmonaire au cours de la Ventilation Liquidienne

Le choix dans cette étude de la méthode de thermodilution (TD) pour la mesure du débit cardiaque (DCIa et DCIpa) et des autres paramètres cardiovasculaires était lié à sa pertinence clinique. En effet, cette méthode relativement peu invasive, est couramment utilisée en situation de soins critiques et est plus simple que la plupart des autres méthodes. De plus, le système (**PICCO plus** et **VoLEF**, Pulsion Medical System, Munich, Germany), que nous avons utilisé, permettait par une combinaison de la méthode de thermodilution pulmonaire et transpulmonaire d'avoir un portrait complet de la situation hémodynamique du cœur droit et gauche ainsi qu'une estimation du volume sanguin intrathoracique (VSITl) et de l'eau pulmonaire extra vasculaire (EPEVI). La validité de la technique de TD transpulmonaire en ventilation gazeuse a été démontrée par comparaison à la technique de Fick en clinique humaine chez l'enfant de moins de 10 kg (**73** et **74**). De plus, une étude a montré que chez le patient pédiatrique comme chez l'adulte la mesure du débit cardiaque par TD transpulmonaire était bien corrélée bien que légèrement plus élevée (4,4 % en moyenne) que la mesure du débit cardiaque par TD pulmonaire (**75**). Cependant, la technique de thermodilution, qui est basé sur l'injection d'un bolus froid dans une veine centrale et du recueil en aval du signal thermique par une

thermistance située soit dans l'artère pulmonaire (TD pulmonaire) soit dans la fémorale (TD transpulmonaire) pourrait en ventilation liquidienne, outre des erreurs liées au système et au hasard, à des erreurs liées à l'importante capacité thermique des PFC, conduire par une perte de chaleur excessive à une surestimation des débits cardiaques notamment dans le cas de la TD transpulmonaire. La validité de la technique de TD pulmonaire pour mesurer le débit cardiaque pulmonaire pendant la VLP a cependant été validée dans plusieurs études animales menées notamment chez le mouton à poumon sain (76) ou malade (77). Cette dernière étude montrait d'une part, une bonne corrélation entre le débit cardiaque mesuré par TD pulmonaire et la technique de Fick et d'autre part que les résultats n'étaient pas influencés par la présence dans les voies aériennes de 40 ml/kg de PFC. Par contre nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de validation de la méthode de TD transpulmonaire en ventilation liquidienne (VLP ou VLT). Les résultats que nous obtenons permettent de retrouver durant la TLV une bonne corrélation entre les débits cardiaques obtenus par TD transpulmonaire et pulmonaire (65) avec comme il est montré dans la littérature une surestimation du débit cardiaque mesuré par la TD transpulmonaire (75).

III. La Ventilation Liquidienne Totale assure des échanges gazeux adéquats

L'utilisation de l'acide comme méthode de lavage pour induire une blessure pulmonaire est documentée dans la littérature scientifique (34 et 38). Les effets de cette insulte au niveau alvéolaire sont caractérisés par une blessure au niveau de la membrane des capillaires et des alvéoles. Cette dernière est principalement médiée par les polynucléaires neutrophiles et a pour conséquence une altération de la barrière alvéolo-capillaire qui s'accompagne d'un œdème pulmonaire. Cet œdème a pour conséquences principales l'inactivation du surfactant pulmonaire et la formation de membrane hyaline qui vont favoriser l'installation de multiples atélectasies pulmonaires et vont conduire à une altération majeure des échanges gazeux et des propriétés mécaniques du poumon qui sont les caractéristiques principales du SDRA (35).

Notre étude randomisée, contrôlée et prospective a permis de démontrer qu'en comparaison avec la VMC, la VLT permet d'assurer des échanges gazeux physiologiques adéquats. Ces échanges gazeux en VLT se caractérisent par une oxygénation (PaO_2) et une élimination adéquate du gaz carbonique (PaCO_2), un rapport lactate/pyruvate (L/P) qui révèle une très bonne ventilation du modèle expérimental et enfin, que le maintien du pH se fait dans des limites physiologiques.

Il est à noter qu'en ce qui concerne l'oxygénation du modèle expérimental, la tendance à une amélioration plus marquée durant la VMC que durant la VLT, est principalement la conséquence d'un niveau de pression moyenne des voies aériennes (PMA) significativement plus élevé en VMC qu'en VLT ($17,23 \pm 0,578$ vs $8,48 \pm 0,791$ cm H₂O, $p = 0,003$).

