



Thèse

2016

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Impacts de la ventilation variable physiologique sur la fonction pulmonaire chez le lapin

Walesa, Magali

How to cite

WALESA, Magali. Impacts de la ventilation variable physiologique sur la fonction pulmonaire chez le lapin. Doctoral Thesis, 2016. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:91986

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:91986>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:91986](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:91986)



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE

Section de médecine Clinique

Département d'anesthésiologie, pharmacologie et soins intensifs

Service d'anesthésiologie

Thèse préparée sous la direction du Professeur Walid Habre

Impacts de la ventilation variable physiologique sur la fonction pulmonaire chez le lapin

Thèse présentée à la Faculté de médecine de l'Université de
Genève pour obtenir le grade de Docteur en médecine par

Magali WALESA

de

France

Thèse n° : 10829

Genève

2016

Table des matières

Introduction	5
Physiopathologie respiratoire lors de la ventilation mécanique.....	5
Historique.....	6
Définitions.....	7
Barotraumatisme, lésions de pression	7
Volotrauma, lésions de volume.....	8
Mécanique pulmonaire et hétérogénéité ventilatoire	9
Atelectrauma et altération du surfactant.....	10
Hémodynamique et œdème pulmonaire	11
Biotraumatismes	13
Stratégies ventilatoires pour prévenir le VILI.....	15
La respiration spontanée physiologique.....	15
Caractéristiques de la ventilation mécanique.....	16
La variabilité dans les ventilations conventionnelles	16
Noisy ventilation ou ventilation variable artificielle.....	18
Ventilation variable physiologique, ou ventilation variable personnalisée.....	20
Méthodologie.....	21
Sujets	21
Procédure et Instrumentation	21
Protocole.....	23
Paramètres mesurés.....	25
Analyses fonctionnelles respiratoires par la technique des oscillations forcées à basse fréquence.....	26
Histologie et cytologie	26
Recherche de cytokines	27
Analyses histologiques.....	27
Ratio du poids frais-sec.....	27
Analyse des volumes pulmonaires par la méthode différentielle de Fick	27
Analyses statistiques	28
Résultats	28
Mécanique respiratoire	30
Inflammation pulmonaire.....	34
Volume pulmonaire effectif et débit sanguin pulmonaire.....	35
Cytologie du Lavage broncho-alvéolaire.....	37

Résultats Histologiques	38
Œdème pulmonaire.....	39
Echanges gazeux	40
Discussion	43
Considérations méthodologiques	43
Durée de ventilation.....	43
Mode ventilatoire.....	44
Paramètres mesurés.....	46
Mécanique respiratoire	47
Inflammation.....	49
Echanges gazeux	49
Histologie, cytologie et ratio de poids frais/deshydraté.....	50
Volumes pulmonaires.....	51
Résumé et conclusion.....	52
Conclusion.....	52
Bibliographies.....	54

Introduction

La ventilation artificielle est un outil devenu essentiel dans l'arsenal thérapeutique des milieux de soins aigus. Sa fonction principale est de suppléer la fonction pulmonaire déficiente en termes d'échanges gazeux et/ou de pompe musculaire respiratoire. Elle comprend différentes techniques de l'assistance ventilatoire à la ventilation contrôlée. . Alors que la respiration spontanée représente la référence physiologique en termes de ventilation, en assurant une interaction cardio-pulmonaire optimale, la ventilation mécanique en revanche interagit de manière non négligeable sur le poumon mais aussi sur les organes intra et extra-thoraciques. Un des effets prépondérants de la ventilation en pression positive est l'application, de contraintes au tissu pulmonaire avec pour conséquence la genèse d'une inflammation pulmonaire, une augmentation de la susceptibilité aux infections, et la détérioration des échanges gazeux (1,2).

Plusieurs stratégies ont été développées ces dernières années pour lutter contre les effets secondaires de la ventilation à pression positive, mais la complexité des interactions entre les différents organes et la répercussion sur la circulation systémique rend les effets physiopathologiques de ces nouvelles stratégies ventilatoires difficiles à étudier. Il est donc nécessaire d'approfondir les connaissances en pathophysiologie pulmonaire, afin de mieux comprendre les mécanismes à l'origine des conséquences de la ventilation mécanique et d'en prévenir leur apparition.

Physiopathologie respiratoire lors de la ventilation mécanique

La ventilation artificielle est définie comme un « ensemble de manœuvres dont le but est de faire pénétrer de l'air dans les voies trachéo-bronchiques et de rétablir le jeu normal de la ventilation » (3).

La ventilation artificielle comprend plusieurs formes, comme la ventilation contrôlée qui se substitue au rythme respiratoire du patient, ou à l'inverse la ventilation assistée, qui « augmente l'amplitude des mouvements respiratoires du malade » (3). Au cours de ces dernières décennies, plusieurs évolutions ont marqué la ventilation mécanique. Après un bref historique, les mécanismes à l'origine des lésions induites par le ventilateur seront détaillées.

Historique

La première notion de ventilation artificielle est retrouvée dans l'ouvrage de Vésale en 1534, avec l'insufflation d'air dans la trachée d'un animal par l'intermédiaire d'un tube (4). A travers cette description, c'est surtout la physiologie respiratoire qui est explorée. La ventilation artificielle comme moyen de suppléance des fonctions respiratoires n'apparaîtra que plusieurs siècles plus tard au 19^e siècle puis du début du 20^e. Les premières versions de la ventilation mécanique étaient en pression négative. Le patient était introduit dans un caisson hermétique jusqu'au cou et une pression négative était appliquée autour de son thorax créant une expansion de la cage thoracique et donc une entrée d'air ambiant dans les poumons. Le principal problème était l'accès au patient pendant cette ventilation. De plus, ces appareils étaient coûteux et peu nombreux. Dans les années 1950, une nouvelle technique de ventilation artificielle fait son apparition. Dans le contexte de l'épidémie de poliomyélite au Danemark, deux médecins danois, Ibsen et Lassen, ébauchent la ventilation en pression positive à large échelle (manuellement par trachéotomie) devant la défaillance musculaire respiratoire associée à cette pathologie et l'afflux majeur de malade. (5–7) Bien que non comparable à la ventilation mécanique utilisée de nos jours, cette épisode constitue une des premières technique de ventilation artificielle comme soutien de la pompe respiratoire défaillante et constituera le début de l'utilisation courante de la ventilation artificielle dans les milieux de soins intensifs comme nous les connaissons aujourd'hui.

Au-delà des bénéfices évidents de la ventilation mécanique notamment au niveau des échanges gazeux, les cliniciens ont commencé à découvrir les effets délétères d'une telle ventilation à pression positive. En 1745, Fothergill en travaillant sur la pression requise lors d'une réanimation a développé une idée intéressante à propos des pressions appliquées aux voies aériennes pendant une réanimation. Selon lui, il est plus prudent de réanimer via une méthode de bouche-à-bouche, plutôt que via un dispositif (soufflet) dont on estimerait mal la pression délivrée (8). On prend connaissance de la notion de limite structurelle du système respiratoire. Par la suite, plusieurs auteurs ont focalisé leurs travaux sur la quantification de ces limites. Baker rapporte le cas de Leroy en 1828, qui après une expérience de ventilation sur un animal décrit un emphysème. Plus tard, toujours d'après Baker, on suspecte que les poumons aurait une tolérance de pression maximale avant de rompre (9). En 1944, Macklin fait le lien entre l'emphysème et l'excès de pression pulmonaire (10–12). La notion de barotraumatisme est née. Ces travaux démontrent une prise de conscience de limite physiologique du système pulmonaire

Malgré plusieurs études qui tendent à montrer les effets secondaires potentiels de la ventilation mécanique, cette dernière reste mal comprise et surtout mal acceptée par le monde médical. Comment accepter que cet outil indispensable qu'est la ventilation artificielle en pression positive puisse nuire aux poumons des patients alors qu'elle est un soutien évident aux fonctions vitales. Malgré les progrès récents de la ventilation, et la prise de conscience des cliniciens des répercussions physiopathologiques de la ventilation artificielle, de nombreuses lacunes persistent quant aux interactions entre l'application d'une ventilation en pression positive et la structure pulmonaire ou l'appareil cardio-circulatoire.

Définitions

Les complications de la ventilation artificielle sont appelées ventilator lung induced injuries (VILI). Les premières notions de VILI apparaissent dans les années 1970. Selon l'American Thoracic Society, le VILI décrit des lésions pulmonaires, semblables à l'atteinte pulmonaire aigue (Acute lung injury ou ALI), et provoquées par la ventilation mécanique(13). Etant donné la difficulté de prouver le lien de causalité entre la ventilation mécanique et l'atteinte pulmonaire aigue en clinique, on parle souvent de lésions associée au ventilateur, ou Ventilator Associated Lung injury (VALI). Cependant, par commodité, nous utiliserons le terme VILI pour désigner des lésions pulmonaires induites par le ventilateur.

Le terme de VILI est complexe puisqu'il comprend plusieurs catégories ; fonctionnelle, morphologique, mais aussi biologique. Plusieurs études effectuées depuis 1980 ont permis d'identifier les mécanismes physiopathologiques et de fournir les preuves de la complexité du VILI avec notamment l'interconnexion entre plusieurs facteurs qui contribuent ensemble à la survenue d'atteintes pulmonaires. Parmi les différents facteurs incriminés, la notion de pression intratrachéale élevée, des grands volumes courants et/ou les ouvertures et fermetures répétées des alvéoles, sont parmi les principaux facteurs de risque de survenue de VILI.

Barotraumatisme, lésions de pression

Après les premières constatations de Macklin et de ses prédécesseurs sur les limites structurelles du poumon, la notion de barotraumatisme, désignant la rupture de la barrière alvéolaire, est apparue. Le lien avec la ventilation mécanique a été confirmé dans les

années 1970 chez les patients des soins intensifs (14). Il est à noter que le barotraumatisme représentait alors la complication majeure de la ventilation mécanique (10 à 20% des patients) (15). Ce n'est qu'avec l'application de la microscopie électronique que certains des mécanismes physiopathologiques résultant de la ventilation mécanique sont élucidés avec la présence sous-jacente de lésions structurelles, voire de rupture de la surface alvéolaire (16). De même, la rapidité d'apparition de ces lésions, l'apparition et la sévérité de l'œdème sous-jacents sont corrélés avec la valeur de pic de pression inspiratoire appliquée (17–19). Certains auteurs suggèrent alors que l'instillation de surfactant permettrait d'assurer une certaine protection pulmonaire lors d'une ventilation à haute pression trachéale (20).

Le barotraumatisme par excès de pression a longtemps été considéré comme étant le facteur principal dans la genèse du VILI. Néanmoins, d'autres facteurs sont par la suite rapportés comme conséquence de pressions de ventilation élevées, à savoir la survenue d'atélectasies, l'altération alvéolaire et celle des échanges gazeux. Les études expérimentales ont confirmé le rôle de la pression appliquée au niveau des voies aériennes, mais ont également incriminé la durée de ventilation et la variabilité inter-espèce (relié au volume thoracique chez les différents modèles animaliers), attestant la présence de plusieurs mécanismes étiologiques (10,11,18,21–23).

Volotrauma, lésions de volume

Bien qu'évoquée en 1969, ce n'est qu'en 1988 que l'on démontre, avec un modèle de limitation de l'amplitude thoracique, le rôle de la pression trans-pulmonaire, plutôt que la pression dans les voies aériennes, dans la genèse des lésions pulmonaires (24–26). La pression trans-pulmonaire est la différence entre les pressions dans les voies aériennes et la pression pleurale. Cette résultante est le reflet de l'étirement du parenchyme pulmonaire. Pour mieux comprendre ce phénomène, les modifications de pression intra-thoracique survenant chez les trompettistes peuvent être un bon exemple. Les trompettistes, qui subissent des pressions très importantes dans les voies aériennes, ne développent pas de lésions pulmonaires (27). En effet, quand l'amplitude thoracique est limitée ou quand un trompettiste contracte ses muscles thoraciques et abdominaux, la pression pleurale augmente en parallèle à la pression dans les voies aériennes. Ce qui ne modifie que peu la différence entre les deux. Alors que dans le cas de la ventilation mécanique, la pression pleurale reste inchangée alors que la pression dans les voies aériennes augmente, la différence entre les deux pressions est alors augmentée. L'explication physiopathologique de ce phénomène est à chercher au niveau de la structure du parenchyme pulmonaire. Il existe deux types de fibres qui soutiennent les alvéoles, les

fibres élastiques et les fibres collageniques. Ces dernières sont interconnectées. Pendant l'inspiration, les fibres pulmonaires élastiques sont progressivement étirées. Quand les fibres élastiques sont étirées au maximum, les fibres collageniques se mettent en tension. La capacité pulmonaire totale est atteinte. Si la distension continue, les fibres collagènes rompent et c'est le traumatisme (24–26,28). C'est donc la distension des alvéoles par le volume courant plutôt que la pression intra-trachéale qui serait un des déterminants mécaniques du VILI.

Malgré cette avancée dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques à l'origine du VILI, le seuil au-delà duquel les lésions de volo-traumatisme apparaissent n'est pas complètement élucidé. Plusieurs études expérimentales ont été réalisées sous différentes conditions (thorax ouvert ou fermé, poumon isolé ou in situ...) et ne montrent pas les mêmes résultats. La taille de l'animal (de par le volume thoracique), la durée de la ventilation et l'amplitude du volume ou de la pression appliquée semblent s'associer et engendrer des conséquences multiples et complexes à distinguer (19,26,29,30). De plus, certaines lésions induites par l'excès de volume courant, comme l'œdème, semblent même être réversibles dans certains cas (19).

Les études sur la biomécanique pulmonaire montrent que les acteurs de la physiopathologie respiratoire semblent multiples et liés entre eux, dévoilant le poumon comme une entité à plusieurs facettes, dont nous ne connaissons pour le moment que l'aspect mécanique et structurel.

Mécanique pulmonaire et hétérogénéité ventilatoire

Depuis 1970, une autre vision de la dynamique pulmonaire a été proposée. Des chercheurs démontrent, grâce à un modèle mathématique, que le poumon est une entité hétérogène et interconnectée (31). Selon cette théorie, si le poumon est entièrement et uniformément aéré, les pressions exercées sur le poumon sont égales à la pression trans-pulmonaire. Si ce n'est pas le cas, le phénomène d'interdépendance permet aux zones aérées de recruter les zones non aérées. L'interdépendance entre les zones pulmonaires jouerait un rôle important pour garantir l'expansion uniforme du poumon. Cependant, dans le cas où une force extérieure s'applique à des zones du poumon, la pression se cumule aux forces déjà en présence avec le phénomène d'interdépendance et provoque une résultante de pression bien plus importante que celle appliquée à l'entrée des voies aériennes. Une pression de 30cmH₂O dans les voies aériennes pourrait résulter en une pression plus de 4 fois supérieure dans les zones à l'interface entre le poumon aéré et celui collabé (31). Si on reprend la description du fibro-squelette pulmonaire précédente, on comprend que si tout

le « cytosquelette » est interconnecté, certaines zones peuvent subir des pressions cumulées importantes et donc subir rapidement des traumatismes de type baro- ou volotraumatisme comme décrit plus haut. Par exemple, l'aération du poumon avec une pression donnée se fera prioritairement dans les zones plus compliantes, et ne recrute pas les zones moins compliantes qui seront sujet au collapsus. De même, pour rouvrir des zones collabées l'application d'une pression plus importante est nécessaire, ce qui induit de fortes contraintes sur les zones déjà ouvertes et générer potentiellement des lésions.

Cette théorie précurseur restera pendant plusieurs dizaines d'années sans suite, jusqu'à ce qu'on mette en évidence l'importance d'utiliser un mode de ventilation qui recrute des zones pulmonaires collabées et qui maintien ensuite les alvéoles ouvertes (32). En effet, on sait à présent que le collapsus et la réouverture cyclique des alvéoles engendrent les lésions à la base du VILI.

Atelectrauma et altération du surfactant

Le traumatisme pulmonaire occasionné par la fermeture et réouverture cyclique des alvéoles est appelé atelectrauma. Il serait composé d'un ensemble de phénomènes agissant de concert pour engendrer les lésions pulmonaires observées avec le VILI (33). Bien que la conséquence de l'atelectrauma sur le poumon soit connue, le mécanisme physiopathologique à l'origine de sa genèse n'est pas complètement élucidé comme le montre ces discordances de résultats entre les études expérimentales mais aussi cliniques. L'apparition des lésions pulmonaires liées à l'atelectrauma semblent survenir principalement sur des poumons malades et non sur des poumons sains comme c'est le cas pour le volotrauma (34).

En présence de syndrome respiratoire aigu (acute lung injury, ALI) ou chez des modèles expérimentaux comprenant une déplétion du surfactant, l'absence de pressions télé-expiratoire positive (Positive End Expiratory pressure, PEEP) aggraverait les lésions morphologiques et fonctionnelles pulmonaires en entraînant la fermeture totale des alvéoles à la fin de l'expiration (35–38).

Néanmoins, ces résultats ne sont plus retrouvés quand il s'agit d'autres modèles expérimentaux de lésions pulmonaires (tel qu'après instillation d'acide en intratrachéal) ou même en clinique chez certains patients atteints de syndrome respiratoire sévère (39–41). De ce fait, l'altération du surfactant semble jouer un rôle non négligeable dans la genèse des lésions faisant suite à l'atelectrauma.

Plusieurs études tentent d'explorer le phénomène en cause dans l'atelectrauma notamment en étudiant les modifications du surfactant après une ventilation mécanique en pression positive. On découvre que les mécanismes d'altération du surfactant sont

multiples et très souvent interconnectés. Des études ont démontré l'effet positif de la ventilation et l'introduction de soupirs sur la formation et le relargage du surfactant (42,43). En revanche, la sur-expansion pulmonaire ou la durée de ventilation aurait l'effet inverse avec une diminution de l'efficacité du surfactant suite à la modification de ses composants. Ainsi, l'amplitude du volume courant associée à l'absence de PEEP ont donc un rôle dans les altérations du surfactant et donc de l'atelectrauma (44–46).