Ainsi, en conclusion, cette étude montre que telle que nous la pratiquons et en accord avec les résultats de la littérature, la VLT permet dans ce modèle expérimental de SDRA d'assurer des échanges gazeux physiologiques adéquats à un niveau de pression moyenne des voies aériennes significativement inférieur à celle utilisée en VMC qui pourrait diminuer le risque de VILI dans ce modèle expérimental.

IV. La Ventilation Liquidienne Totale permet de diminuer le support respiratoire

Dans ce présent modèle expérimental de blessure pulmonaire au HCl, un ajustement des réglages ventilatoires était nécessaire au niveau de chaque ventilateur que se soit en VLT ou en VMC dans le but d'atteindre et de maintenir les objectifs d'échanges gazeux adéquats comme il a été spécifié dans le

protocole expérimental.

Après l'insulte pulmonaire à l'acide, les réglages paramétriques diffèrent d'un type de ventilateur à un autre. Ainsi, en VLT, il est noté une augmentation du volume courant (V_t) et du Temps Inspiratoire (T_i) tandis qu'une diminution de la Fréquence Respiratoire (FR) et de la Pression Positive de Fin d'Expiration (PEEP) est notée. Ces différences de réglages des paramètres ventilatoires sont inhérentes dues aux deux modes de ventilation utilisées dans cette étude.

Ces différences de réglages paramétriques entre la VLT et la VMC résultent principalement des caractéristiques physico – chimiques du PerFluoroCarbone (PFC) utilisé en VLT en comparaison avec l'air de la VMC. Ainsi, le PFC, qui est une molécule organique où les atomes de carbones sont remplacés par des atomes d'hydrogènes, possède une très forte densité, une importante viscosité, une faible surface de tension et enfin une très bonne solubilité pour l'oxygène (O_2) et les gaz carboniques (CO_2) mais avec cependant une diffusion plus lente des gaz.

Ainsi en VLT, la faible surface de tension du PFC et la disparition de l'interface air-liquide alvéolaire permet de recruter et de maintenir ouverte tout au long du cycle respiratoire un plus grand nombre d'alvéoles atelectasiées (57) avec un ratio PEIP/ V_t plus grand et une PEEP significativement plus basse qu'en VMC. In fine, comme il a été dit plus haut des échanges gazeux adéquats

peuvent être assurés pour une PMA significativement plus basse en VLT que en VMC.

Ces caractéristiques propres au PFC conduisent, lors de l'utilisation de la VLT, à des réglages ventilatoires qui pourraient permettre de réduire les risques de blessures alvéolaires (VILI) et à la préservation de l'architecture des poumons. Ainsi, la VLT permet d'utiliser une PEEP plus faible en comparaison avec la VMC et cela sans aucune augmentation de la pression de fin d'inspiration (PEIP). Le résultat de cet avantage permet de travailler avec des pressions moyennes des voies aériennes plus basses et une augmentation du volume courant (V_t).

V. La Ventilation Liquidienne Totale n'influence pas le profil cardiovasculaire dans ce modèle ovin de SDRA

A ce jour, il y a eu très peu d'études qui ont investigué les effets de la VLT utilisant le PFC sur tant de différents paramètres hémodynamiques à la fois dans un modèle expérimental avec une blessure pulmonaire aigüe similaire à un syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) et cela en utilisant la technique de thermodilution (Transpulmonaire ou Pulmonaire) comme mesure

pour les différents paramètres cardiovasculaires.

Ainsi, lors de cette étude expérimentale, il a été constaté que la ventilation liquidienne totale (VLT) n'influçait que très peu les résultats cardiovasculaires au cours des 240 minutes de l'expérience. En effet, la VLT influçait et cela de façon transitoire seulement la Pression Artérielle moyenne (PAm) qu'au tout début de l'utilisation de la VLT soit au cours des deux premières heure d'expérimentation où une diminution de la PAm était présente par rapport au temps post lavage et cela en comparaison avec le groupe d'animaux ventilé en ventilation mécanique conventionnelle (VMC).

Cette diminution de la PAm en VLT est la résultante de la non compensation transitoire de un ou plusieurs paramètres hémodynamiques tels que; le débit cardiaque (DCIa) qui même s'il ne varie pas d'un type de ventilateur à un autre, n'augmente pas suffisamment pour permettre une compensation adéquate, les résistances vasculaire systémiques (RVSI) qui diminuent durant l'expérience et entraînent ainsi une non augmentation de la Post charge du ventricule gauche (VSTDI), la fréquence cardiaque (FC) et le volume d'éjection (VEI) qui eux, ne varient pas au cours de l'étude et enfin la contractilité cardiaque du cœur gauche (dPmx) qui, même si elle augmente, ne suffit pas au cours de cette courte période où la VLT influence de façon transitoire la dynamique du sang. Ainsi, cette non compensation de ces différents paramètres résulte probablement aussi de la conséquence d'une augmentation de la pression intra

thoracique plus importante en VLT que en VMC.

Enfin, la compensation de la diminution de la PAm en VLT pourrait cependant avoir été limitée par les conditions anesthésiques expérimentales via une diminution de la réactivité du système sympathique autonome mais cette dernière hypothèse reste à être vérifiée.

En ce qui concerne les résultats cardiovasculaires pulmonaires, la VLT n'y présentait pas d'influence significative en comparaison avec les animaux placés en VMC. Cela est la résultante de la hausse de la pression intra thoracique et par la présence du PFC au niveau des poumons comme l'a montré Curtis en 1991 (64). Ainsi, suite à l'augmentation de la pression intra thoracique, la contractilité du cœur gauche (dP_{mx}) en VLT augmentait et s'accompagnait, en retour, d'une augmentation de la pré charge du cœur droit (augmentation du retour veineux) qui est visualisable par la hausse de la pression veineuse centrale (PVC) et des résistances vasculaires pulmonaires (RVPI) qui restaient élevées sans toutefois être influencées par le type de ventilation ou le facteur temps. Cette hausse des RVPI contribue ainsi, au maintien de la pression artérielle pulmonaire (PAPm) et du débit cardiaque pulmonaire (DCI_{pa}).

D'autre part, pour ce qui est des volumes liquidiens aussi bien intra vasculaires qu'extravasculaires, cette étude expérimentale a permis de démontrer que la différence entre le groupe d'animaux ventilé en VLT et le

groupe d'animaux ventilé en VMC résultait principalement de la différence entre les deux modes de ventilation soit l'utilisation du PFC et de l'air. Ainsi l'eau pulmonaire extra vasculaire (EPEVI) qui est le reflet de la perméabilité alvéolo – capillaire et de l'oedème pulmonaire, était différente entre la VLT et la VMC durant les 240 minutes de l'expérience et cette différence correspondait à l'augmentation du volume thermique intra thoracique (VTITI) et par le fait même à la capacité thermique du PFC qui est plus grande en comparaison avec l'air de la VMC. En d'autre mot, cette différence des EPEVI entre les deux modes de ventilation représente donc essentiellement le volume de PFC contenu dans les poumons au cours de la VLT.

VI. La Ventilation Liquidienne Totale ne présente pas de différence de par l'utilisation du PFOB ou du PFDEC

Le deuxième objectif de cette étude consistait à observer les effets d'un nouveau type de PFC soit le PFDEC pour la ventilation liquidienne totale et cela en le comparant avec un PFC qui est déjà utilisé en VLT.

De cette étude, on a pu démontrer que la ventilation liquidienne totale utilisant soit le PFDEC ou soit le PFOB, ne présentait aucune différence significative que ce soit au niveau des échanges gazeux, qu'au niveau des

paramètres ventilatoires ou même qu'au niveau des paramètres hémodynamiques. Il a ainsi été démontré que le PFC utilisé en VLT n'influait aucunement les paramètres étudiés et que les légères différences observées entre les deux types de PFC pouvaient s'expliquer par les propriétés physico-chimiques des PFC; soient la densité, la viscosité et la solubilité pour l'oxygène ou le gaz carbonique.

5. Conclusions

Conclusions personnelles

Ce projet de maîtrise qui a pour sujet Les Conséquences hémodynamiques de l'application de la Ventilation Liquidienne Totale (VLT) dans un modèle expérimental de SDRA chez l'agneau nouveau-né fait partie d'un projet innovateur connu sous l'acronyme INNOLIVENT pour **INNOVATIVE LIQUID VENTILATOR** et qui a pour but le développement des applications médicales de la ventilation liquidienne en clinique expérimentale et humaine. Le modèle expérimental utilisé dans ce laboratoire est l'agneau nouveau né.

Ce projet d'une durée de deux (2) ans m'a permis d'approcher de nombreux aspects tant méthodologiques que physio et physiopathologique rencontrés en recherche expérimentale animale, ce qui en a fait une expérience de recherche enrichissante.