Ces différentes études montrent que la physiologie du surfactant et des poumons en générale est très complexe et sensible aux différentes modifications imposées par la ventilation mécanique en pression positive, qui sont fondamentalement différentes de la ventilation spontanée. A l'interface entre la mécanique et la biologie pulmonaire, les dysfonctions du surfactant associées aux atelectrauma sont un des facteurs prépondérants dans l'apparition du VILI. Depuis ces découvertes, la ventilation mécanique a évolué afin de tenter de minimiser ces phénomènes. L'application d'une PEEP, et la réalisation de manœuvres de recrutement en sont des exemples et font partie des bonnes pratiques cliniques, rendues possible grâce aux avancées dans la connaissance de la physiopathologie pulmonaire, même si tous les mécanismes ne sont pas encore complètement élucidés. (35)

Un autre facteur semblant jouer un rôle non négligeable dans la physiopathologie du VILI, est lié à l'interaction cœur-poumon. En effet, au-delà de l'effet sur la structure pulmonaire, les conséquences hémodynamiques de la ventilation mécanique à pression positive pourraient aussi jouer un rôle dans la formation ou la prévention de lésions induites par le ventilateur notamment par l'effet sur le débit cardiaque et la genèse de l'œdème (46).

Hémodynamique et œdème pulmonaire

L'œdème pulmonaire de type interstitiel et alvéolaire est un des signes majeurs du VILI. Dès le début des études sur la physiopathologie pulmonaire en ventilation artificielle, l'apparition d'un œdème a été reconnue pou être une des complications la plus importante (24). Deux mécanismes sous-jacents sont à évoquer : i) l'augmentation des pressions hydrostatiques dans les capillaires pulmonaires et ii) l'augmentation de la perméabilité de la membrane alvéolo-capillaire.

L'augmentation des pressions hydrostatiques est difficilement quantifiable, en association au phénomène d'hétérogénéité, précédemment décrit, certaines zones pulmonaires seraient soumises à des étirements conséquents pouvant entraîner des conséquences néfastes au niveau mécanique, comme un excès de distension ou une augmentation de la pression micro-vasculaire (23,26,29,47). La rigidité pulmonaire induite par les œdèmes et

les troubles hémodynamiques pourraient majorer ce phénomène. On sait toutefois que la ventilation mécanique a un effet net sur l'hémodynamique notamment en diminuant le débit cardiaque proportionnellement aux volumes courants et les pressions trachéales appliquées. En effet, on peut facilement imaginer qu'au sein de la cavité thoracique l'application d'une pression pulmonaire positive a un effet sur les autres organes de cette cavité, par conséquent, le cœur et les vaisseaux sanguins. Il est à noter que même lors de la respiration spontanée, on peut observer un effet hémodynamique lors d'inspiration profonde avec pour résultat l'apparition du pouls paradoxal (48). Aussi, lors de la ventilation artificielle plusieurs mécanismes hémodynamiques rentrent en jeu, comme la diminution du retour veineux systémique, l'amélioration du remplissage du cœur gauche, et l'augmentation de l'impédance pulmonaire. La ventilation mécanique peut modifier l'équilibre normal de ces mécanismes et entraîner des conséquences au niveau pulmonaire, notamment l'œdème (49–51).

Un des autres mécanismes de l'œdème pulmonaire lors d'une ventilation artificielle est structurel et concerne l'augmentation de perméabilité de la membrane alvéolo-capillaire. La majorité des études montre une augmentation significative de la perméabilité microvasculaire en relation avec la durée de la ventilation et la pression dans les voies aériennes (52–57). L'altération de la membrane alvéolo-capillaire est donc un des phénomènes majeurs du VILI, et au-delà de l'inondation alvéolaire, elle a d'autres conséquences comme l'attraction des cellules inflammatoires dans l'espace alvéolaire (24–26).

L'histologie a permis de mieux connaître les mécanismes de la formation de l'œdème pulmonaire en ventilation mécanique. L'œdème pulmonaire se développe progressivement en temps et en localisation. D'abord confiné aux zones péri-bronchiques, il se distribue ensuite dans toutes les zones du poumon. Le délai dépend de l'amplitude de pression appliquée au niveau des voies aériennes mais aussi de la durée de la ventilation ou de l'espèce animale (plus rapide chez les petits animaux avec un petit volume thoracique). Les autres altérations histologiques retrouvées sont des lésions alvéolaires diffuses avec la formation de membranes hyalines, des hémorragies alvéolaires et des infiltrations de neutrophiles. Ces mêmes altérations sont retrouvées dans les stades précoces de l'ARDS (47,58,59).

La microscopie électronique a permis d'approfondir ces observations, en montrant des altérations importantes de l'endothélium et de l'épithélium pulmonaire, confirmant le mécanisme d'augmentation de perméabilité à l'origine de l'œdème (53,60). Ces

altérations, pourraient aussi favoriser les mécanismes inflammatoires comme développé plus bas.

Malheureusement, l'œdème semble être une conséquence du VILI, mais aussi une cause. En effet, on a montré que l'inondation artificielle des alvéoles (simulant l'œdème) associée à une ventilation lésionnelle à haut volume courant, crée des lésions supérieures à la somme des deux conditions séparément (53). L'effet de l'œdème et celui de la ventilation mécanique sont donc synergiques et pas simplement cumulatifs.

De plus, ces modifications de la circulation pulmonaire favorisent aussi la dissémination de différents pathogènes, permettant un essaimage de ces micro-organismes sur un terrain déjà fragilisé par les agressions mécaniques, et elles potentialisent aussi la dispersion des molécules inflammatoires à travers l'ensemble du poumon et la circulation systémique en général (61,62).

Les conséquences hémodynamiques et mécaniques de la ventilation mécanique, sont multiples et sont à la base de la physiopathologie du VILI. Cependant, ces dernières années un nouvel axe dans les interactions entre la ventilation en pression positive et la structure pulmonaire a fait l'objet de nombreuses recherches. Désormais, la biologie et la biochimie au niveau pulmonaire ont un rôle dans la formation du VILI et ajoute une nouvelle facette à l'entité pulmonaire déjà complexe.

Biotraumatismes

Après les nombreuses explorations des phénomènes mécaniques et structurels de la ventilation en pression positive sur le poumon, il reste des zones d'ombre dans la compréhension de la physiopathologie du VILI, faisant penser que d'autres acteurs n'ont pas été mis à jour.

Les biotraumatismes désignent les mécanismes biochimiques ou la libération de molécules inflammatoires, pouvant être reliés à la ventilation mécanique(5). L'expression de ce phénomène se traduit en clinique par la défaillance multiple d'organe telle qu'observée au cours du syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA)(63).

Considérant que les premiers signes de VILI sont observés même en présence d'une ventilation protectrice en terme structurel (petit volume courant et faible pression appliquée aux voies aériennes), d'autres phénomènes non mécaniques ou structuraux contribueraient à la formation de lésions pulmonaires. Ainsi, on a pu montrer que dans le contexte de VILI, le poumon présente un afflux de neutrophiles visible au niveau

histologique (59) et associé à un relargage de médiateurs inflammatoires au niveau biochimique (65). Plus la ventilation mécanique est agressive avec un fort étirement mécanique (64), plus le poumon est stimulé et plus la sécrétion de cytokines inflammatoires sera élevée. Des expériences *in vitro* ont permis de démontrer qu'au-delà de l'origine hémodynamique avec l'hypotension secondaire à la ventilation en pression positive, c'est bien le poumon lui-même qui produit ces molécules inflammatoires, se comportant ainsi comme un organe endocrine capable d'activer une cascade inflammatoire. Bien que les mécanismes sous-jacents semblent multiples, il a été démontré *in vitro* que les cellules pulmonaires épithéliales et les macrophages principalement, répondent proportionnellement à l'étirement mécanique par une sécrétion de molécules inflammatoires (65). Ces médiateurs sont principalement des cytokines et des chémokines et leur quantité semble proportionnelle à la durée et l'amplitude de la ventilation. La diminution de l'inflammation chez un animal ventilé et déplété en leucocytes (66), ou préalablement traité par un traitement anti TNF alpha (67) confirme le rôle du système inflammatoire dans la précipitation du VILI. Au-delà de la cascade inflammatoire entraînée par la rupture cellulaire au niveau du parenchyme pulmonaire, un autre mécanisme transforme le stress de l'étirement en signal cellulaire et est appelé mécanotransduction. Ce phénomène traduit la transcription d'un signal mécanique en un signal biologique. Il impliquerait les structures de l'architecture pulmonaire comme les cellules épithéliales, la membrane basale et le cytosquelette grâce auxquelles, un signal d'étirement mécanique est transmis depuis la structure fibreuse pulmonaire aux cellules via les intégrines de liaison, entraînant diverses cascades de signalisation (65,68–71). D'après les études expérimentales, les types de signaux mécaniques détectés seraient multiples. Ainsi, les cellules seraient sensibles à l'étirement lié au volume courant mais aussi, à l'étirement occasionné par la diminution de la tension de surface alvéolaire. De plus, les cascades enclenchées par le mécanisme de mécanotransduction semblent également multiples. Au-delà de l'activation de multiples gènes de l'inflammation (72), d'autres modifications induites par la mécanotransduction ont pu être mises en évidence expérimentalement, comme la perméabilité des pores ioniques cellulaires, notamment calciques (73). Ce mécanisme inflammatoire semble également avoir des conséquences au niveau systémique, notamment lors de ventilation agressive en présence de pathologie pulmonaire sévère. Les études ont démontré que les molécules inflammatoires secrétées au niveau pulmonaire peuvent avoir un effet à distance et atteindre d'autres organes comme le rein (74). En clinique, l'application d'une ventilation protectrice en termes de volume et de pression, semble prévenir en partie l'apparition de ces phénomènes (75).

Le poumon est donc un organe dynamique aux multiples facettes représentant chacune une réaction à la contrainte imposée par la ventilation mécanique en pression positive. Il se comporte à la fois comme une entité mécanique impliquant des jeux de contraintes, et comme un producteur de messages, libérés au niveau systémique et capable d'induire des réactions à distance. La vision unique du poumon comme simple structure mécanique est aujourd'hui dépassée. Ces avancées ont permis d'améliorer les techniques de ventilation mécanique en pression positive, comme en diminuant le volume courant ou en appliquant une PEEP. Ces nouvelles applications lors de la ventilation mécanique ont permis d'améliorer la survie et de diminuer l'apparition de VILI, comme l'a démontré une large étude multicentrique ARDSNet (76). Cependant, il n'est pas certain à ce jour lesquels de la réduction du volume courant et/ou la valeur de la PEEP et/ou les manœuvres de recrutement alvéolaire qui doivent être pris en considération au chevet du patient pour prévenir l'apparition d'une VILI. Par conséquent, la détermination de nouvelles stratégies ventilatoires et leur conséquence sur la physiopathologie pulmonaire demeure un vrai défi au vu de la complexité des mécanismes physiopathologiques impliqués et de la variabilité inter-individuelle des patients.

Stratégies ventilatoires pour prévenir le VILI

Au vu du profil naturellement protecteur de la ventilation spontanée, toute stratégie ventilatoire mimant cette dernière serait prometteuse au niveau des conséquences physiopathologiques sur le poumon. Ainsi, le développement de nouvelles techniques ventilatoires se basent sur les connaissances acquises en physiopathologie pulmonaire, et ont pour but principal de limiter les mécanismes de lésions pulmonaires induites par la ventilation tant au niveau mécanique, structurel que biochimique.

La respiration spontanée physiologique

La respiration est la fonction qui permet l'afflux d'air dans les voies aériennes et les poumons. Elle met en jeu les structures anatomiques comme les structures osseuses de la cage thoracique, et les muscles intervertébraux et le diaphragme. Le mécanisme physiologique d'entrée d'air dans les voies aériennes est en pression négative, grâce à l'expansion pulmonaire faisant augmenter le volume intra thoracique. Ce mécanisme est donc à l'opposé de la ventilation mécanique artificielle en pression positive.

La respiration spontanée est variable en fréquence et en intensité, et surtout elle contient des soupirs et des pauses. Déjà, en 1988, une étude avait évalué que la variabilité de la fréquence respiratoire de base d'un sujet jeune était de 20% \pm 11.5% et celle du volume courant de 33% \pm 14.9% (77). Des études plus récentes ont souligné par la suite le caractère chaotique de la respiration spontanée avec la présence d'une corrélation entre les respirations adjacentes qui montrent une certaine interdépendance entre elles (78–80). Il est à noter que le type de variabilité change selon les conditions rencontrées par un individu (tâche intellectuelle intense, stress, sommeil). Des auteurs ont pu montrer un lien entre les caractéristiques de la variabilité respiratoire et les soupirs (81). De plus, cette variabilité se modifie au cours du temps et de l'environnement (82). Cette variabilité est à mettre en contraste avec la ventilation mécanique artificielle en pression positive, qui insuffle un gaz sous pression à un rythme et à une intensité fixe dans les voies aériennes.

Caractéristiques de la ventilation mécanique

Comme discuté précédemment, la ventilation conventionnelle en pression positive est basée sur l'application d'une pression positive invariable dans les voies aériennes du patient. Cette pression est réglée de manière fixe dans deux dimensions (en intensité et en fréquence), et l'ouverture-fermeture saccadée des alvéoles qui en suit, engendre de multiples conséquences (à type de volotrauma et atelectrauma décrites précédemment), avec en finalité le risque de développement de VILI. Une technique de ventilation qui mimerait la ventilation spontanée dans ses différentes variabilités (en amplitude et en fréquence) serait alors une des options pour réduire les complications de la ventilation conventionnelle en pression positive.

Récemment, de nouvelles techniques de ventilation sont considérées pour répondre à la problématique de la ventilation conventionnelle, avec entre autre un mode à ventilation dit variable appelé également noisy ventilation (83).

La variabilité dans les ventilations conventionnelles

A ce jour, il existe déjà des modes de ventilation qui intègrent une variabilité dans un seul paramètre ventilatoire. Le mode « aide inspiratoire » permet d'assister le patient en délivrant une pression de gaz fixe, synchronisée aux efforts respiratoires du patient. Le déclenchement se fait via un signal pneumatique de pression ou de débit. Le paramètre variable dans ce mode est seulement la fréquence respiratoire; le patient lui-même règle son temps inspiratoire. Le risque est un délai de déclenchement, d'effort non récompensé du patient ou à l'inverse de déclenchement sans effort (84–86). D'autres techniques

varient le débit inspiratoire en fonction de la compliance du poumon. Il s'agit de l'auto-flow ou le régulateur de pression à volume garanti. Dans ce cas, le flux inspiratoire est décélérant comme pour la ventilation spontanée, et la variation du débit permet de diminuer la pression de pic inspiratoire présente avec le mode pression contrôlée classique. Néanmoins, le risque de désynchronisation patient-ventilateur est important avec l'ensemble de ces différents modes de type inspiratoire, ce qui a engendré le développement d'une nouvelle assistance ventilatoire s'adaptant aux efforts inspiratoires du patient. Récemment, des modes ventilatoires dit « intelligents » ont été développés (ventilation adaptative, ventilation assistée proportionnellement). Ces modes sont supposés s'adapter à certaines variables respiratoires comme l'élastance ou la résistance du système respiratoire. Le but étant d'appliquer une ventilation plus respectueuse de la physiologie respiratoire tout en assurant un volume minute optimal. Cependant, le déclenchement de ces modes ventilatoires se base sur une modification de pression au niveau des voies aériennes suite à l'activité respiratoire spontanée (déclenchement pneumatique). A ce jour, une seule technique possède un mode de détection de l'activité respiratoire spontanée différent. Cette dernière est appelée ventilation proportionnelle assistée ajustée neurologiquement (NAVA). De manière similaire à l'aide inspiratoire, elle suppose une activité respiratoire spontanée du patient. Cependant, elle se base sur la détection du signal neurologique du diaphragme, reflet de l'activité respiratoire centrale du patient via le nerf phrénique. Au-delà de la proportionnalité de la fréquence respiratoire du patient, la NAVA permet une assistance proportionnelle à l'amplitude de l'activité respiratoire centrale, telle que transmise du système nerveux central au diaphragme. C'est-à-dire que la pression d'assistance délivrée au patient par le ventilateur est proportionnelle au signal diaphragmatique détecté, donc à l'activité respiratoire centrale du patient. Elle permet donc de conserver la variabilité naturelle de la respiration spontanée sur ses deux paramètres, la fréquence et l'amplitude, et aussi de conserver les éventuels soupirs présents lors de la respiration spontanée.

La NAVA a déjà montré ses bénéfices en clinique (87). Elle permet une meilleure synchronisation entre les efforts respiratoires du patient et le ventilateur (86,88) et accroît la variabilité respiratoire du patient (89). Par ailleurs, son application sur un modèle expérimental de pathologie pulmonaire sévère a révélé des propriétés protectrices sur le poumon (90).

Ces différents modes ventilatoires ont chacun un bénéfice propre mais certains ne prennent pas en compte toutes les dimensions qui constituent la variabilité de la ventilation spontanée. De plus, ils sont très dépendants du degré de sédation du patient,

qui influe notamment sur l'amplitude du signal diaphragmatique recueilli par le monde NAVA (91). La variabilité de la technique NAVA est donc une variabilité instantanée. Une boucle de recueil et d'application directe du signal sans possibilité de modifier ou d'optimiser le signal recueilli. Celle-ci est soumise aux conditions rencontrées au moment de son utilisation, c'est-à-dire une sédation, un schéma respiratoire peut-être défaillant (tachypnée, respiration stéréotypée...). Elle a donc aussi ses limitations, notamment que le patient doit avoir une activité respiratoire spontanée, ce qui n'est pas le cas en cas d'utilisation de curare ou de sédation importante (bloc opératoire, acute lung injury, syndrome de détresse respiratoire aigüe...)

Par conséquent, et afin d'exploiter plus largement le potentiel de la variabilité ventilatoire lors de la ventilation mécanique en pression positive, il est nécessaire de développer un mode ventilatoire associant une variabilité la plus physiologique et personnalisée possible et une indépendance vis-à-vis de l'activité respiratoire spontanée du patient.

Noisy ventilation ou ventilation variable artificielle.

La ventilation aléatoire ou noisy ventilation (NV) aussi appelée ventilation biologique variable et/ou ventilation fractale, est une des nouvelles techniques de ventilation. Son principe est d'introduire une variabilité artificielle dans le signal de ventilation en pression positive distribué au poumon. La pression appliquée aux voies aériennes et de la fréquence respiratoire sont variables au cours du temps, contrairement à la ventilation conventionnelle contrôlée en pression ou en volume, où la fréquence respiratoire et la pression dans les voies aériennes sont fixes et constantes.

Le but de cette nouvelle technique de ventilation est de mimer la variabilité naturelle du signal respiratoire physiologique. L'observation du signal physiologique respiratoire grâce à la courbe pression volume, montre que celui-ci est non linéaire. En effet, le système pulmonaire se comporte comme un système stochastique, c'est-à-dire aléatoire, comme on peut le voir dans les études sur la respiration, et comme le sont d'autres systèmes naturels (92). La ventilation variable mime numériquement, le caractère aléatoire du système respiratoire physiologique.