Du point de vue méthodologique plusieurs techniques ont été apprises et appliquées durant les expériences. Ainsi cette étude m'a permis, d'une part de comprendre les bases théoriques et d'utiliser en pratique la ventilation mécanique conventionnelle. D'autre part, de développer les connaissances et les

réflexes nécessaires en anesthésie et en réanimation respiratoire appliqués au modèle expérimental animal. De plus, la pratique des techniques de pose des différents cathéters sanguins m'on permis d'intégrer les problèmes posés par les abords vasculaires veineux et artériels dans un modèle expérimental animal et d'aborder en théorie et en pratique les différentes méthodes d'évaluation des échanges gazeux et de l'hémodynamique. Enfin, l'utilisation de la ventilation liquidienne m'a permis de connaître les principes qui dirigent ce type de ventilation.

En outre, la mise au point du modèle expérimentale de SDRA (réalisé pour la première fois dans le laboratoire) m'a amené a résoudre de nombreux problèmes et a nécessité de nombreuses expérimentations pour arriver à un modèle standardisé et reproductible de SDRA ovin par instillation endo-trachéale d'acide chlorhydrique (HCl). Un autre problème important a été d'établir la faisabilité et la précision de la méthode de thermodilution pulmonaire et transpulmonaire dans le cadre de la VLT (un champs d'étude encore inconnu dans la littérature). Finalement ce projet de recherche a permis l'amélioration et le perfectionnement du ventilateur liquidien utilisé lors de ces expériences.

Du point de vue physiologique, plusieurs notions importantes ont été acquises au cours de cette étude. Tout d'abord, les effets de la Ventilation Liquidienne Totale (VLT) sur l'architecture du poumon d'un nouveau né à terme ainsi que ses effets sur l'hémodynamique et sur les paramètres gazeux sont des

notions qui ont été abordées au cours de cette étude.

Conclusions expérimentales

Des résultats contenus dans ce mémoire, on peut tirer les conclusions suivantes :

Tout d'abord, et bien que des études complémentaires soient bien entendu nécessaires, que la Ventilation Liquidienne Totale (VLT) est capable d'assurer les échanges gazeux au cours de blessures pulmonaires aiguës sévères avec un risque théorique faible de volé et de barotraumatisme alvéolaire. Cette méthode a ainsi le potentiel de devenir une méthode alternative à la ventilation mécanique conventionnelle dans le traitement d'un grand nombre de maladies respiratoires. En effet, la VLT répond à trois (3) critères importants pour une méthode de support respiratoire qui sont : 1) de permettre des échanges gazeux adéquats ; 2) de préserver et d'améliorer la fonction pulmonaire; et 3) d'avoir le moins d'effets secondaires possibles sur l'hémodynamique.

Ainsi, les résultats issus de cette étude sont rassurants en vue de l'utilisation future de la Ventilation Liquidienne Totale (VLT) comme support respiratoire alternatif à la ventilation mécanique conventionnelle (VMC). En effet, ces résultats démontrent que la VLT permet :

1) d'assurer des échanges gazeux adéquats dans ce modèle expérimental de SDRA où l'insulte est créée par instillation endotrachéale de HCl.

2) De permettre ces échanges gazeux adéquats avec des réglages paramétriques qui pourraient conduire à une meilleure préservation de l'architecture des poumons. L'analyse histologique des poumons qu'il est prévu de réaliser devraient venir corroborer comme il a déjà été montré dans la littérature ces données paramétriques **(12)**.

3) De plus, en comparaison avec la VMC, la VLT ne s'accompagne pas, malgré des pressions intra thoraciques plus élevées d'effets hémodynamiques significativement plus marqués.

4) Enfin, les résultats obtenus dans cette étude démontrent pour la première fois dans la littérature que malgré des différences physico-chimiques marquées avec le PFOB, le PFDEC permet en comparaison avec le PFOB d'assurer des échanges gazeux adéquats sans augmenter les effets hémodynamiques.

Finalement, tous les résultats de cette étude ne font qu'enrichir l'idée que la Ventilation Liquidienne Totale est une méthode de support respiratoire alternative d'avenir dans la prise en charge des Syndromes de Détresse Respiratoire Aigue.

Remerciements

En tout premier lieu, je tiens à remercier tout spécialement le Docteur Hervé Walti, mon directeur de maîtrise, pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et de m'avoir appuyé tout au long de mes travaux de recherche. Sa présence au cours des différentes manipulations, sa patience au cours des moments difficiles comme au cours des moments de maladies et son sens de l'humour ont été très appréciés au cours des deux dernières années de ma maîtrise. Je lui adresse ma plus grande gratitude pour tous ses conseils et idées ainsi que sa très grande disponibilités qui m'ont permis de mener à terme mon projet.

Je tiens également à remercier les Docteur Jean-Paul Praud (pédiatre) et Olivier Lesur (intensiviste) qui ont su amener et partager leurs connaissances pour la réussite de ce projet ainsi qu'à Raymond Robert (étudiant au doctorat en génie mécanique et un très bon ami) et Philippe Micheau (directeur du Département de Génie Mécanique) sans qui le ventilateur liquidien ne fonctionnerait pas. Tout ce monde fait partie de l'équipe INOLIVENT.

Un merci bien particulier à Valérie Provost et à Caroline Ouellet qui sont deux anesthésistes. Elles m'ont initié aux différentes techniques chirurgicales et anesthésiques lors de leurs passages au laboratoire.

Je tiens aussi à remercier les techniciennes en santé animale, Chantal, Nathalie, Mylène... pour leurs aides précieuses et pour leur savoir rire ainsi que les nombreux stagiaires de génie mécanique (Oliver Berbuer et David Barge en particulier) qui ont fait leur passage au laboratoire. Leur aide et leur soutien durant les expériences animales furent grandement appréciés.

Plus personnellement, je remercie mes parents Jean et Salima et mon frère Keith qui m'ont toujours encouragé tout au long de mes études et dans les moments de découragements. Je salue aussi mes collègues de maîtrise qui m'ont parfois suggéré des idées pour l'avancement de mon projet dont Charles

Je voudrais aussi remercier la compagnie PICCO Medical Systems pour avoir prêté l'appareil de PICCO plus et ses différents cathéters nous permettant de faire nos analyses hémodynamiques et la Fondation de la Recherche sur Les Maladies Infantiles pour son aide financier nous permettant ainsi de mener ce projet à terme et dans les meilleures conditions possibles.

Liste des références

1. Pingleton SK. Barotrauma in acute lung injury: Is it important? Crit Care Med. 1995 23(2):223-224.
2. Parker JC, Hernandez LA, Peevy KJ. Mechanisms of ventilator-induced lung injury. Crit Care Med. 1993; 21(1):131-143.
3. Ito Y, Manwell SE, Kerr CL, Veldhuizen RA, Yao LJ, Bjarneson D, et al. Effects of ventilation strategies on the efficacy of exogenous surfactant therapy in a rabbit model of acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157(1):149-155.
4. Kerr CL, Ito Y, Manwell SE, Veldhuizen RA, Yao LJ, McCaig LA, et al. Effects of surfactant distribution and ventilation strategies on efficacy of exogenous surfactant. J Appl Physiol. 1998; 85(2):676-684.
5. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157(6 Pt 1):1721-1725.
6. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced injury: From barotrauma to biotrauma. Proc Assoc Am Physicians. 1998; 110(6):482-488.
7. Vassilakopoulos T, Petrof BJ. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 169(3):336-341.
8. Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. Eur Respir J Suppl. 2003; 42:2s-9s.

9. Zhang H, Downey GP, Suter PM, Slutsky AS, Ranieri VM. Conventional mechanical ventilation is associated with bronchoalveolar lavage-induced activation of polymorphonuclear leukocytes: A possible mechanism to explain the systemic consequences of ventilator-induced lung injury in patients with ARDS. *Anesthesiology*. 2002; 97(6):1426-1433.
10. Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2000; 284(1):43-44.
11. Pinsky MR, Summer WR, Wise RA, Permutt S, Bromberger-Barnea B. Augmentation of cardiac function by elevation of intrathoracic pressure. *J Appl Physiol*. 1983; 54(4):950-955.
12. Cox CA, Wolfson MR, Shaffer TH. Liquid ventilation: A comprehensive overview. *Neonatal Netw*. 1996; 15(3):31-43.
13. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000; 342(18):1334-1349.
14. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967; 2(7511):319-323.
15. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, 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; 149(3 Pt 1):818-824.