Ce mode peut être rapproché en termes de type de variabilité au mode NAVA puisqu'il comporte une variabilité dans deux modes (le temps et l'intensité) mais il diffère sur plusieurs points. Le schéma de ventilation aléatoire n'est plus celui détecté directement au niveau diaphragmatique, mais créé par un logiciel informatique, permettant une utilisation chez des patients sans activité respiratoire spontanée. Ce schéma de variabilité est créé artificiellement par informatique en faisant varier la pression et la fréquence entre deux

maximas préalablement définis. Cette technique permet d'apporter une variabilité dans le schéma ventilatoire en s'affranchissant de l'instantanéité imposée par la technique NAVA.

En termes de volumes pulmonaires, la ventilation variable est aussi performante que la ventilation mécanique conventionnelle. Des modèles mathématiques comme l'équation de Jensen, ont permis de mettre en évidence qu'il n'y a pas de différence en termes de quantité de ventilation lors d'une ventilation aléatoire (93). En mode variable, la ventilation délivrée par le ventilateur est garantie, car pour la même pression, la moyenne du volume courant lors d'une ventilation variable est supérieure à la moyenne du volume courant délivré lors d'une ventilation conventionnelle en pression contrôlée. Théoriquement, la ventilation variable offre les mêmes caractéristiques en termes de quantité de ventilation, cependant la forme dans laquelle cette ventilation est distribuée est différente et plus physiologique.

La ventilation variable de par sa variabilité permettrait d'obtenir une ventilation plus protectrice que ne le sont les ventilations conventionnelles. Selon certains auteurs, au niveau théorique, ajouter de la variabilité à la ventilation mécanique permettrait de recruter de nouvelles zones pulmonaires et donc d'augmenter la surface disponible pour les échanges gazeux (94). Ceci a été confirmé en présence d'un modèle expérimental de poumon lésé, avec une amélioration des échanges gazeux (95). La ventilation variable peut ainsi mieux recruter un poumon atelectasié (96).

On a aussi montré expérimentalement, que la ventilation variable peut prévenir la détérioration des échanges gazeux et réduire les forces de stress, qui surviennent lors d'une longue ventilation sur un poumon sain (96,97). Des auteurs montrent que la ventilation variable, comparée à la ventilation contrôlée en pression positive, provoque moins d'inflammation, et augmente la sécrétion de surfactant (98). De plus, en comparant la ventilation assistée conventionnelle, la ventilation variable et la ventilation contrôlée sur des poumons lésés, la ventilation variable était supérieure pour optimiser les échanges gazeux, diminuer l'inflammation, et les lésions histologiques. Elle apparaît également supérieure à la ventilation assistée lors d'efforts inspiratoires, car elle favoriserait la variabilité par une boucle positive (99). En présence d'un poumon lésé, la ventilation variable montre aussi des bénéfices avec une meilleure oxygénation, une meilleure répartition de la vascularisation et un recrutement de zones atelectasiées (100–102).

En conclusion, introduire une variabilité artificielle tant au niveau de l'amplitude de ventilation que de la fréquence respiratoire semble apporter un plus grand bénéfice comparé à la seule synchronisation de la fréquence respiratoire. Cette variabilité multiple

permettrait de diminuer les effets secondaires présents lors des ventilations conventionnelles très régulières en fréquence et intensité, en mimant la ventilation physiologique, naturellement variable. Ce type de ventilation pourrait réduire les lésions mécaniques et biochimiques secondaires à la ventilation conventionnelle. Cependant, cette technique reste à étudier pour prouver sa non infériorité comparée aux techniques conventionnelles, en termes d'échanges gazeux, d'inflammation et de protection de la structure pulmonaire.

Ventilation variable physiologique, ou ventilation variable personnalisée.

La ventilation variable artificielle utilisée jusqu'alors est basée sur une variabilité créée par un logiciel informatique en se basant sur des formules introduisant une distribution gaussienne de la variabilité (103). Ce degré de variabilité ne correspond pas à la variabilité physiologique qui a une distribution fractale et qui pourrait ainsi avoir un bénéfice différent en cas d'application lors d'une ventilation mécanique. A notre connaissance, les études s'intéressant aux effets pulmonaires de l'application d'une ventilation variable physiologique et personnalisée, préalablement enregistrée sur un sujet sain et éveillé, sont rares dans la littérature.

Il est possible que le schéma de variabilité soit variable entre les individus. La variabilité respiratoire est peut être personnalisable, comme tendent à le devenir les thérapies biologiques ou immunologiques. La variabilité artificiellement introduites jusqu'alors reste une variabilité créé par informatique, bien que mimant la variabilité physiologique, elle n'est peut-être par optimale. Le schéma ventilatoire de chaque individu comprendrait des répétitions ou des soupirs propres à chacun qui ne peuvent probablement pas être retranscrit par la ventilation aléatoire artificielle. Les connaissances en physiologie respiratoire dans ces domaines restent peu importantes comme le témoigne le peu de littérature retrouvée.

Par conséquent, le but de cette étude est d'évaluer l'effet bénéfique du schéma individualisé de la variabilité ventilatoire, ou variabilité physiologique, lors de son application sur un poumon sain. De plus, nous souhaitons comparer l'effet protecteur pulmonaire de la variabilité physiologique en amplitude et en fréquence avec celui exercé potentiellement par le mode pression contrôlé avec et sans soupirs surajoutés et le mode NAVA. L'hypothèse de cette étude est que la variabilité respiratoire physiologique appliquée pendant une ventilation mécanique, permettrait de diminuer les effets

secondaires de la ventilation comparés à la ventilation contrôlée conventionnelle, en termes de mécanique pulmonaire, d'œdème, d'inflammation et d'échanges gazeux.

Méthodologie

Le protocole a été approuvé par la Commission sur l'Expérimentation Animale de Genève (Office Vétérinaire Cantonal de Genève) numéro GE61-14 et GE54-15.

Sujets

Critères d'inclusion : L'expérience est réalisée sur des lapins de race White New Zealand, 51 femelles et 5 mâles, d'âge moyen 19.9 semaines (± 13 semaines) et de poids moyen 3.37kg (± 0.06 kg).

Les animaux provenaient soit de l'Animalerie d'Arare, soit des laboratoires Harlan (S.A.R.L). Après leur arrivée au Centre Médical Universitaire de Genève, les animaux bénéficiaient d'une période d'acclimatation d'un minimum de 24h avant expérimentation.

Procédure et Instrumentation

Une prémédication (xylazine, 5mg/kg) par voie intramusculaire a été réalisée chez tous les lapins avant chaque manipulation. L'animal a été ensuite perfusé avec un cathéter 22G au niveau de la veine marginale de l'oreille. L'induction anesthésique a été réalisée avec du propofol 2% (20mg/ml) grâce à un bolus intra veineux direct de 0.5ml. L'intubation endotrachéale a été réalisée avec un tube 3.0 à ballonnet. Une fois les voies aériennes sécurisées, l'anesthésie a été maintenue par une perfusion continue de propofol 2% (15-20 mg/kg/h) et kétamine 50 mg/kg/h. Une perfusion continue de myorelaxant (tracrium (0.3mg/kg/h) est débutée pour les animaux des groupes PC, PCS et NV.

Une perfusion continue de Ringer-lactate est débutée via une deuxième voie veineuse dans la veine marginale de l'oreille controlatérale. Un bolus de 10ml/kg est administré en 30 min à l'induction puis une perfusion continue d'entretien est poursuivie (10ml/kg/h).

La tension artérielle est surveillée via un cathéter 24G dans l'artère centrale de l'oreille et enregistrée grâce au système PowerLab (ADInstruments, Dunedin). La fréquence cardiaque est surveillée via des électrodes cutanées et enregistrée grâce au système PowerLab (ADInstruments, Dunedin)

La température est maintenue entre 38°C et 39°C via un tapis chauffant et surveillée via un thermomètre à sonde rectal pendant toute la durée de l'expérimentation.

L'animal est ensuite positionné en décubitus dorsal, une manœuvre de recrutement alvéolaire est réalisée et l'animal est autorisé à se stabiliser pendant 15 minutes avant le début de l'expérience.

La ventilation mécanique est assurée par un ventilateur de type pédiatrique (Servo-I, Maquet Critical Care, Solna Sweden®). Les paramètres respiratoires sont les suivants : $FiO_2=30\%$, $PEEP=3\text{cmH}_2\text{O}$. La fréquence respiratoire et la Pression dans les voies aériennes sont réglées de manière à atteindre un volume courant (VT) de 7ml/kg, et une fraction de CO_2 expirée ($etCO_2$) entre 5.5 et 6.5%.

Protocole

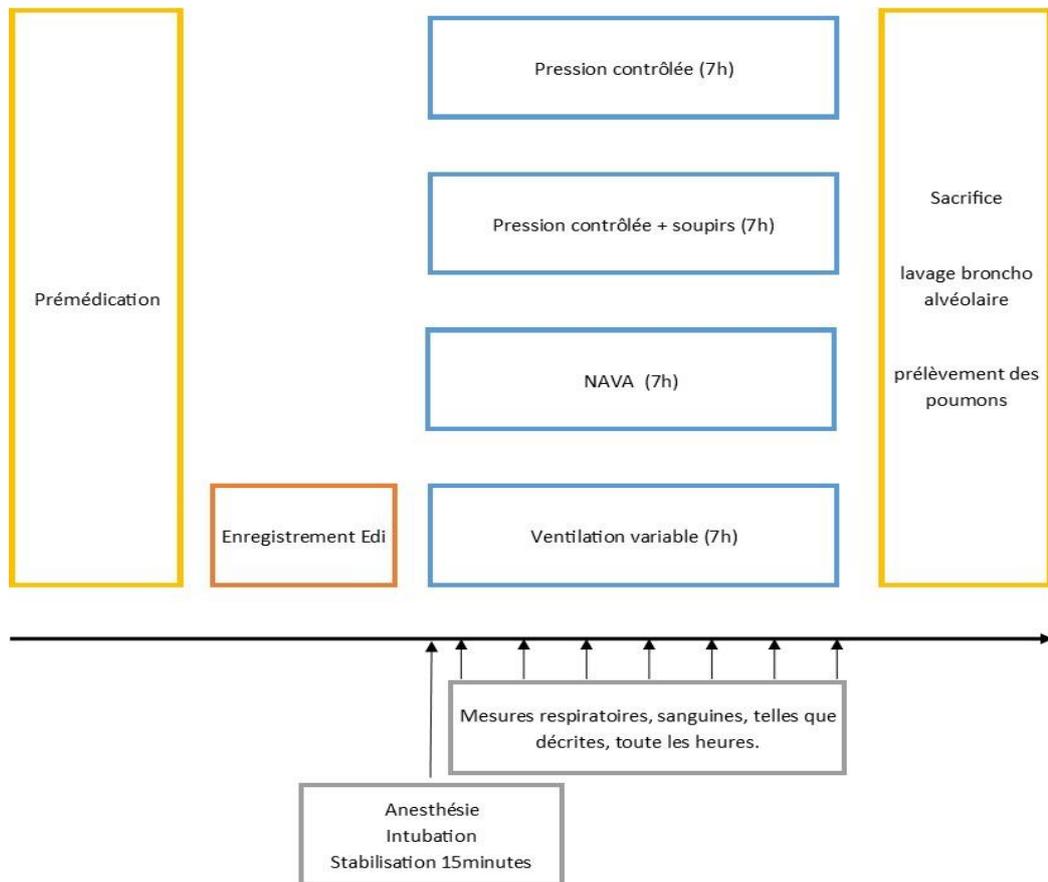


Figure 1. Schéma du protocole. (Edi : activité électrique diaphragmatique)

Les animaux sont aléatoirement répartis en 4 groupes au cours desquelles les animaux sont ventilés pour une durée totale de 7 heures selon les modes ventilatoires suivants :

Groupe PC (pression contrôlée) :

Ce groupe bénéficie d'une ventilation mécanique en pression contrôlée pendant toute la durée de l'expérience. La PEEP est fixée à 3 cmH₂O et la FiO₂ à 30%. La fréquence respiratoire (FR) est initialement réglée à 30/minute et la Pression dans les voies aériennes (Paw) et initialement fixée à 6cmH₂O. Ces paramètres sont ensuite adaptés pour obtenir une fraction expirée de CO₂ (etCO₂) entre 5.5 et 6.5%.

Groupe PCS (Pression Contrôlée plus Soupirs):

Ce groupe bénéficie d'une ventilation mécanique en pression contrôlée avec les paramètres précédemment cités dans le groupe PC. Des soupirs sont effectués toutes les 30 minutes grâce à une inspiration de 20cmH₂O (soit 3 fois la Paw).

Groupe NV (Noisy Ventilation - ventilation variable) :

Après la prémédication et avant l'anesthésie, une sonde NAVA est posée par voie nasogastrique, précédée d'une anesthésie locale et d'une sédation avec le propofol. Le signal électrique diaphragmatique est enregistré alors que les animaux se trouvent dans un état semi-vigile, debout en respiration spontanée. Ce signal est ensuite informatisé. Le signal est ensuite traité (le signal EAdi enregistré est analysé visuellement et une sélection d'une portion de ce signal est effectuée, voir figure 2). La portion du signal choisi est représentative de l'activité respiratoire de l'animal semi-vigile pendant son enregistrement. Elle est choisie pour être la plus ample, sans artéfact de mouvement. La limite supérieure de fréquence respiratoire est fixée à 55/minute, la limite inférieure d'EAdi est fixée à 2 µVolt, de façon à pouvoir être appliqué pendant une anesthésie.

Une fois la meilleure période de signal choisi, celui-ci est transmis au ventilateur. Ainsi durant ce mode de ventilation le seul paramètre pouvant être modifié est le gain du signal, c'est-à-dire la pression dans les voies aériennes délivrée par rapport à la puissance du signal EAdi (cmH₂O/µVolt). La fréquence respiratoire ne peut pas être variée pendant l'utilisation du signal, elle correspond à celle de l'activité respiratoire enregistrée précédemment.

Les animaux sont ensuite anesthésiés, la sonde NAVA est retirée. Les animaux sont ensuite préparés comme ceux des autres groupes. Après la période de stabilisation, le signal diaphragmatique de chaque animal précédemment recueilli est transmis au ventilateur comme schéma de ventilation et l'animal est ainsi ventilé avec son propre schéma respiratoire pendant les 7h de ventilation. Le niveau d'assistance NAVAlevel (cmH₂O/µVolt) est adapté pour un obtenir un CO₂ expiré entre 5.5% et 6.5%.

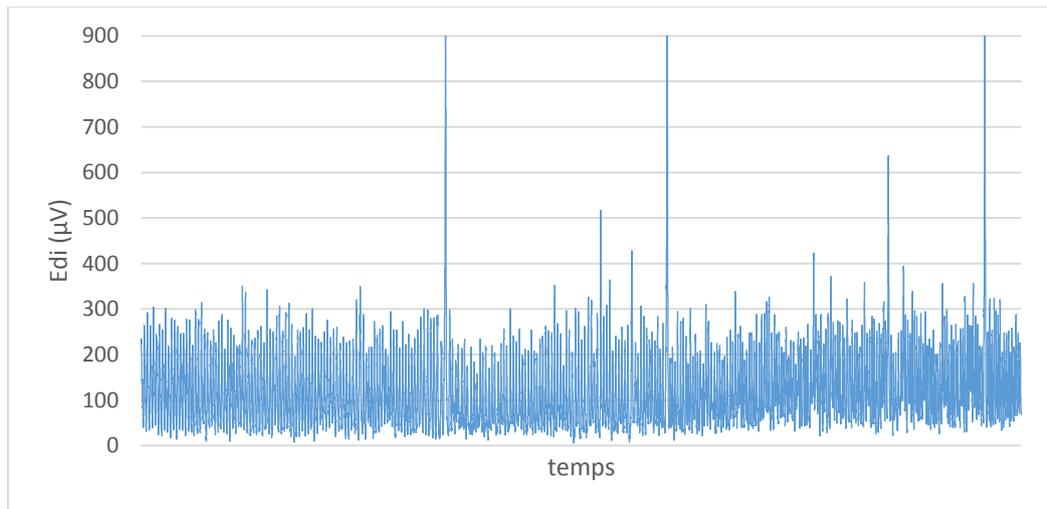


Figure 2. Exemple de signal diaphragmatique enregistré.

Groupe NAVA :

Après la période de stabilisation, une sonde NAVA (taille 6-Fr ou 8-Fr selon la taille de l'animal) est posée par voie naso-gastrique après une anesthésie locale. La bonne position de la sonde est vérifiée. Dès la reprise de la ventilation spontanée les animaux sont mis au bénéfice du mode NAVA, comme précédemment décrit (87,104). Le niveau d'assistance NAVAlevel (cmH₂O/µVolt) est adapté pour un obtenir un CO₂ expiré entre 5.5% et 6.5%.

Paramètres mesurés

Le protocole est telle que décrit dans le schéma du protocole (figure 1). Après la période de stabilisation initiale et la manœuvre de recrutement initiale, des mesures de base sont effectuées.

Deux animaux sont inclus en tant que contrôles non ventilés (groupe CTRL). Après le sacrifice, la chirurgie, le lavage broncho-alvéolaire et le calcul du ratio du poids frais/sec est effectué comme dans les autres groupes.

Analyses gazométrique

Toute les heures et au temps basal, les gaz du sang (pH, PCO₂, PO₂, bicarbonate, base excess et lactates, hémoglobine, hématocrite) sont mesurés (i Stat, AxonLab, Allemagne)

par prélèvement sur la voie artérielle. Les moyennes des pH et de lactates ont été comparées dans chaque groupe et entre chaque groupe.

Analyses fonctionnelles respiratoires par la technique des oscillations forcées à basse fréquence

Au temps H0 et à chaque heure, une mesure de l'impédance pulmonaire est réalisée par la technique des oscillations forcées à basse fréquence (FOT) comme précédemment décrit (105,106). Brièvement, un signal oscillatoire de petite amplitude (1cmH₂O) et composé de différentes fréquences (0.5-21 Hz) est généré par un haut-parleur. Le signal est délivré via un tube aux caractéristiques connues relié au tube orotrachéal, pendant une apnée en fin d'expiration. L'impédance mécanique du système respiratoire est mesurée (Zrs) comprenant un modèle à quatre paramètres : $Zrs = Raw + j\omega law + (G - jH) / \omega^\alpha$.

j est l'unité imaginaire, ω est la fréquence angulaire et $\alpha = 2 / \pi \arctan (H/G)$. Les paramètres calculés grâce à ce modèle sont de type résistifs et élastiques, au niveau des voies aériennes et du tissu pulmonaire (Résistance des voies aériennes Raw, inertance des voies aériennes law, élastance tissulaire H et résistance tissulaire G). L'élastance tissulaire H est un reflet de la compliance pulmonaire. Chaque mesure est répétée trois fois puis moyennée.

Histologie et cytologie

A la fin de l'expérience, une thoracotomie est réalisée. La bronche souche gauche est clampée. L'animal est alors sacrifié et directement après, un lavage broncho-alvéolaire est réalisé grâce à une instillation d'une solution de sérum albumine bovine dilué à 1% dans une solution saline tamponnée au phosphate (PBS-BSA) à une pression de 20cmH₂O via un tube introduit dans le tube orotrachéal. Le recueil du liquide se fait par gravité. Le même poumon est ensuite fixé par instillation trachéale d'une solution de formaldéhyde 4%, à la pression de 20cmH₂O. Le bloc cœur-poumon est ensuite extrait, la bronche souche gauche toujours clampée. Le poumon gauche est recueilli par section de la bronche souche gauche en amont du clamp et immédiatement pesé. Le poumon droit est fixé dans une solution de formaldéhyde 4%, et conservé pour des analyses ultérieures.

Le nombre de cellules présentes dans le liquide broncho-alvéolaire (LBA) est immédiatement compté par examen microscopique direct grâce à une lame Neubauer par le même expérimentateur pour tous les sujets. Le LBA est ensuite centrifugé. Le surnageant

est conservé pour des analyses ultérieures et le culot cellulaire est re-suspendu dans une solution de PBS BSA 1%. Il est ensuite projeté sur lame au moyen d'une centrifugeuse Cytospin® (7 minutes à 750 tours par minute), puis coloré avec une coloration d'hématoxiline-eosine. Enfin, un comptage des différentes populations cellulaires est effectué par un technicien expérimenté en aveugle.

Recherche de cytokines

La concentration des interleukines 1 β et des interleukines 8 est mesurée dans le surnageant du LBA (technique ELISA, IL1 β et IL8 rabbit, RayBiotech®) selon les instructions du fabricant.

Analyses histologiques

Trois blocs sont isolés sur le poumon droit, chacun dans les lobes supérieurs moyen et inférieur préalablement fixé dans une solution de formaldéhyde 4%. Sur chaque bloc, une coloration standard à l'hématoxiline éosine sur des coupes de 10 μ m d'épaisseur sont réalisés. Une analyse histologique à la recherche de critères d'inflammation est réalisée par un technicien expérimenté ne connaissant pas l'attribution des groupes. Le score d'inflammation recommandé par l'American Thoracic Society est utilisé (107). Ce score comporte cinq critères (présence de neutrophiles dans l'espace alvéolaire, dans l'espace interstitiel, présence de membranes hyalines, présence de débris dans l'espace alvéolaire, épaissement des septa alvéolaire) chacun pondéré et additionnés.

Ratio du poids frais-sec

Après le pesage frais, Le poumon gauche est mis à l'étuve à 60°C pour 24h puis pesé dans des conditions standardisées. Un rapport du poids frais sur le poids déshydraté est calculé.

Analyse des volumes pulmonaires par la méthode différentielle de Fick

Au temps H0, H3 et H7, une mesure du volume pulmonaire effectif (Effective Lung volume, ELV) a été réalisée. Ce volume est le reflet de la quantité de gaz pulmonaire participant aux échanges gazeux. Brièvement, La mesure de ce volume s'effectue grâce à un schéma de respiration comprenant une alternance de cycles normaux et de cycles avec une pause

expiratoire (modification du ratio inspiratoire /expiratoire). Ce schéma ventilatoire fait varier la quantité de CO₂ expirée et par une équation différentielle de Fick la valeur d'ELV et du débit sanguin pulmonaire (Pulmonary Blood Flow, PBF) est estimée. (108–110). Les mesures d'*e*tCO₂ et de débit pulmonaire ont été effectuées par le capteur de débit en Y standard de la machine de ventilation Servo-i, et le calcul a été effectué sur un logiciel spécifiquement conçu, rédigé dans Matlab™ (Mathworks, Natick, MA).

Analyses statistiques

La taille de l'effectif de chaque groupe a été calculée sur la base d'une différence attendue de 20% entre les valeurs finales et initiales d'élastance pulmonaire, dans le groupe contrôle. Cette différence est estimée à partir de précédentes études mesurant l'élastance pulmonaires sur des sujets ventilés avec une ventilation protectrice telle que recommandée par l'ARDSNet (111).

Les résultats sont reportés en moyenne de valeurs absolues avec l'erreur standard par rapport à la moyenne (SE).

Les analyses statistiques sont réalisées avec le logiciel SigmaPlot 12.5 (Systat Software, Inc. Chicago, IL). Dans chaque test, le niveau de signifiante pour la valeur *p*, a été fixé à une valeur inférieure à 0.05. Dans chaque groupe, la moyenne des individus est indiquée plus ou moins l'erreur standard. Les tests de normalité ont été effectués avec le test de Shapiro-Wilk. Des comparaisons multiples par rapport au groupe control (ANOVA two ways) avec la méthode de Holm- Sidack ont été effectuées. Pour les valeurs de FOT, les analyses ont été faites sur les valeurs absolues et sur le pourcentage de variation par rapport à la valeur de base.

Résultats

L'organigramme représenté sur la figure 3 résume la répartition des animaux et l'effectif pour chaque type d'analyse effectué dans chaque groupe. Sur les 56 animaux initiaux, 41 animaux ont été inclus, 6 animaux sont décédés durant l'expérimentation, et 9 animaux pilotes ont été nécessaires pour la mise en place du protocole d'anesthésie et de ventilation. 3 animaux ont été exclus de l'analyse cytologique pour des raisons techniques, 8 animaux ont été exclus de l'analyse immunologique du liquide broncho-alvéolaire, 6 animaux pour l'analyse histologique et 2 animaux pour le calcul du ratio du poids pulmonaire frais/sec car le prélèvement ne s'est pas fait en condition standard.

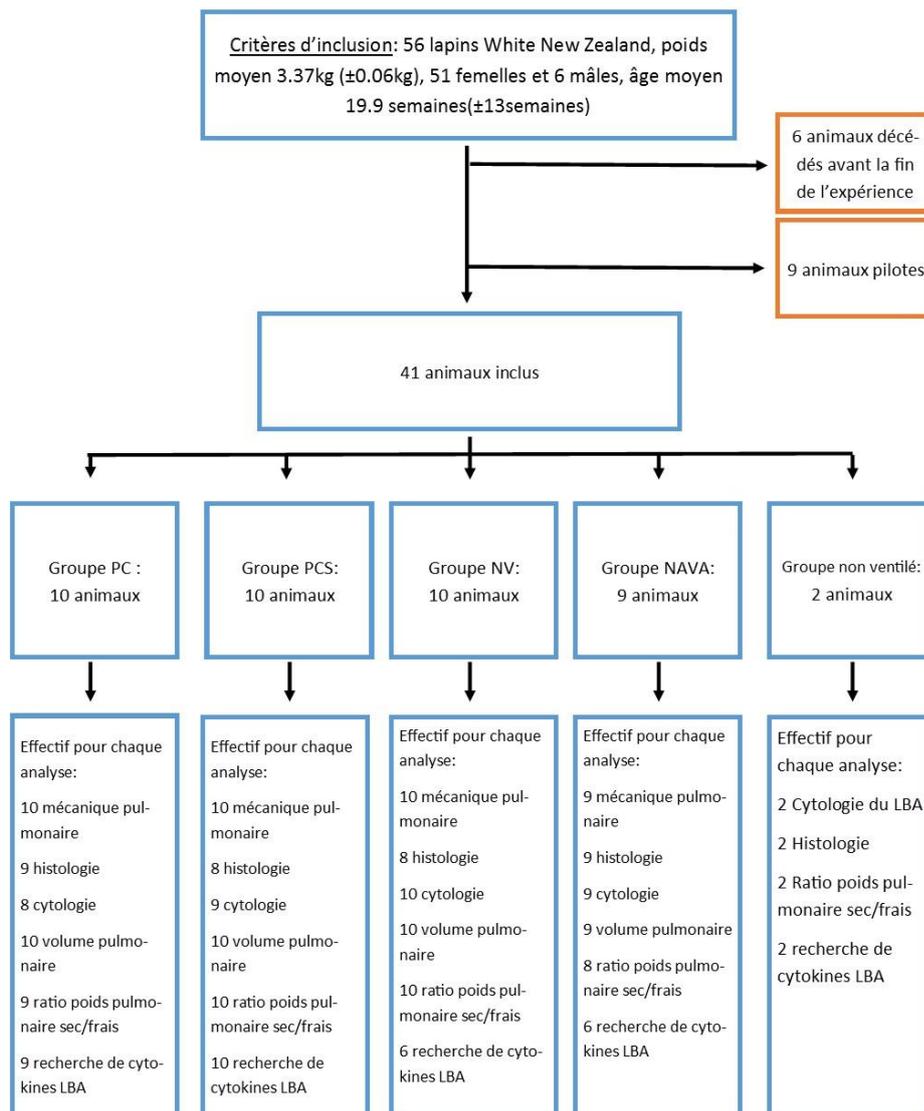


Figure 3. Organigramme de l'étude.

La dégradation de la mécanique respiratoire, plus précisément de l'élastance respiratoire, au cours du temps constitue l'objectif primaire. En effet, d'après les études précédentes, l'œdème pulmonaire semble être le premier signe le plus sensible de VILI qui se traduit sur la mécanique respiratoire (53,112,113). Par ailleurs, la mécanique respiratoire est un paramètre objectif, mesurable et spécifique, à l'opposé des tests cytologiques ou histologiques qui sont plus observateur-dépendant.

Le critère d'étude secondaire est l'augmentation de la quantité de molécules inflammatoire dans le liquide broncho-alvéolaire dans le groupe contrôle comparé au groupe testé en ventilation variable. En effet, bien que moins spécifique compte tenu des multiples interactions entre les systèmes circulatoire, respiratoire et immunitaire, et les mesures

immunologiques du liquide broncho-alvéolaire sont un reflet local du biotraumatisme engendré par le VILI et permettent donc sa quantification au niveau biologique.

L'hypothèse principale est que la dégradation de la mécanique pulmonaire dans le groupe contrôle est plus importante que dans le groupe en ventilation variable.

Mécanique respiratoire

Les paramètres ventilatoires étaient similaires avec en moyenne une fréquence respiratoire de 30/min (± 0.07 /min) et la pression inspiratoire au-dessus de la PEEP (PabovePEEP) de 6.7 cmH2O ($\pm 0,1\%$) pour un volume courant de 7ml/kg dans les groupes PC et PCS. Dans les groupes NAVA et NV, le volume courant comme la pressions inspiratoire étaient variables et une moyenne n'a pas pu être calculée. Celle-ci n'aurait pas eu de signification dans le contexte de nombreux soupirs.

La mesure des résistances des voies aériennes (\bar{R}_{aw}) au temps basal (t0), n'a révélé aucune différence significative entre les groupes. Malgré une tendance observée dans tous les groupes à une augmentation progressive des \bar{R}_{aw} , nous n'avons détecté aucune différence significative au sein de chaque groupe et entre les groupes (figure 4). La variation relative des résistances des voies aériennes entre le temps basal et après 7 heures de ventilation est représentée par la figure 5 qui met en évidence la faible différence entre les groupes concernant cette variation de \bar{R}_{aw} .

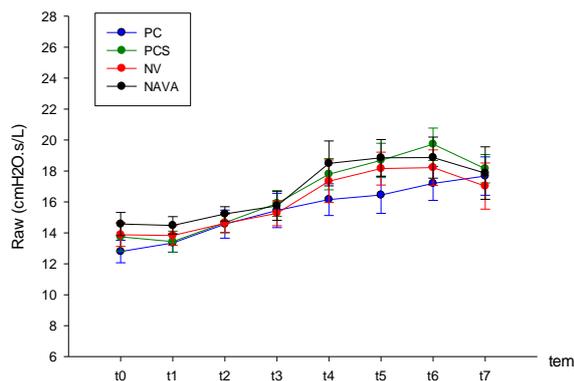


Figure 4. Comparaison des résistances des voies aériennes (\bar{R}_{aw}) en fonction du temps dans les différents groupes.

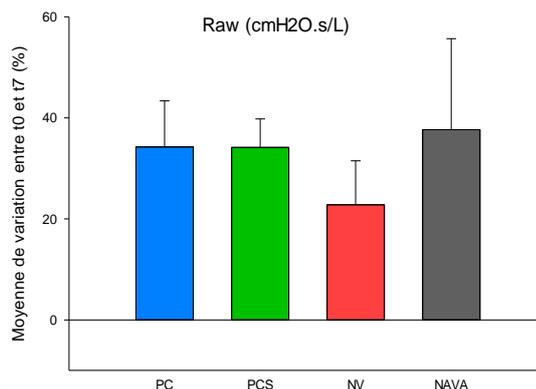


Figure 5. Comparaison des variations (%) entre les moyennes des valeurs de résistance des voies aériennes (\bar{R}_{aw}) au temps basal et final, en fonction des groupes.

En revanche l'application des différents modes ventilatoires a révélé une modification des paramètres tissulaires pulmonaires tant au niveau temporel pour chaque groupe qu'entre les groupes.

La résistance tissulaire G, varie en fonction des modes ventilatoires appliqués comme le montre la figure 6. Les résultats montrent que seul le mode ventilatoire en pression contrôlé induit une augmentation des résistances tissulaire pulmonaires au cours du temps et ce, de manière significative dès la 4^e heure de ventilation (à t4p=0.002 et à t5 p=0.006 à t7 p<0.001). Les autres modes ventilatoires testés semblent protéger contre la dégradation des résistances issues de la composante visco-élastique du poumon d'autant que l'on observe une diminution entre le temps basal et la 7^e heure de ventilation. L'analyse des variations relatives de G entre le temps basal et après 7 heures de ventilation révèle une différence significative en faveur des modes ventilatoires PCS et NAVA (p=0.004 et p=0.037) (figure 7).

Quand on compare les modes ventilatoires entre eux, les trois premières heures de ventilation ne montrent pas de différence significative dans l'évolution de G, mais dès la 4^e heure de ventilation, le mode ventilatoire PCS montre une diminution nette et significative de G par rapport au mode pression contrôlé (p=0.005 à t4 et p<0.001 à t7). A 7 heures post-ventilation, les différences entre les modes ventilatoires se creusent, et on observe aussi une des résistances pulmonaires plus bas avec le mode associant des soupirs PCS, comparé au mode en ventilation variable NV (p=0.013). De même, entre le mode NAVA et le mode NV (p=0.032) (figure 7).

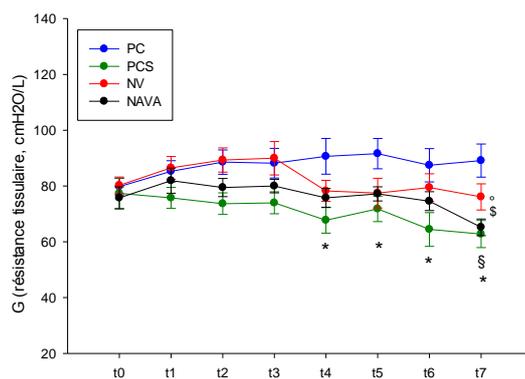


Figure 6. Comparaison des résistances tissulaires (G) en fonction du temps entre les groupes. * PC vs PCS : p<0.001 à t7 p=0.004 à t6 p=0.02 à t5 p=0.005 à t4, § PC vs NAVA: p=0.003 à t7, °NV vs PCS : p=0.013 à t7, §NV vs NAVA : p=0.032 à t7

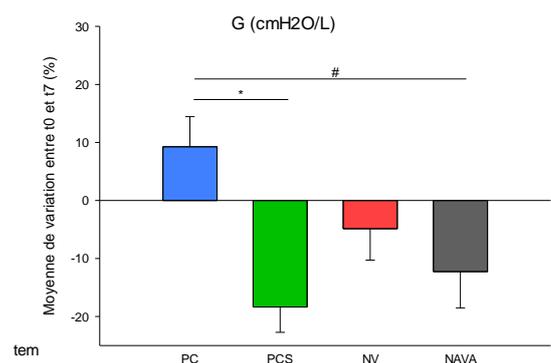


Figure 7. Comparaison des variations (%) entre les moyennes des valeurs de résistance pulmoaire (G) aux temps basal et final, en fonction des groupes. *p=0.004, # p=0.037

L'élastance tissulaire (H) fait partie des paramètres mécaniques pulmonaires les plus impactés par l'application des différents modes de ventilation artificielle (figure 8).

Tous les modes ventilatoires sont associés à une augmentation de l'élastance tissulaire au cours du temps, comme on le voit en figure 8. Cependant, une discrédance est à souligner entre les modes quant à l'effet protecteur sur l'augmentation de l'élastance. En effet, le mode pression contrôlée et soupirs, est associé à une très faible augmentation de l'élastance au cours des 7 heures de ventilation. Il est donc plus protecteur sur cette durée de ventilation comparé à la ventilation conventionnelle en pression contrôlée. Par ailleurs, le mode NAVA s'associe à une augmentation tardive de H (seulement à la 5^e heure ($p < 0.008$)), et peut donc être considéré comme relativement protecteur vis-à-vis de la dégradation de l'élastance pulmonaire durant la ventilation. Le mode ventilatoire variable est associé à une augmentation significative de H à la 3^e heure puis à partir de la 5^e heure de ventilation (voir figure 8). Cependant cette augmentation, reste moindre que celle présentée par les sujets du groupe ventilé en pression contrôlée. Cette différence d'effet sur H entre les modes ventilatoires est également présentée en pourcentage de différence entre le temps basal et après 7 heures de ventilation (figure 9).