- 16.** 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; 342(18):1301-1308.
- 17.** Pugin J, Verghese G, Widmer MC, Matthay MA. The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 1999; 27(2):304-312.
- 18.** Sutherland KR, Steinberg KP, Maunder RJ, Milberg JA, Allen DL, Hudson LD. Pulmonary infection during the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152(2):550-556.
- 19.** Lewis JF, Jobe AH. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147(1):218-233.
- 20.** Bachofen M, Weibel ER. Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med.* 1982; 3(1):35-56.
- 21.** Bachofen M, Weibel ER. Alterations of the gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia. *Am Rev Respir Dis.* 1977; 116(4):589-615.
- 22.** Clark LC, Jr, Gollan F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science.* 1966; 152(730):1755-1756.
- 23.** Wolfson MR, Greenspan JS, Shaffer TH. Liquid-assisted ventilation: An alternative respiratory modality. *Pediatr Pulmonol.* 1998; 26(1):42-63.

24. Wolfson MR, Shaffer TH. Liquid ventilation: An adjunct for respiratory management. *Paediatr Anaesth*. 2004; 14(1):15-23.
25. Shaffer TH, Wolfson MR, Clark LC, Jr. Liquid ventilation. *Pediatr Pulmonol*. 1992; 14(2):102-109.
26. Shaffer TH, Wolfson MR, Greenspan JS, Rubenstein SD, Stern RG. Perfluorochemical liquid as a respiratory medium. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol*. 1994; 22(2):315-326.
27. Rotta AT, Gunnarsson B, Hernan LJ, Fuhrman BP, Steinhorn DM. Partial liquid ventilation with perflubron attenuates in vivo oxidative damage to proteins and lipids. *Crit Care Med*. 2000; 28(1):202-208.
28. Sajan I, Scannapieco FA, Fuhrman BP, Steinhorn DM. The risk of nosocomial pneumonia is not increased during partial liquid ventilation. *Crit Care Med*. 1999; 27(12):2741-2747.
29. Rudiger M, Some M, Jarstrand C, Calkovska A, Linderholm B, Robertson B, et al. Influence of partial liquid ventilation on bacterial growth and alveolar expansion in newborn rabbits with group B-streptococcal pneumonia. *Pediatr Res*. 2003; 54(6):808-813.
30. Rotta AT, Steinhorn DM. Partial liquid ventilation reduces pulmonary neutrophil accumulation in an experimental model of systemic endotoxemia and acute lung injury. *Crit Care Med*. 1998 Oct;26(10):1707-1715.

- 31.** Leach CL, Greenspan JS, Rubenstein SD, Shaffer TH, Wolfson MR, Jackson JC, et al. Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. the LiquiVent study group. *N Engl J Med.* 1996 12;335(11):761-767.
- 32.** Wolfson MR, Greenspan JS, Deoras KS, Rubenstein SD, Shaffer TH. Comparison of gas and liquid ventilation: Clinical, physiological, and histological correlates. *J Appl Physiol.* 1992; 72(3):1024-1031.
- 33.** Hirschl RB, Pranikoff T, Gauger P, Schreiner RJ, Dechert R, Bartlett RH. Liquid ventilation in adults, children, and full-term neonates. *Lancet.* 1995; 346(8984):1201-1202.
- 34.** Hirschl RB, Tooley R, Parent AC, Johnson K, Bartlett RH. Improvement of gas exchange, pulmonary function, and lung injury with partial liquid ventilation. A study model in a setting of severe respiratory failure. *Chest.* 1995; 108(2):500-508.
- 35.** Hirschl RB. Current experience with liquid ventilation. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5 Suppl A:S339-345.
- 36.** Kacmarek RM, Wiedemann HP, Lavin PT, Wedel MK, Tutuncu AS, Slutsky AS. Partial liquid ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173(8):882-889.
- 37.** Hirschl RB, Pranikoff T, Wise C, Overbeck MC, Gauger P, Schreiner RJ, et al. Initial experience with partial liquid ventilation in adult patients with the acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 1996; 275(5):383-389.