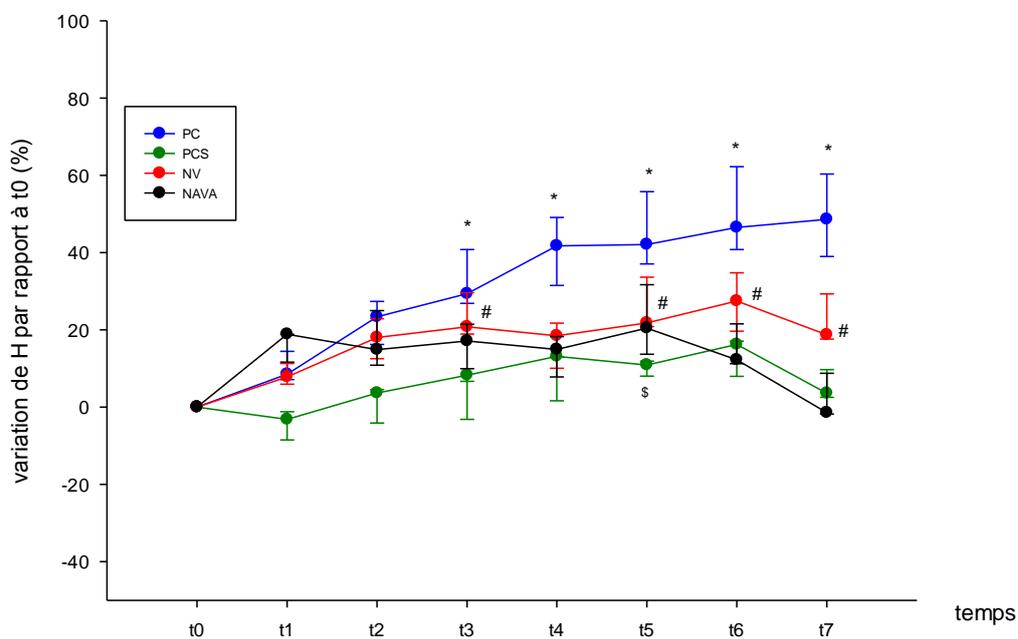


Figure 8. Comparaison des pourcentages de variation à chaque heure avec la mesure au temps basal t0.

* : PC $p < 0.001$ entre t0 et t3, t4, t5, t6, t7, # : NV entre t0 et t3 $p = 0.001$, t5 $p < 0.001$, t6 $p < 0.001$, t7 $p = 0.002$, et \$: NAVA $p = 0.008$ à t5.

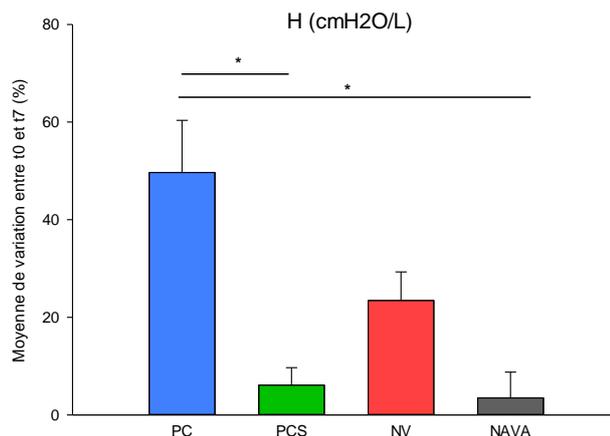


Figure 9. Comparaison des variations des moyennes d'élastance pulmonaire (H) des groupes entre basal et final, *p<0.05

La figure 10 montre les variations de l'élastance tissulaire pulmonaire en valeur absolue. On voit bien que dès la 3 heure de ventilation, les soupirs réguliers du groupe PCS, offrent un net bénéfice dans la protection de l'augmentation de l'élastance comparé à la pression contrôlée (p=0.003 à t3 et p<0.001 à t5, t6 et t7). De même pour le mode physiologique NAVA, qui prévient significativement mieux de l'augmentation de H dès la quatrième heure de ventilation (p=0.018 à t4 et à la 7^e heure p<0.001). Cependant, le mode aléatoire physiologique tel que testé avec le groupe NV, ne se montre protecteur pour l'augmentation de l'élastance comparé au mode PC qu'à la 7^e heure de ventilation (P=0.025).

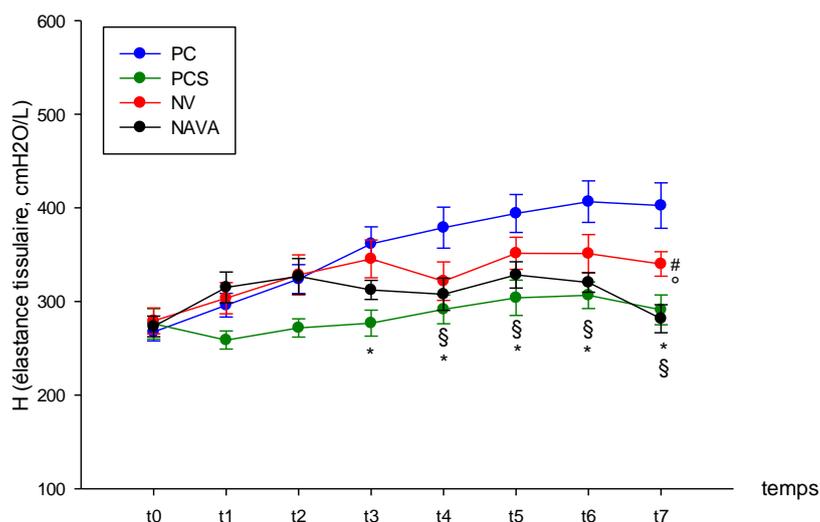


Figure 10. Comparaison de l'élastance tissulaire (H) en fonction du temps dans les différents groupes. * PC vs PCS, p<0.001 à t7, t6 et t5, p=0.002 à t4, p=0.003 à t3. # PC vs NV, p=0.025 à t7. § PC vs NAVA p<0.001 t7, p=0.002 à t6, p=0.034 à t5, p=0.018 à t4. ° NV vs PCS p=0,025 à t7.

En conclusion, les modes ventilatoires testés offrent une protection contre la dégradation de la mécanique pulmonaire comparée à la ventilation conventionnelle en pression contrôlée. Étonnamment, le mode pression contrôlé avec soupirs est le plus efficace dans cette protection.

Inflammation pulmonaire

La comparaison des valeurs de cytokines d'interleukine 1 bêta (IL1 β) et IL8 dans le LBA en fonction des modes ventilatoires n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative entre ceux-ci (figure 11). Les valeurs d'IL1 β semblent suivre une tendance en relation avec les autres paramètres mécaniques et biologiques mesurés, à savoir une inflammation supérieure avec le mode en pression contrôlé, et une inflammation inférieure pour le mode NAVA et le mode associant des soupirs artificiels. De manière surprenante, on observe une tendance avec le mode aléatoire d'une augmentation des critères immunologiques de l'inflammation, mais la variabilité étant élevée, toute interprétation reste prudente. Concernant l'interleukine 8, la tendance est différente avec une inflammation supérieure pour les modes en pression contrôlée avec soupirs, et avec le mode en ventilation aléatoire.

A l'inverse, les mesures d'interleukines dans le sérum montrent, pour tous les modes ventilatoires sauf le mode NAVA, une diminution de l'inflammation entre le temps basal et après 7 heures de ventilation.

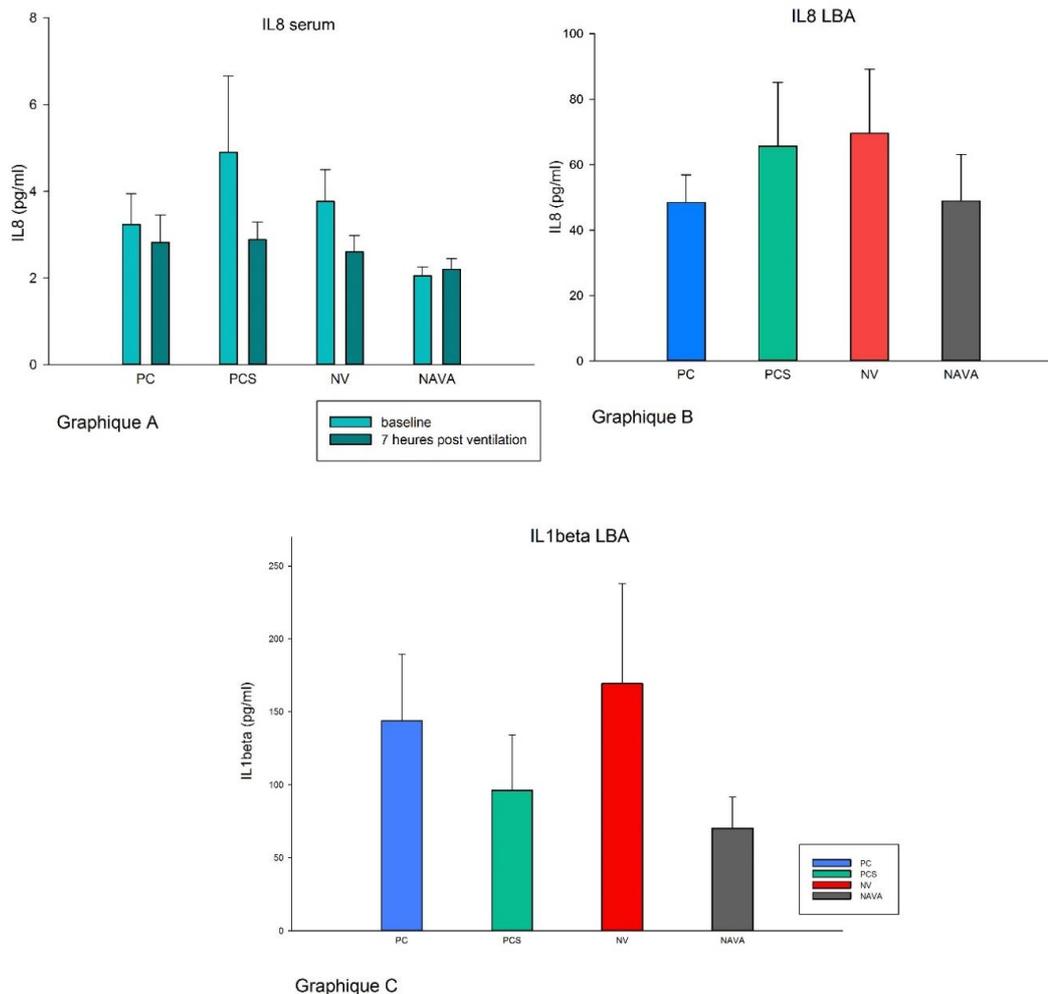


Figure 11. Comparaison des moyennes d'interleukines en fonction des modes de ventilation. Graphique A: valeurs moyennes d'interleukines 8 (IL8) dans le sérum au temps basal et final en fonction des groupes, Graphique B: comparaison des moyennes d'IL8 dans le LBA en fonction des groupes, Graphique C : comparaison des moyennes d'Interleukines 1 bêta (IL1bêta) dans le LBA, en fonction des groupes.

Volume pulmonaire effectif et débit sanguin pulmonaire

Le volume pulmonaire effectif augmente au cours de l'expérience comme le montre la figure 12. Il n'y a pas de différence entre les groupes au début de l'expérience, mais on note une augmentation des valeurs d'ELV dans tous les groupes (pression contrôlée $p < 0.001$, pression contrôlée et soupirs $p = 0.018$, NAVA $p = 0.016$). Le mode ventilation aléatoire physiologique, est aussi associé à une augmentation du volume pulmonaire effectif et ceci de manière significative ($p = 0.05$ entre t_0 et t_7). A contrario, la comparaison des valeurs d'ELV entre les groupes n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative. Le volume pulmonaire participant aux échanges gazeux lors d'une ventilation artificielle n'est pas modifié par les différents modes ventilatoires testés ici.

Concernant le débit sanguin pulmonaire, celui-ci double presque dans tous les groupes au cours du temps (figure 13). Les modes PC ($p < 0.001$), PCS ($p < 0.001$) et NV ($p < 0.001$) sont associés à une augmentation significative du PBF au cours du temps, excepté avec le mode NAVA, où l'augmentation atteint la limite de significativité ($p = 0.053$ et $p = 0.051$). De manière surprenante, le mode ventilatoire NAVA est le seul à provoquer cette stabilité du PBF entre la troisième et la septième heure.

De la même manière que pour les valeurs d'ELV, la comparaison entre les groupes n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative concernant le débit sanguin pulmonaire.

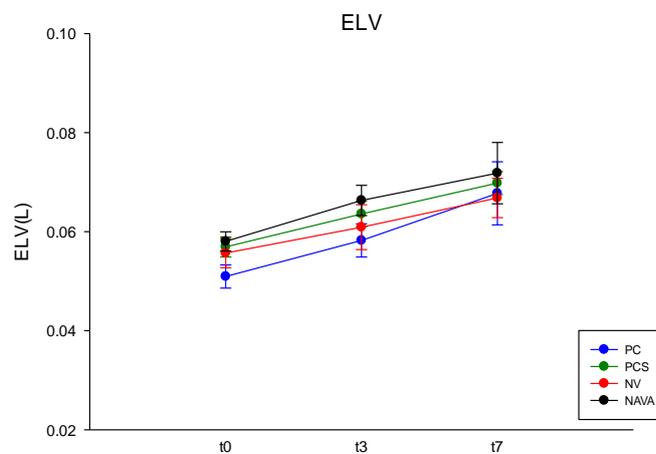


Figure 12. Volume pulmonaire effectif en fonction du temps

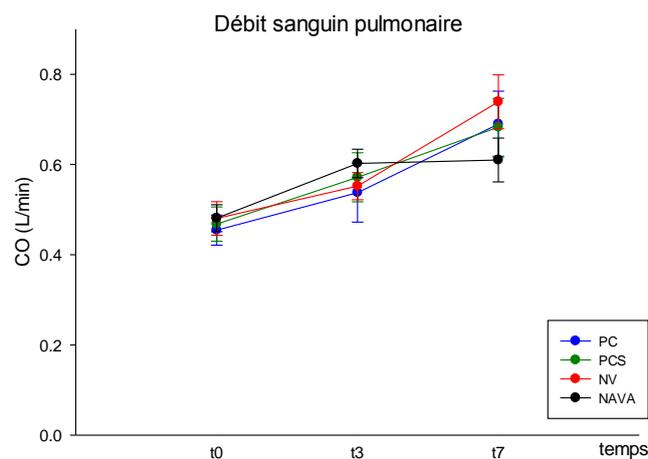
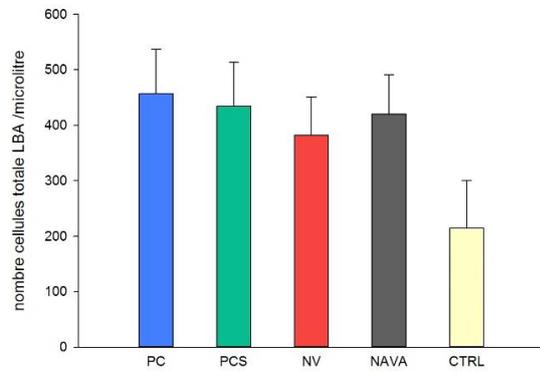


Figure 13. Débit sanguin pulmonaire en fonction du temps.

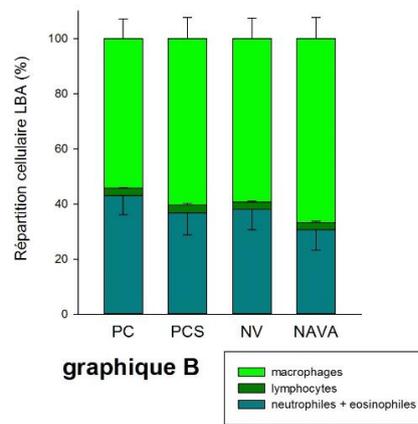
Cytologie du Lavage broncho-alvéolaire.

Malgré une tendance à une cellularité totale plus importante dans le LBA du groupe PC, la comparaison des différents modes ventilatoires n'a pas permis de mettre en évidence une différence significative entre les groupes. De même, bien que la valeur absolue de neutrophiles et d'éosinophiles dans le groupe PCS fussent plus élevée que dans les autres groupes, la comparaison entre les groupes reste sous la limite de significativité, ainsi que pour le pourcentage de neutrophiles. Néanmoins, le pourcentage de neutrophiles dans le groupe PC montre une légère tendance à l'augmentation comparée aux autres groupes.

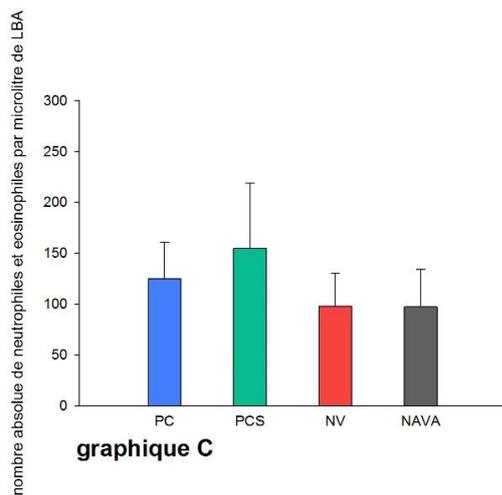
Concernant la répartition cellulaire calculée pour les différents modes ventilatoires, les lymphocytes sont peu nombreux, inférieurs à 3% (graphique B figure 14) alors que les macrophages représentent une grande part de la répartition cellulaire. Le mode NAVA montre une tendance à un nombre de neutrophiles absolus et relatifs le plus bas, comparé aux autres groupes, sans qu'une différence n'ait été mise en évidence vis-à-vis des autres modes de ventilation.



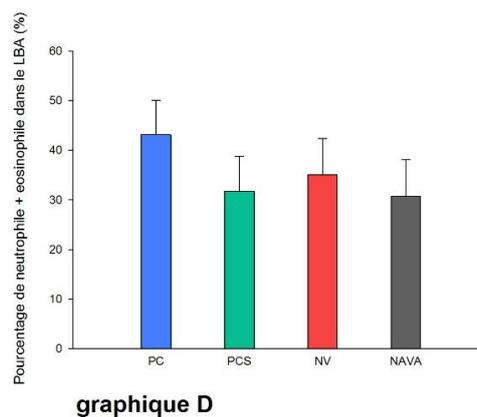
graphique A



graphique B



graphique C



graphique D

Figure 14. Graphique A : Comparaison du nombre de cellules totale dans les LBA des différents groupes. Graphique B : répartition cellulaire dans les LBA des différents groupes (en pourcentage). Graphique C : comparaison du nombre absolue de neutrophiles et éosinophiles dans les LBA des différents groupes. Graphique D : Comparaison des pourcentages de neutrophiles et éosinophiles par rapport au nombre de cellule totale, dans les LBA des différents groupes.

Résultats Histologiques

La figure 15 représente le score histologique obtenu dans les 4 groupes basé sur les cinq critères (présence de neutrophiles dans l'espace alvéolaire, dans l'espace interstitiel,

présence de membranes hyalines, présence de débris dans l'espace alvéolaire, et épaissement des septa alvéolaire). Il n'y a pas d'évidence pour une différence entre les scores histologiques entre les groupes malgré une tendance observée avec la ventilation variable et le mode NAVA à un score histologique plus bas. Cette tendance est due à une diminution de l'inflammation pulmonaire marquée par l'afflux de neutrophiles et l'épaississement des membranes alvéolaire en relation avec l'œdème, dans les groupes NAVA et NV.

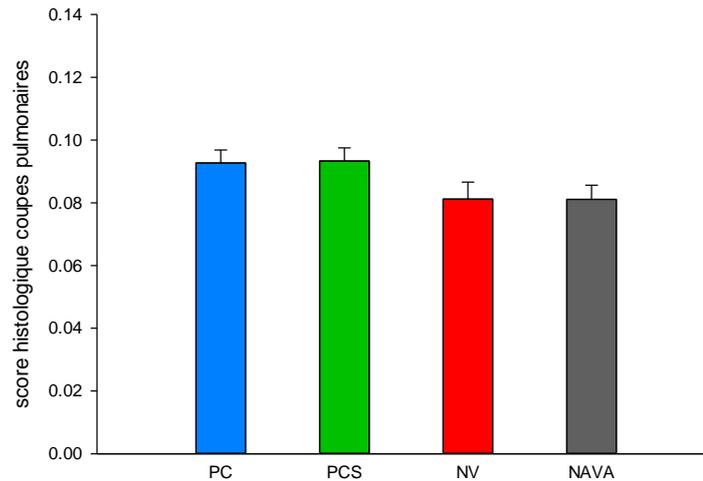


Figure 15. Comparaison des moyennes des scores histologiques en fonction des groupes

Œdème pulmonaire

La figure 16 représente la moyenne des ratios entre poids pulmonaire sec et frais dans les différents groupes. Le mode de ventilation en pression contrôlé montre une propension supérieure à l'œdème pulmonaire comparé aux autres modes ventilatoires et notamment au mode variable avec lequel une différence significative a pu être mise en évidence ($p=0.031$). Les autres groupes montrent aussi une tendance à la baisse comparée au groupe PC.

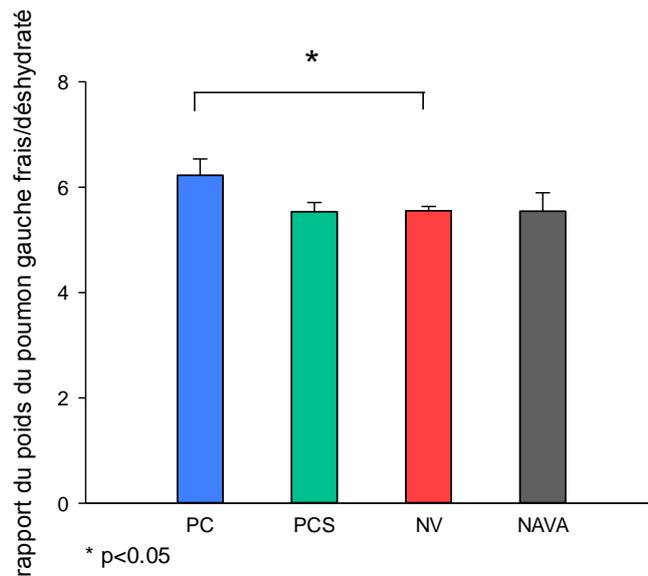


Figure 16. Comparaison des rapports de poids frais/déshydraté du poumon gauche entre les groupes.

Echanges gazeux

Au début de l'expérience, seul le groupe NV présente un pH légèrement diminué par rapport à celui du groupe PC ($P=0.039$). Néanmoins, les autres groupes sont comparables au temps basal.

Les valeurs de pH des différents groupes restent dans la limite de la norme au cours du temps malgré une tendance à la baisse.

Le groupe en ventilation contrôlée voit son pH diminuer et à partir de la cinquième heure de ventilation, cette diminution devient significative ($p < 0.001$) comparé au temps basal t_0 , tout en restant dans les limites de la normalité. Le groupe PCS voit aussi son pH diminuer avec le temps, on note que la différence de pH comparé avec la valeur au temps basal devient significativement plus basse à partir de la quatrième heure (à t_4 $P=0.013$ et à t_7 $P=0.001$) tout en restant normal. De la même manière, dans le groupe NAVA, le pH sanguin montre une légère diminution dans les limites de la normalité au cours du temps et dès la 2^e heure il devient significativement plus bas qu'au temps basal (à t_2 $P=0.009$ et à t_7 $P < 0.001$).

Concernant la comparaison entre les groupes (figure17), on observe une relative homogénéité des valeurs de pH entre les groupes. Seul le groupe NAVA et PC diffèrent avec un pH sanguin significativement inférieur pour le groupe NAVA entre la deuxième et la troisième heure de ventilation ($P < 0,001$).

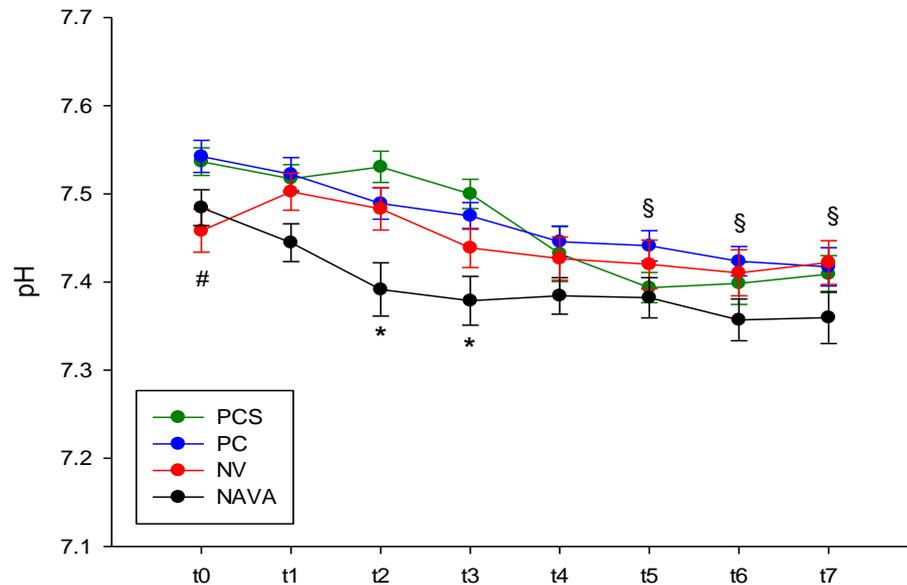


Figure 17. Comparaison des valeurs de pH sanguins entre les groupes en fonction du temps, * : $p < 0.001$ NAVA vs PC, # : $p = 0,039$ NV vs PC, § : $p < 0.001$ vs valeur au temps t0 dans le groupe PC.

La figure 18 montre l'évolution des pressions artérielles en CO_2 (PaCO_2) au cours du temps dans les différents groupes. Les valeurs de PaCO_2 sont comparables entre les groupes au temps basal et restent dans les limites de la normalité pendant toute la période de ventilation. Le profil des variations en CO_2 est différent avec la ventilation NAVA. En effet, les valeurs de PaCO_2 sont significativement plus élevées au cours des 4 premières heures de ventilation ($p < 0.001$), puis on assiste à une diminution significative à la 5^{ème} heure ($p < 0,001$) pour rejoindre les mêmes valeurs que les autres groupes.

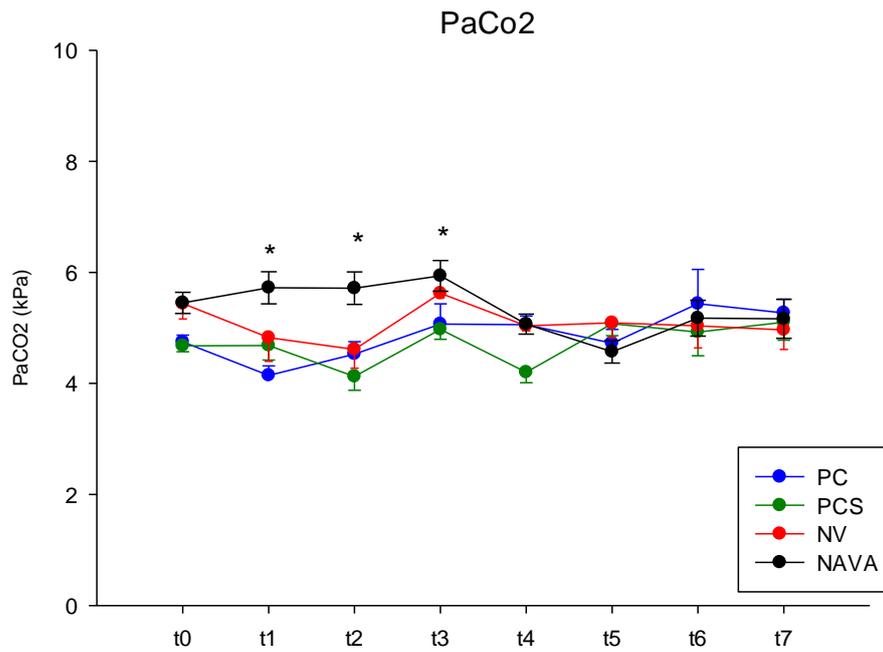


Figure 18. Comparaison des pressions artérielles en Co2 entre les groupes en fonction du temps. *NAVA vs PC, PCS, NV à t1 et t2, et NAVA vs PC et PCS à t3, $p < 0,001$.

Les valeurs de lactates sont comparables entre les groupes au temps basal, comme le montre la figure 19. Elles restent dans les limites de la normalité dans tous les groupes pendant les 7 heures de ventilation, témoignant d'une stabilité hémodynamique. Cependant, le mode ventilatoire associé à des soupirs réguliers PCS est associé à une tendance de valeurs de lactates plus basses, comparé aux autres modes, sans que cette comparaison n'ait pu mettre en évidence de différence significative.

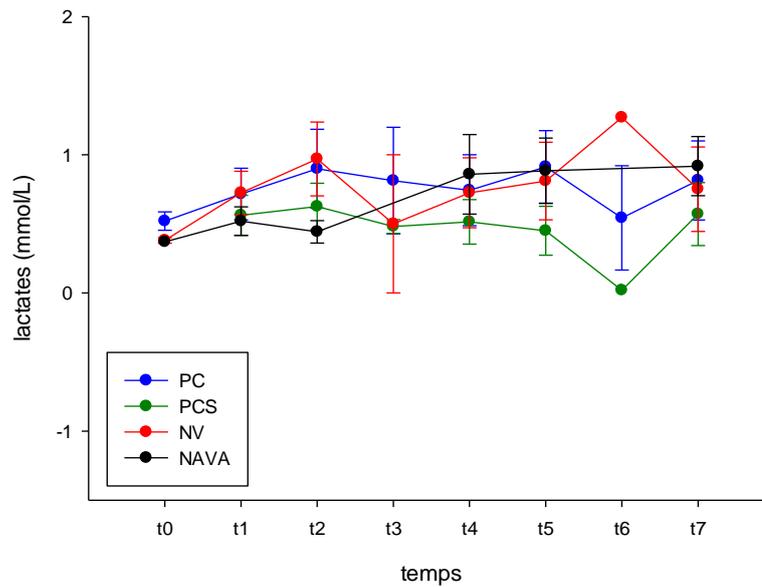


Figure 19. Comparaison des moyennes de lactates pour chaque groupe (mmol/L) en fonction du temps.

Discussion

Le but de cette étude était de comparer les effets d'une ventilation mécanique variable physiologique en fréquence et en intensité sur la mécanique respiratoire et sur l'inflammation pulmonaire par rapport à des ventilations mécaniques conventionnelles protectrices et ce après une longue période de ventilation. Les résultats démontrent que la ventilation de longue durée avec des paramètres respiratoires protecteurs avec les différents modes ventilatoires affecte peu les résistances des voies aériennes. En revanche, la ventilation avec le mode en pression contrôlé a conduit à une détérioration des propriétés visco-élastiques du tissu pulmonaire (résistance et élastance tissulaire). Ceci est également exprimé par la mise en évidence d'une inflammation tissulaire, observée dans la mesure des cytokines inflammatoires, l'œdème pulmonaire et dans l'observation histologique du poumon.

Considérations méthodologiques

Durée de ventilation

Une longue durée de ventilation a été choisie délibérément afin de caractériser l'effet potentiellement protecteur des différents modes ventilatoires sur l'apparition d'un VILI.

Cette durée de ventilation a été démontrée dans la littérature comme étant suffisante pour provoquer un VILI sur un poumon sain de lapin (114).

Les résultats de notre étude sont cohérents avec ce qui a été démontré précédemment en termes d'apparition du VILI. On observe une péjoration de la mécanique respiratoire et surexpression des indices inflammatoires mesurés à 7 heures post-ventilation mécanique (115). On sait que le VILI est un phénomène pulmonaire complexe lié à l'application d'une ventilation mécanique anti-physiologique sur le tissu pulmonaire. Le protocole appliqué dans cette étude ainsi que sa durée a donc permis la reproduction du phénomène de VILI sur le plan mécanique et biochimique, tout en assurant une efficacité au niveau des échanges gazeux selon les standards cliniques.

Les résultats histologiques et immunologiques de cette étude ne montrent pas une atteinte pulmonaire sévère telle qu'observé dans les cas d'atteinte pulmonaire aigue ou acute lung injuries. En effet, l'étude est réalisée sur des animaux sains sans lésion pulmonaire préalable. L'étude a volontairement été créée de la sorte, afin de comparer l'apparition du VILI comme il serait le cas lors d'une anesthésie d'un patient sain soumis à une ventilation mécanique conventionnelle selon les recommandations des groupes d'experts. Par ailleurs, les modes ventilatoires appliqués ont été validés pour leur effet protecteur vis-à-vis des lésions pulmonaires induites par le ventilateur. Par conséquent, le choix d'une comparaison d'une ventilation variable physiologique et la NAVA à un mode de ventilation conventionnel protecteur permettait de tester leur non-infériorité. Bien que les modes testés soient protecteurs et les modifications mécaniques et biologiques induites soient de faible amplitude, la comparaison entre les modes ventilatoires ont permis de démontrer une non infériorité des modes ventilation variable physiologique et NAVA. On observe également une moindre atteinte mécanique et biologique pulmonaire de la part de la ventilation variable et NAVA au cours du temps.

Mode ventilatoire

Le mode pression contrôlé avec des volumes courants physiologiques (7ml/kg) associé à une PEEP a été choisi comme mode contrôle car il s'agit du mode ventilatoire faisant partie des recommandations des bonnes pratiques cliniques pour la ventilation mécanique dans le cas de poumon sévèrement malade mais aussi de poumon sain (75,116). Le choix d'un groupe contrôle comparable aux pratiques cliniques permet de se rapprocher des conditions standards et donc d'effectuer des comparaisons plus réalistes. L'adjonction de soupirs à la ventilation conventionnelle répond à l'utilité d'appliquer les manœuvres de recrutement alvéolaire qui ont prouvé leur efficacité lors d'une anesthésie générale et font partie des recommandations en termes de ventilation artificielle (117). Le groupe PCS a

donc été inclus dans les groupes testés, car bien que n'incluant pas de variabilité en fréquence, il inclue une variabilité régulière de l'amplitude des pressions délivrées. Ce mode a été choisi car il permet d'apporter un premier niveau de variabilité. Ainsi, une variabilité dans le mode intensité uniquement peut être comparée à une variabilité dans deux modes (fréquence et intensité). Les groupes NAVA et NV sont respectivement ventilés en mode NAVA et ventilation aléatoire physiologique. Le mode NAVA qui intègre la variabilité en deux modes, à savoir dans le temps et en amplitude a été choisi car il est bien implanté dans les milieux de soins et son efficacité en termes de ventilation a été prouvée (90).

Le groupe NV se caractérise par l'utilisation d'une ventilation aléatoire physiologique personnalisée au sujet testé. Ce type de personnalisation et de variabilité appliquées lors d'une ventilation mécanique sans activité respiratoire spontanée du sujet est innovant, puisqu'aucune étude à notre connaissance n'a encore testé ce genre de ventilation. Elle diffère de la variabilité rencontrée en mode NAVA puisque enregistré chez un sujet presque vigile et non soumis au stress d'une intubation ou d'autre équipement et conditions tel que dans le mode NAVA. La ventilation variable appliquée dans cette étude prend en considération les différences interindividuelles au niveau physiologique respiratoire, à l'origine également des conséquences négatives de la ventilation mécanique conventionnelle. Jusqu'à présent, la variabilité ventilatoire utilisée expérimentalement lors d'une ventilation variable était créée par un logiciel informatique en se basant sur une variabilité de type gaussienne. Elle se composait, d'un schéma aléatoire, faisant varier la fréquence et l'intensité de la ventilation entre deux seuils. Néanmoins, il est probable que chaque individu ait son propre schéma respiratoire, avec une fréquence des soupirs ou une amplitude de variation différente. La variabilité naturelle physiologique pourrait être supérieure à la variabilité créée informatiquement, avec par exemple des répétitions de schéma ou des soupirs réguliers ou irréguliers, qui auraient une importance au-delà de la variabilité elle-même. On sait aussi que la variabilité respiratoire physiologique chez un individu répond à des répétitions des schémas codifiés liés à l'activité et à la fréquence cardiaque (118). Il n'y a donc pas qu'une seule forme de variabilité mais plusieurs, dont l'origine et la détermination sont encore mal connus.

Plusieurs études ont démontré le bénéfice de l'application d'une variabilité à la ventilation artificielle. Le poumon étant soumis à une hétérogénéité et une inter-connectivité, une ventilation dont l'amplitude des pressions serait variable, permettrait de recruter des zones non aérées avec des inspirations amples, mais aussi de limiter le stress mécanique sur les zones non aérées par d'autres inspirations moins amples. Ainsi l'application d'une ventilation variable sur un poumon hétérogène recruterait plus facilement les unités

alvéolaires avec à la clé une meilleure aération de ses unités(100). Il a été démontré sur des modèles informatiques que la ventilation aléatoire apporte un volume moyen supérieur pour une même pression appliquées aux voies aériennes donc optimise les échanges gazeux (93). Enfin, une ventilation qui mime le schéma physiologique entrainerait une stimulation moindre du système inflammatoire et donc, moins de messagers inflammatoires tant localement qu'à distance. C'est pourquoi ce type de ventilation variable physiologique a été comparé au gold standard en matière de ventilation artificielle en pression positive, sur des paramètres en relation au VILI.

Paramètres mesurés

Les signes du VILI s'observent dans les paramètres mécaniques pulmonaires, par exemple avec la diminution de la compliance pulmonaire mais aussi au niveau biologique avec l'augmentation de la sécrétion de marqueurs de l'inflammation pulmonaire, ainsi que dans les paramètres biologiques pulmonaires. (112). Des changements sont également observés au niveau histologique (28,53). C'est pourquoi les paramètres mécaniques et les volumes pulmonaires ont été analysés dans cette étude, ainsi que la cytologie et l'histologie pulmonaire.