- 38.** Hirschl RB, Tooley R, Parent A, Johnson K, Bartlett RH. Evaluation of gas exchange, pulmonary compliance, and lung injury during total and partial liquid ventilation in the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 1996; 24(6):1001-1008.
- 39.** Pedneault C, Renolleau S, Gosselin R, Letourneau P, Praud JP. Total liquid ventilation using a modified extra-corporeal gas exchange circuit: Preliminary results in lambs. (1999); *Pediatr Pulmonol.*
- 40.** Wolfson MR, Greenspan JS, Shaffer TH. Pulmonary administration of vasoactive substances by perfluorochemical ventilation. *Pediatrics.* 1996; 97(4):449-455.
- 41.** Johnson, AT, Bronzino, JD. Chapter 7 : Respiratory system. 1995; *The Biomedical Engineering Handbook* (Florida, CRC Press):70-86.
- 42.** Koen PA, Wolfson MR, Shaffer TH. Fluorocarbon ventilation: Maximal expiratory flows and CO₂ elimination. *Pediatr Res.* 1988; 24(3):291-296.
- 43.** Libros R, Philips CM, Wolfson MR, Shaffer TH. A perfluorochemical loss/restoration (L/R) system for tidal liquid ventilation. *Biomed Instrum Technol.* 2000; 34(5):351-360.
- 44.** Hoffman JI, Guz A, Charlier AA, Wilcken DE. Stroke volume in conscious dogs; effect of respiration, posture, and vascular occlusion. *J Appl Physiol.* 1965; 20(5):865-877.

45. Wilcken DE, Charlier AA, Hoffman JI, Guz A. Effects of alterations in aortic impedance on the performance of the ventricles. *Circ Res.* 1964; 14:283-293.
46. Pinsky MR, Summer WR, Wise RA, Permutt S, Bromberger-Barnea B. Augmentation of cardiac function by elevation of intrathoracic pressure. *J Appl Physiol.* 1983;54(4):950-955.
47. Bromberger-Barnea B. Mechanical effects of inspiration on heart functions: A review. *Fed Proc.* 1981; 40(8):2172-2177.
48. Schrijen F, Ehrlich W, Permutt S. Cardiovascular changes in conscious dogs during spontaneous deep breaths. *Pflugers Arch.* 1975; 355(3):205-215.
49. Gecelovska V, Javorka K. Cardiovascular and hemodynamic changes after artificial pulmonary ventilation. *Bratisl Lek Listy.* 1996; 97(5):260-266.
50. Newman EV, Merrell M, Genecin A, Monge C, Milnor WR, McKeever WP. The dye dilution method for describing the central circulation. an analysis of factors shaping the time-concentration curves. *Circulation.* 1951; 4(5):735-746.
51. Totapally BR, Sussmane JB, Torbati D, Gelvez J, Fakioglu H, Mao Y, et al. Cardiovascular stability during arteriovenous extracorporeal therapy: A randomized controlled study in lambs with acute lung injury. *Crit Care.* 2004; 8(6):R495-503.
52. Shaffer TH, Wolfson MR, Clark LC, Jr. Liquid ventilation. *Pediatr Pulmonol.* 1992; 14(2):102-109.

53. Tuazon, AS, Cox, C, Stavis, RL, et al. Tissue uptake of perfluorochemical (PFC) during liquid ventilation (LV): A peripheral exchange model.; FASEB J. ;8(suppl):A413.
54. Wauer RR, Gama de Abreu M, Rudiger M. 4th european symposium on perfluorocarbon application. Eur J Med Res. 2006; 11 Suppl 1:1-12.
55. Fuhrman BP, Paczan PR, DeFrancis M. Perfluorocarbon-associated gas exchange. Crit Care Med. 1991; 19(5):712-722.
56. Cox CA, Wolfson MR, Shaffer TH. Liquid ventilation: A comprehensive overview. Neonatal Netw. 1996; 15(3):31-43.
57. Cox CA, Fox WW, Weiss CM, Wolfson MR, Shaffer TH. Liquid ventilation: Gas exchange, perfluorochemical uptake, and biodistribution in an acute lung injury. Pediatr Crit Care Med. 2002; 3(3):288-296.
58. Cox CA, Cullen AB, Wolfson MR, Shaffer TH. Intratracheal administration of perfluorochemical-gentamicin suspension: A comparison to intravenous administration in normal and injured lungs. Pediatr Pulmonol. 2001; 32(2):142-151.
59. Hirayama Y, Hirasawa H, Oda S, Shiga H, Matsuda K, Ueno H, et al. Partial liquid ventilation with FC-77 suppresses the release of lipid mediators in rat acute lung injury model. Crit Care Med. 2004; 32(10):2085-2089.
60. R.Robert, P.Micheau, S.Cyr, O.Lesur, JP.Praud, H.Walti. A prototype of volume-controlled tidal liquid ventilator using independent piston pumps, In ASAIO J. 2006; 52(6):638-645