Concernant la mécanique respiratoire, la technique d'oscillation forcée a été utilisée pour mesurer l'impédance pulmonaire. Cette technique a été validée à plusieurs reprises au sein de notre laboratoire, elle a montré sa précision dans la mesure des paramètres mécaniques tant au niveau des voies aériennes que du parenchyme pulmonaire (105,106). De même, les techniques de mesure du volume pulmonaire effectif (ELV) et du débit sanguin pulmonaire (PBF), ont été validées par notre équipe de recherche (108,109). L'utilisation de ces techniques non invasives permettent d'évaluer la fonction pulmonaire et hémodynamique et permettent de corroborer les résultats avec ceux obtenus par la mesure de marqueurs inflammatoires.

Concernant les analyses histologiques et immunologiques, les recommandations de l'American Thoracic Society ont été suivies pour le recueil et l'analyse des échantillons, permettant ainsi la standardisation des analyses aux recommandations internationales (107).

La surveillance hémodynamique, respiratoire et les analyses gazométriques effectuées dans ce protocole sont celles actuellement utilisées en pratique clinique humaine et permet donc une standardisation des analyses et une comparaison ultérieure.

Mécanique respiratoire

Plusieurs éléments permettent de faire un lien de causalité entre la péjoration de la mécanique pulmonaire observée et les modes de ventilation. On observe que les différents paramètres de la mécanique pulmonaire selon les modes de ventilation ne sont pas tous affectés au cours du temps. Peu de différence est observée au niveau des résistances dans les voies aériennes, ce qui est cohérent avec la physiopathologie du VILI qui s'exprime principalement au niveau du parenchyme pulmonaire. L'œdème pulmonaire est l'expression de ce VILI et ceci peut être estimé par le ratio poids pulmonaire frais/sec. Les valeurs des ratios de poids calculées dans cette étude sont comparables à celles retrouvées dans la littérature (119,120). Par ailleurs, nous avons pu mettre en évidence une corrélation avec les résultats de la mécanique pulmonaire. L'œdème pulmonaire, signe de la perméabilité alvéolaire associé au VILI, est associé principalement à la ventilation en pression contrôlée. Ces résultats peuvent être rapportés à une atteinte interstitielle et non à des modifications hémodynamiques étant donné la présence d'une stabilité cardio-circulatoire chez tous les sujets pendant la durée de la ventilation.

Les valeurs de pression artérielle en CO₂ restent globalement stables, bien que dans le groupe NAVA quelques variations significatives sont observées au début du protocole, probablement en lien avec les tentatives de stimulation de la reprise de la ventilation spontanée chez les sujets suite à l'induction anesthésique. Ces éléments permettent d'affirmer la stabilité des échanges gazeux et donc d'une efficacité comparables des quatre ventilations testés.

Concernant les variations des paramètres mécaniques en lien avec le VILI, le mode ventilatoire conventionnel montre la plus importante dégradation de la mécanique pulmonaire témoignant du VILI au cours du temps, comparé aux modes incluant de la variabilité. La variabilité, quel que soit ses formes semblent apporter un bénéfice contre l'apparition du VILI au cours du temps comparé à la ventilation conventionnelle. Ces résultats sont en accord avec les études testant la ventilation NAVA et la ventilation variable numérique. De plus, la ventilation variable physiologique et sa boucle d'enregistrement innovante, montre sa non infériorité par rapport aux modes ventilatoire aléatoires déjà connus. Ceci est encourageant et incite à explorer ce nouveau mode ventilatoire physiologique, afin de montrer un éventuel bénéfice comparé aux modes variables connus, notamment en cas d'atteinte pulmonaire.

Selon cette étude, la variabilité sous toutes ces formes apporte une protection supérieure contre l'apparition des phénomènes mécaniques liés au VILI lors d'une ventilation longue chez un sujet sain. La ventilation aléatoire physiologique n'est pas inférieure aux autres modes testés dans la protection contre le VILI.

L'utilisation de différents modes avec différentes variabilités nous permet d'identifier le degré de protection en termes de mécanique pulmonaire. Le groupe PCS et NAVA présente les variations de biomécanique moindres, alors que le groupe NV semblent apporter légèrement moins de protection contre le VILI. Plus précisément, la différence entre ces modes de ventilation est la présence de soupirs. En effet le groupe PCS inclue des soupirs très réguliers (toutes les 30 minutes) avec une pression inspiratoire atteignant 20cmH₂O, alors que le groupe NAVA présente des soupirs physiologiquement présents dans le schéma de respiration spontané du sujet. Cependant, l'enregistrement du schéma de ventilation du groupe NV s'est fait sur des animaux en légère sédation et par conséquent provoquant une dépression respiratoire et une modification du schéma respiratoire spontané. En appliquant ce schéma dans un seconds temps, le groupe NV ne présentait plus de soupirs chez la plupart des animaux, malgré une variabilité correcte du schéma de ventilation (figure 20).

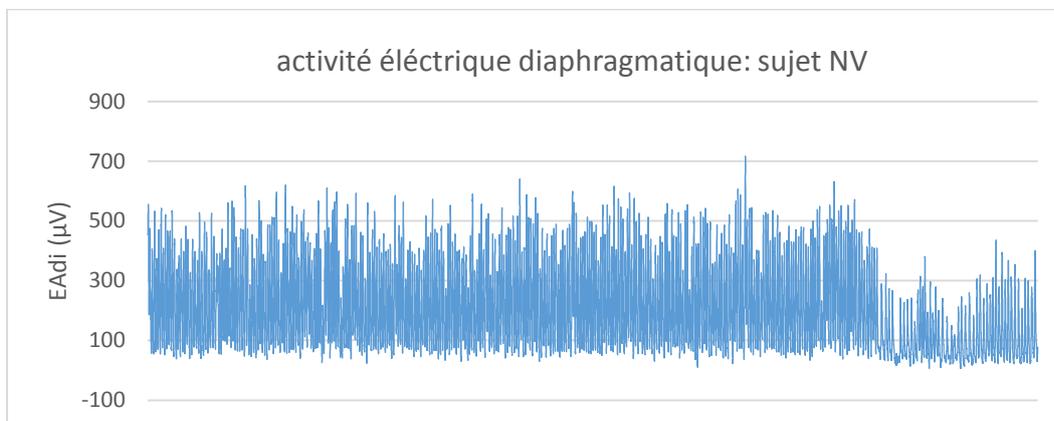


Figure 20. Exemple de schéma respiratoire enregistré chez un animal en sédation légère du groupe NV, montrant des soupirs de très faible amplitude.

La plus-value de la variabilité pourrait être en lien avec la présence de soupirs réguliers et donc des volumes courants plus élevés (et donc des pressions d'insufflation plus élevées) responsables de recrutement systématique, mais associés à d'autres inspirations plus modestes en termes de pression, donc moins délétères pour les structures pulmonaires. L'addition de soupirs dans une ventilation conventionnelle a déjà montré des bénéfices

dans de précédentes études (81,82,116,121). Vu que la variabilité des modes NAVA, et NV sont recueillis dans un état de sédation légère, ils ne représenteraient pas fidèlement la variabilité respiratoire physiologique d'un individu vigile. Néanmoins, ils montrent tout de même un bénéfice comparé au mode ventilatoire conventionnel. De surcroît, la mesure des bénéfices potentiels de l'application d'une forme physiologique de ventilation mécanique nécessite d'étudier la variabilité respiratoire physiologique sur une longue période et de la quantifier précisément en intensité et en fréquence, de façon à pouvoir la manipuler et la modeler pour l'appliquer en ventilation mécanique.

En conclusion, les aspects mécaniques du VILI semblent être prévenus avec une ventilation incluant de la variabilité. Cependant, la variabilité respiratoire est complexe et fluctuante. Sa compréhension et son application en anesthésie nécessitent des explorations ultérieures.

Inflammation

Les cytokines IL1beta et IL8 ont été choisi pour quantifier l'inflammation au niveau pulmonaire selon les recommandations de l'American Thoracic society (107). Cependant, le manque de spécificité de ces molécules, et la complexité et l'interconnexion des systèmes cardio-circulatoire et respiratoire rend la détection de ces molécules complexe. Il est possible que le stress engendré par la manipulation, l'induction, l'intubation des animaux soit suffisante pour perturber les mesures de cytokines, comme en témoignent les valeurs dans le sérum, qui semblent plus élevées au temps basal qu'au temps final. Ces résultats suggèrent la présence d'un phénomène surajouté à l'effet des modes ventilatoires. La labilité de ces analyses immunologiques, comme observée dans cette étude, a déjà été décrite dans la littérature et est mise en relation avec le contexte expérimental in vivo (70). Aussi d'autres phénomènes systémiques rencontrés chez l'espèce choisie pour l'expérience a pu influencer ces résultats (stase gastrique, hémodynamique labile) Ces valeurs doivent donc être interprétées avec prudence si elles peuvent l'être. Nous avons choisi de ne relever qu'une faible pertinence dans ces résultats du fait de leur manque de cohérence avec le reste des résultats recueillis dans cette étude.

Echanges gazeux

Bien que différents modes ventilatoires aient été utilisés dont certains innovants, la stabilité des valeurs de pH et de PaCO₂ témoigne de l'efficacité ventilatoire de ces modes pour assurer les échanges gazeux. Le mode ventilatoire variable montre donc une efficacité comparable au niveau de la ventilation pulmonaire.

De plus, cette stabilité atteste aussi la conservation de la fonction de la barrière alvéolo-capillaire, de l'absence d'œdème interstitiel limitant les échanges gazeux, et donc d'une volémie et d'une fonction cardiaque adaptée.

On n'observe néanmoins que le groupe PCS présente les valeurs de lactates les plus basses comparé aux autres groupes. Il est probable que ce mode ventilatoire apporte un avantage au niveau ventilatoire et hémodynamique permettant de maintenir un taux de lactates bas, comme par exemple une oxygénation optimale liée à des recrutements alvéolaires réguliers grâce aux soupirs, ou une meilleure éjection systolique et donc une meilleure vascularisation systémique. L'effet des soupirs réguliers qu'ils soient appliqués de manière forcée (comme dans le groupe PCS) ou naturelle (comme dans le groupe NAVA et NV) reste à élucider.

Histologie, cytologie et ratio de poids frais/déshydraté

L'analyse cytologique du lavage broncho-alvéolaire du groupe PC montre une tendance à l'augmentation de la cellularité et du nombre de cellules inflammatoires.

A l'opposé on peut observer le plus haut potentiel protecteur du groupe PCS en termes d'inflammation pulmonaire, avec tendance à une diminution du nombre relatif de neutrophile, et donc une inflammation cellulaire moindre que dans les autres groupes. Néanmoins, le groupe PCS montre un nombre de cellules totales dans le LBA presque aussi important que dans le groupe contrôle PC, et un nombre absolu de neutrophile le plus élevé. Dans une étude antérieure, on a montré que des soupirs réguliers surajoutés à une ventilation conventionnelle pouvaient être associés à des altérations de la barrière alvéolo-capillaire visible en microscopie électronique (122). Ces altérations pourraient être en relation avec un afflux de cellules inflammatoires observés dans ces résultats. Cependant, les autres paramètres mécaniques et inflammatoires montrent une protection par le mode PCS. Le bénéfice observé sur le plan mécanique ne semble pas relié ou affecté par la plus grande cellularité dans ce groupe. Cette observation montre la complexité du système pulmonaire et que les effets de la ventilation mécanique sur les différents aspects du système pulmonaire, à savoir biologique et mécanique ainsi que leur interconnexion, restent à explorer.

L'analyse histologique n'a pas révélé de différence significative entre les groupes. La répartition cellulaire des populations de cellules inflammatoire est révélée délicate du fait de la similitude entre les cellules éosinophiles et les neutrophiles chez le lapin. Cette particularité bien que connue, a probablement influencer les résultats puisque la répartition entre ces deux populations n'a pas été possible. Dans ce contexte,

l'interprétation de ces résultats est difficile et n'est basée que sur des tendances, Seul des hypothèses sont permises même si les tendances suivent les résultats espérés. En effet, les groupes incluant de la variabilité montrent une tendance à un score histologique plus bas, donc à une moindre inflammation pulmonaire.

Concernant le ratio de poids frais/déshydraté, les résultats faiblement significatifs peuvent être interprétés par la technique utilisée. En effet, une partie de poumon est prélevée pour être pesée fraîche et déshydratée. Peut-être cette technique n'utilisant par tout le poumon ou tout un lobe a pu fausser le recueil des données. Bien que calcul soit basé sur un ratio du même prélèvement, il est possible que la technique de prélèvement n'est pas été optimale. Celle-ci avait été choisie car d'autres prélèvements ont été effectués sur le même organe et l'intégralité du parenchyme ne pouvait donc être attribué au calcul du ratio du poids frais sur le poids sec. Cependant, les analyses montrent une tendance comparable aux autres analyses concernant l'inflammation et les fonctions pulmonaires. On peut donc faire l'hypothèse qu'elles sont interprétables, d'autant plus entre le groupe NV et le groupe PC où une différence significative a pu être relevée. L'œdème pulmonaire en lien avec le VILI montrerait une moins grande augmentation dans le groupe associé à la plus grande variabilité. En tant que composante du VILI ces résultats semblent cohérents.

Volumes pulmonaires

Les volumes pulmonaires semblent évoluer de manière quasi similaire entre les groupes comme représenté sur la figure 12. On peut voir dans cette régularité la ventilation adéquate des sujets dans les différents groupes et donc la non-infériorité des modes ventilatoires variables en termes de capacité de ventilation pulmonaire. Cette stabilité témoigne du bénéfice de la ventilation variable sans contrepartie négative sur les volumes pulmonaires comme cela a déjà été prouvé dans d'autres études (93). On peut également interpréter cette augmentation de l'EVL et du PBF par une diminution de la viscosité sanguine en lien avec un remplissage intravasculaire importante de cristaux nécessaires au maintien d'une pression artérielle stable. Ceci est également observé dans les valeurs d'hémoglobines qui diminuent régulièrement au cours de l'expérience et témoignent donc d'une hémodilution. Aussi, le remplissage vasculaire peut augmenter le volume circulant et augmenter ainsi le PBF. Une régression linéaire entre les valeurs d'hémoglobine au temps 0, temps 3h30 et temps final avec les valeurs de PBF permettent de confirmer cette hypothèse avec la mise en évidence d'une corrélation.

Résumé et conclusion

Les modes aléatoires testés montrent une non-infériorité en termes de lésions mécaniques et biologiques induites par la ventilation mécanique de longue durée. De plus, l'introduction de soupirs dans le mode conventionnel en pression contrôlée apporte un effet bénéfique protecteur sur l'apparition du VILI. Cette protection pourrait être liée au recrutement régulier au niveau alvéolaire. Cependant, les résultats de cette étude confirment l'avantage potentiel d'utiliser une ventilation variable physiologique telle que testée de manière inédite dans cette étude. En effet, cette dernière offre une ventilation protectrice avec des bons échanges gazeux et sans apparition de signes en faveur d'un VILI.

Les effets protecteurs observés sur la mécanique pulmonaire et la tendance protectrice sur l'inflammation pulmonaire pourraient s'expliquer dans la proximité de la ventilation variable avec la respiratoire physiologique, par exemple, grâce à la présence de soupirs. A la lumière des articles précédemment cités, on pourrait penser qu'intercaler des inspirations plus amples (à la manière des soupirs) entre des inspirations plus modestes permettrait d'une part de recruter de manière intermittente les alvéoles et d'autre part de stimuler la production physiologique de surfactant sans l'altérer par une sur-inflation. Ainsi, la variabilité apporterait une protection contre plusieurs des mécanismes du VILI. Le volotrauma pourrait être prévenu par la diminution des zones d'atélectasies et donc la répartition du volume imposé sur un plus grand volume de poumon, entraînant moins de contrainte mécanique. L'atelectrauma pourrait être prévenu par les soupirs réguliers qui permettrait une aération des unités alvéolaires, et par la production de surfactant induite par la variabilité du signal ventilatoire sans sur-inflation. Variabilité et soupirs associés semblent se potentialiser pour optimiser la protection pulmonaire des lésions mécaniques et de façon moins évidente celle des lésions biologiques liées au VILI.

Conclusion

Cette étude démontre la valeur de l'utilisation de la ventilation mécanique variable avec l'effet protecteur qu'elle procure au niveau pulmonaire notamment sur le plan mécanique avec la protection du volotrauma, et peut-être en partie inflammatoire, contre les biotraumatismes. Cependant, les types de variabilité et leur méthode d'application lors

d'une ventilation artificielle semblent influencer sur les bénéfices attendus. Les études sur les effets pulmonaires lors de l'application d'une ventilation variable permettent de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques du VILI et les moyens pour les prévenir, mais aussi les subtilités de la variabilité respiratoire physiologique d'un sujet. Cette variabilité semble labile et fluctuante, le défi des prochaines études sera de mieux connaître les types de variabilité, le rôle des soupirs et de comprendre ces aspects physiologiques pour les appliquer, avec ou sans transformation, lors d'une ventilation artificielle en pression positive. Bien que la ventilation artificielle soit par nature non physiologique, lui apporter la variabilité contenue dans la ventilation spontanée pourrait permettre d'optimiser d'avantage son utilisation.

Bibliographies

1. Soni N, Williams P. Positive pressure ventilation: what is the real cost? *Br J Anaesth*. 2008 Oct;101(4):446–57.
2. Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. *Eur Respir J Suppl*. 2003 Aug;42:2s–9s.
3. Garnier, Delamar. *Dictionnaire illustré des termes de médecine*. 29e edition. Paris: Maloine; 2006.
4. Vesalius Andreas. *De humani corporis fabrica libri septem*. Basel.: Oporinus, Johann; 1543.
5. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians*. 1998 Dec;110(6):482–8.
6. Ibsen B. The anaesthetist's viewpoint on the treatment of respiratory complications in poliomyelitis during the epidemic in Copenhagen, 1952. *Proc R Soc Med*. 1954 Jan;47(1):72–4.
7. Louise Reisner-Sénélar (2009) The Danish anaesthesiologist Björn Ibsen a pioneer of long-term ventilation on the upper airways.
8. Fothergill J. Observations on a case published in the last volume of the medical essays, &c of recovering a man dead in appearance, by distending the lungs with air. 1745;43:275–81.
9. Baker AB. Artificial respiration, the history of an idea. *Med Hist*. 1971 Oct;15(4):336–51.
10. Macklin M, Macklin C. Malignant interstitial emphysema of the lungs and mediastinum as an important occult complication on many respiratory diseases of the clinical literature in the light of the laboratory experiment. *LWW*. vol 23. Canada; 1944 Dec;281–358.
11. Greenfield LJ, Ebert PA, Benson DW. Effect of Positive Pressure Ventilation on Surface Tension Properties of Lung Extracts. *Anesthesiology*. 1964 Jun;25:312–6.
12. Nash G, Bowen JA, Langlais PC. "Respirator lung": a misnomer. *Arch Pathol*. 1971 Mar;91(3):234–40.
13. International consensus conferences in intensive care medicine. Ventilator-associated lung injury in ARDS. American Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine, Société de Réanimation Langue Française. *Intensive Care Med*. 1999 Dec;25(12):1444–52.
14. Kumar A, Pontoppidan H, Falke KJ, Wilson RS, Laver MB. Pulmonary barotrauma during mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 1973 Aug;1(4):181–6.