61. Sakka SG, Klein M, Reinhart K, Meier-Hellmann A; Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest*. 2002; 122(6):2080-2086.
62. Lichtwarck-Aschoff M, Leucht S, Kisch HW, Zimmermann G, Blumel G, Pfeiffer UJ. Monitoring of right ventricular function using a conventional slow response thermistor catheter. *Intensive Care Med*. 1994; 20(5):348-353.
63. Lichtwarck-Aschoff M, Beale R, Pfeiffer UJ. Central venous pressure, pulmonary artery occlusion pressure, intrathoracic blood volume, and right ventricular end-diastolic volume as indicators of cardiac preload. *J Crit Care*. 1996; 11(4):180-188.
64. Esteban, A, Anzueto, A, Alia, I, et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international review. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1450.
64. Scott E Curtis, Bradley P Fuhrman, Donna F Howland, Maria DeFrancis, Etsuro K Moyoyama. Cardiac output during liquid (perfluorocarbon) breathing in newborn piglet. *Am J Respir Crit Care Med* 1991; 19:225.
65. H Walti, R Robert, J Lebon, O Lesur, JP Praud, P Micheau: Cardiovascular monitoring using Transpulmonary Thermodilution via femoral artery ($Q_{TD\text{ fem}}$) during Total Liquid Ventilation (VLT), Communication Orale Europediatric, Barcelona 2006.
66. Haidt SJ, Clark LC, Ginsberg J: Liquid perfluorocarbon replacement of eye tissue. *Invest Ophthalmol*. 1982; 22:233

67. Behan M, O'Connell D, Mattrey RF, Carney DN : Perfluorooctylbromide as a contrast agent for CT and sonography: preliminary clinical results. *AJR Am J Roentgenol*, 1993; 160(2):399-405.
68. Riess JG: Overview of progress in the fluorocarbon approach to in vivo oxygen delivery, *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol*. 1992; 20(2-4): 183-202
69. MR Wolfson, JC Jackson, DS Foley, RB Hirschl, F Gauvin, WJ Iamm, J Gaughan, TH Shaffer: Multi-center comparative study of conventional mechanical (CMV) to tidal liquid ventilation (TLV) in oleic acid (OA) injured sheep; *Am J. Respi Crit Care Med*, 2000; 161 A46
70. Meinhardt Jp, Tsagogiorgias C, Quintel M; van Ackern, Dept of Anesthesiology and Intensive Care, Universitätsklinikum Mannheim, University of Heidelberg Germany. *Intensive Care Medicine* 2000, (26) (suppl) S.217
71. Curtis SE, Fuhrman BP, Howland DF, DeFrancis M, Motoyama EK. Cardiac output during liquid (perfluorocarbon) breathing in newborn piglets, *Crit Care Med*. 1991;19(2):225-230.
- 72 Pieter L.J. Degraeuwe, Gijs D. Vos, G. Geskens, Jan M. Geilen, Carlos E. Blanco. Effect of perfluorochemical liquid ventilation on cardiac output and blood pressure variability in neonatal piglets with respiratory insufficiency, *Pediatr Pulmonol*. 2000;30(2):114-124.

73 Tibby, S., M. Hatherill, et al.. Clinical validation of cardiac output measurements using femoral artery thermodilution with direct Fick in ventilated children and infants. Intensive Care Med 1997; 23: 987-991.

74 Tibby, S., M. Hatherill, et al.. Measurement of cardiac output in infants less than 10 kg: accuracy of femoral artery thermodilution as compared to direct Fick. Critical Care 1998; 2(Suppl 1): P079.

75 McLuckie, A., I. Murdoch, et al.. A comparison of pulmonary and femoral artery thermodilution cardiac indices in paediatric intensive care patients. Acta Paediatr 1996; 85: 336-339.

76 Fessler, H. and D. Pearse. Accuracy of hemodynamic measurements during partial liquid ventilation with Perflubron. Am J Crit Care Med 2000; 162: 1372-1376.

77 Meinhardt, J., U. Friess, et al.. Relationship among cardiac index, inspiration-expiration ratio, and perfluorocarbon dose during partial liquid ventilation in an oleic acid model of acute lung injury in sheep. J Pediatr Sur 2005; 40: 1395-1403.

- **Reference par Internet**

[RTCORNER] [http ://www.rtc corner.com](http://www.rtc corner.com)

[American Lung Ass.] <http ://www.lungusa.org/diseases>

[Alliance Pharm.] <http ://www.allp.com>

[PiCCOplus] <http://www.pulsion.com>