15. Kirby RR. Ventilatory support and pulmonary barotrauma. *Anesthesiology*. 1979 Mar;50(3):181–2.
16. Costello ML, Mathieu-Costello O, West JB. Stress failure of alveolar epithelial cells studied by scanning electron microscopy. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Jun;145(6):1446–55.
17. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1974 Nov;110(5):556–65.
18. Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis*. 1985 Oct;132(4):880–4.
19. Dreyfuss D, Soler P, Saumon G. Spontaneous resolution of pulmonary edema caused by short periods of cyclic overinflation. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1992 Jun;72(6):2081–9.
20. Nilsson R, Grossmann G, Robertson B. Pathogenesis of neonatal lung lesions induced by artificial ventilation: evidence against the role of barotrauma. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 1980;40(4):218–25.
21. Kolobow T, Moretti MP, Fumagalli R, Mascheroni D, Prato P, Chen V, et al. Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. An experimental study. *Am Rev Respir Dis*. 1987 Feb;135(2):312–5.
22. Sladen A, Laver MB, Pontoppidan H. Pulmonary complications and water retention in prolonged mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 1968 Aug 29;279(9):448–53.
23. Parker JC, Hernandez LA, Longenecker GL, Peevy K, Johnson W. Lung edema caused by high peak inspiratory pressures in dogs. Role of increased microvascular filtration pressure and permeability. *Am Rev Respir Dis*. 1990 Aug;142(2):321–8.
24. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1988 May;137(5):1159–64.
25. Hernandez LA, Peevy KJ, Moise AA, Parker JC. Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1989 May;66(5):2364–8.
26. Carlton DP, Cummings JJ, Scheerer RG, Poulain FR, Bland RD. Lung overexpansion increases pulmonary microvascular protein permeability in young lambs. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1990 Aug;69(2):577–83.
27. Bouhuys A. Physiology and musical instruments. *Nature*. 1969 Mar 29;221(5187):1199–204.
28. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. *Crit Care Med*. 2010 Oct;38(10 Suppl):S539–548.

29. Tsuno K, Prato P, Kolobow T. Acute lung injury from mechanical ventilation at moderately high airway pressures. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1990 Sep;69(3):956–61.
30. Omlor G, Niehaus GD, Maron MB. Effect of peak inspiratory pressure on the filtration coefficient in the isolated perfused rat lung. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1993 Jun;74(6):3068–72.
31. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol*. 1970 May;28(5):596–608.
32. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med*. 1992;18(6):319–21.
33. Sinclair SE, Chi E, Lin H-I, Altemeier WA. Positive end-expiratory pressure alters the severity and spatial heterogeneity of ventilator-induced lung injury: an argument for cyclical airway collapse. *J Crit Care*. 2009 Jun;24(2):206–11.
34. Taskar V, John J, Evander E, Wollmer P, Robertson B, Jonson B. Healthy lungs tolerate repetitive collapse and reopening during short periods of mechanical ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995 Apr;39(3):370–6.
35. Nilsson R, Grossmann G, Robertson B. Artificial ventilation of premature newborn rabbits: effects of positive end-expiratory pressure on lung mechanics and lung morphology. *Acta Paediatr Scand*. 1980 Sep;69(5):597–602.
36. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 May;149(5):1327–34.
37. Taskar V, John J, Evander E, Robertson B, Jonson B. Surfactant dysfunction makes lungs vulnerable to repetitive collapse and reexpansion. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Jan;155(1):313–20.
38. Coker PJ, Hernandez LA, Peevy KJ, Adkins K, Parker JC. Increased sensitivity to mechanical ventilation after surfactant inactivation in young rabbit lungs. *Crit Care Med*. 1992 May;20(5):635–40.
39. Sohma A, Brampton WJ, Dunnill MS, Sykes MK. Effect of ventilation with positive end-expiratory pressure on the development of lung damage in experimental acid aspiration pneumonia in the rabbit. *Intensive Care Med*. 1992;18(2):112–7.
40. Higher versus Lower Positive End-Expiratory Pressures in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2004 juillet;351(4):327–36.
41. Hubmayr RD. Perspective on Lung Injury and Recruitment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 juin;165(12):1647–53.
42. Massaro GD, Massaro D. Morphologic evidence that large inflations of the lung stimulate secretion of surfactant. *Am Rev Respir Dis*. 1983 Feb;127(2):235–6.
43. Wyszogrodski I, Taeusch HW, Kyei-Aboagye K, Avery ME. Mechanical regulation of alveolar surfactant in adult cats: the effects of hyperventilation and end-expiratory pressure in vivo. *Chest*. 1975 Feb;67(2 Suppl):15S–16S.

44. Veldhuizen RA, Tremblay LN, Govindarajan A, van Rozendaal BA, Haagsman HP, Slutsky AS. Pulmonary surfactant is altered during mechanical ventilation of isolated rat lung. *Crit Care Med*. 2000 Jul;28(7):2545–51.
45. Verbrugge SJ, Böhm SH, Gommers D, Zimmerman LJ, Lachmann B. Surfactant impairment after mechanical ventilation with large alveolar surface area changes and effects of positive end-expiratory pressure. *Br J Anaesth*. 1998 Mar;80(3):360–4.
46. Luce JM. The cardiovascular effects of mechanical ventilation and positive end-expiratory pressure. *JAMA*. 1984 Aug 10;252(6):807–11.
47. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1974 Nov;110(5):556–65.
48. Massumi RA, Mason DT, Vera Z, Zelis R, Otero J, Amsterdam EA. Reversed pulsus paradoxus. *N Engl J Med*. 1973 Dec 13;289(24):1272–5.
49. Howell JBL, Permutt S, Proctor DF, Riley RL. Effect of inflation of the lung on different parts of pulmonary vascular bed. *J Appl Physiol*. 1961 Jan 1;16(1):71–6.
50. Adkins WK, Hernandez LA, Coker PJ, Buchanan B, Parker JC. Age effects susceptibility to pulmonary barotrauma in rabbits. *Crit Care Med*. 1991 Mar;19(3):390–3.
51. Shirley HH, Wolfram CG, Wasserman K, Mayerson HS. Capillary permeability to macromolecules: stretched pore phenomenon. *Am J Physiol*. 1957 Aug;190(2):189–93.
52. Gorin AB, Stewart PA. Differential permeability of endothelial and epithelial barriers to albumin flux. *J Appl Physiol*. 1979 Dec;47(6):1315–24.
53. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jan;157(1):294–323.
54. Kim KJ, Crandall ED. Effects of lung inflation on alveolar epithelial solute and water transport properties. *J Appl Physiol*. 1982 Jun;52(6):1498–505.
55. Egan EA, Nelson RM, Olver RE. Lung inflation and alveolar permeability to non-electrolytes in the adult sheep in vivo. *J Physiol*. 1976 Sep;260(2):409–24.
56. Egan EA. Response of alveolar epithelial solute permeability to changes in lung inflation. *J Appl Physiol*. 1980 Dec;49(6):1032–6.
57. Parker JC, Townsley MI, Rippe B, Taylor AE, Thigpen J. Increased microvascular permeability in dog lungs due to high peak airway pressures. *J Appl Physiol*. 1984 Dec;57(6):1809–16.
58. Bachofen M, Weibel ER. Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*. 1982 Jan;3(1):35–56.
59. Tsuno K, Miura K, Takeya M, Kolobow T, Morioka T. Histopathologic pulmonary changes from mechanical ventilation at high peak airway pressures. *Am Rev Respir Dis*. 1991 May;143(5 Pt 1):1115–20.

60. DeFouw DO, Berendsen PB. Morphological changes in isolated perfused dog lungs after acute hydrostatic edema. *Circ Res.* 1978 Jul;43(1):72–82.
61. Lin C-Y, Zhang H, Cheng K-C, Slutsky AS. Mechanical ventilation may increase susceptibility to the development of bacteremia. *Crit Care Med.* 2003 May;31(5):1429–34.
62. Vanderzwan J, McCaig L, Mehta S, Joseph M, Whitsett J, McCormack DG, et al. Characterizing alterations in the pulmonary surfactant system in a rat model of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Eur Respir J.* 1998 Dec;12(6):1388–96.
63. Del Sorbo L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Curr Opin Crit Care.* 2011 Feb;17(1):1–6.
64. Brégeon F, Roch A, Delpierre S, Ghigo E, Autillo-Touati A, Kajikawa O, et al. Conventional mechanical ventilation of healthy lungs induced pro-inflammatory cytokine gene transcription. *Respir Physiol Neurobiol.* 2002 Aug 30;132(2):191–203.
65. Pugin J. Molecular mechanisms of lung cell activation induced by cyclic stretch. *Crit Care Med.* 2003 Apr;31(4 Suppl):S200–206.
66. Kawano T, Mori S, Cybulsky M, Burger R, Ballin A, Cutz E, et al. Effect of granulocyte depletion in a ventilated surfactant-depleted lung. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1987 Jan;62(1):27–33.
67. Imai Y, Kawano T, Iwamoto S, Nakagawa S, Takata M, Miyasaka K. Intratracheal anti-tumor necrosis factor-alpha antibody attenuates ventilator-induced lung injury in rabbits. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1999 Aug;87(2):510–5.
68. Waters CM, Sporn PHS, Liu M, Fredberg JJ. Cellular biomechanics in the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002 Sep;283(3):L503–509.
69. Vlahakis NE, Hubmayr RD. Response of alveolar cells to mechanical stress. *Curr Opin Crit Care.* 2003 Feb;9(1):2–8.
70. Halbertsma FJJ, Vaneker M, Scheffer GJ, van der Hoeven JG. Cytokines and bio-trauma in ventilator-induced lung injury: a critical review of the literature. *Neth J Med.* 2005 Nov;63(10):382–92.
71. Spieth PM, Bluth T, Gama De Abreu M, Bacelis A, Goetz AE, Kiefmann R. Mechanotransduction in the lungs. *Minerva Anesthesiol.* 2014 Aug;80(8):933–41.
72. Copland IB, Martinez F, Kavanagh BP, Engelberts D, McKerlie C, Belik J, et al. High tidal volume ventilation causes different inflammatory responses in newborn versus adult lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Mar 15;169(6):739–48.
73. Winston FK, Thibault LE, Macarak EJ. An analysis of the time-dependent changes in intracellular calcium concentration in endothelial cells in culture induced by mechanical stimulation. *J Biomech Eng.* 1993 May;115(2):160–8.
74. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de Perrot M, Fischer S, Edwards V, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA J Am Med Assoc.* 2003 Apr 23;289(16):2104–12.

75. Sloane PJ, Gee MH, Gottlieb JE, Albertine KH, Peters SP, Burns JR, et al. A multicenter registry of patients with acute respiratory distress syndrome. Physiology and outcome. *Am Rev Respir Dis.* 1992 Aug;146(2):419–26.
76. 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 May 4;342(18):1301–8.
77. Tobin MJ, Mador MJ, Guenther SM, Lodato RF, Sackner MA. Variability of resting respiratory drive and timing in healthy subjects. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1988 Jul;65(1):309–17.
78. Donaldson GC. The chaotic behaviour of resting human respiration. *Respir Physiol.* 1992 Jun;88(3):313–21.
79. Wysocki M, Fiamma M-N, Straus C, Poon C-S, Similowski T. Chaotic dynamics of resting ventilatory flow in humans assessed through noise titration. *Respir Physiol Neurobiol.* 2006 Aug;153(1):54–65.
80. Tobin MJ, Yang KL, Jubran A, Lodato RF. Interrelationship of breath components in neighboring breaths of normal eupneic subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Dec;152(6 Pt 1):1967–76.
81. Vlemincx E, Taelman J, De Peuter S, Van Diest I, Van den Bergh O. Sigh rate and respiratory variability during mental load and sustained attention. *Psychophysiology.* 2011 Jan;48(1):117–20.
82. Ramirez J-M. The Integrative Role of the Sigh in Psychology, Physiology, Pathology, and Neurobiology. *Prog Brain Res.* 2014;209:91–129.
83. Cordioli RL, Akoumianaki E, Brochard L. Nonconventional ventilation techniques. *Curr Opin Crit Care.* 2013 Feb;19(1):31–7.
84. Alander M, Peltoniemi O, Pokka T, Kontiokari T. Comparison of pressure-, flow-, and NAVA-triggering in pediatric and neonatal ventilatory care. *Pediatr Pulmonol.* 2012 Jan;47(1):76–83.
85. Piquilloud L, Tassaux D, Bialais E, Lambermont B, Sottiaux T, Roeseler J, et al. Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) improves patient-ventilator interaction during non-invasive ventilation delivered by face mask. *Intensive Care Med.* 2012 Oct;38(10):1624–31.
86. Piquilloud L, Vignaux L, Bialais E, Roeseler J, Sottiaux T, Laterre P-F, et al. Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction. *Intensive Care Med.* 2011 Feb;37(2):263–71.
87. Navalesi P, Longhini F. Neurally adjusted ventilatory assist. *Curr Opin Crit Care.* 2015 Feb;21(1):58–64.
88. Beck J, Campoccia F, Allo J-C, Brander L, Brunet F, Slutsky AS, et al. Improved synchrony and respiratory unloading by neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) in lung-injured rabbits. *Pediatr Res.* 2007 Mar;61(3):289–94.

89. Schmidt M, Demoule A, Cracco C, Gharbi A, Fiamma M-N, Straus C, et al. Neurally adjusted ventilatory assist increases respiratory variability and complexity in acute respiratory failure. *Anesthesiology*. 2010 Mar;112(3):670–81.
90. Brander L, Sinderby C, Lecomte F, Leong-Poi H, Bell D, Beck J, et al. Neurally adjusted ventilatory assist decreases ventilator-induced lung injury and non-pulmonary organ dysfunction in rabbits with acute lung injury. *Intensive Care Med*. 2009 Nov;35(11):1979–89.
91. Vaschetto R, Cammarota G, Colombo D, Longhini F, Grossi F, Giovanniello A, et al. Effects of propofol on patient-ventilator synchrony and interaction during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. *Crit Care Med*. 2014 Jan;42(1):74–82.
92. Maksym GN, Bates JH. A distributed nonlinear model of lung tissue elasticity. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1997 Jan;82(1):32–41.
93. Brewster JF, Graham MR, Mutch WAC. Convexity, Jensen’s inequality and benefits of noisy mechanical ventilation. *J R Soc Interface R Soc*. 2005 Sep 22;2(4):393–6.
94. Vassilakopoulos T, Zakynthinos S. When mechanical ventilation mimics nature. *Crit Care Med*. 2008 Mar;36(3):1009–11.
95. Lefevre GR, Kowalski SE, Girling LG, Thiessen DB, Mutch WA. Improved arterial oxygenation after oleic acid lung injury in the pig using a computer-controlled mechanical ventilator. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Nov;154(5):1567–72.
96. Mutch WA, Harms S, Ruth Graham M, Kowalski SE, Girling LG, Lefevre GR. Biologically variable or naturally noisy mechanical ventilation recruits atelectatic lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Jul;162(1):319–23.
97. Mutch WA, Eschun GM, Kowalski SE, Graham MR, Girling LG, Lefevre GR. Biologically variable ventilation prevents deterioration of gas exchange during prolonged anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2000 Feb;84(2):197–203.
98. Arold SP, Suki B, Alencar AM, Lutchen KR, Ingenito EP. Variable ventilation induces endogenous surfactant release in normal guinea pigs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003 Aug;285(2):L370–375.
99. Spieth PM, Carvalho AR, Güldner A, Kasper M, Schubert R, Carvalho NC, et al. Pressure support improves oxygenation and lung protection compared to pressure-controlled ventilation and is further improved by random variation of pressure support. *Crit Care Med*. 2011 Apr;39(4):746–55.
100. Bellardine CL, Hoffman AM, Tsai L, Ingenito EP, Arold SP, Lutchen KR, et al. Comparison of variable and conventional ventilation in a sheep saline lavage lung injury model. *Crit Care Med*. 2006 Feb;34(2):439–45.
101. Spieth PM, Güldner A, Beda A, Carvalho N, Nowack T, Krause A, et al. Comparative effects of proportional assist and variable pressure support ventilation on lung function and damage in experimental lung injury. *Crit Care Med*. 2012 Sep;40(9):2654–61.

102. Neumann P, Wrigge H, Zinserling J, Hinz J, Maripuu E, Andersson LG, et al. Spontaneous breathing affects the spatial ventilation and perfusion distribution during mechanical ventilatory support. *Crit Care Med*. 2005 May;33(5):1090–5.
103. Beda A, Spieth PM, Handzuj T, Pelosi P, Carvalho NC, Koch E, et al. A novel adaptive control system for noisy pressure-controlled ventilation: a numerical simulation and bench test study. *Intensive Care Med*. 2010 Jan;36(1):164–8.
104. Terzi N, Piquilloud L, Rozé H, Mercat A, Lofaso F, Delisle S, et al. Clinical review: Update on neurally adjusted ventilatory assist--report of a round-table conference. *Crit Care Lond Engl*. 2012;16(3):225.
105. Bates JHT, Irvin CG, Farré R, Hantos Z. Oscillation mechanics of the respiratory system. *Compr Physiol*. 2011 Jul;1(3):1233–72.
106. Cannizzaro V, Hantos Z, Sly PD, Zosky GR. Linking lung function and inflammatory responses in ventilator-induced lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011 Jan;300(1):L112–120.
107. Matute-Bello G, Downey G, Moore BB, Groshong SD, Matthay MA, Slutsky AS, et al. An official American Thoracic Society workshop report: features and measurements of experimental acute lung injury in animals. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011 May;44(5):725–38.
108. Albu G, Petak F, Zand T, Hallbäck M, Wallin M, Habre W. Lung volume assessments in normal and surfactant depleted lungs: agreement between bedside techniques and CT imaging. *BMC Anesthesiol*. 2014;14:64.
109. Albu G, Wallin M, Hallbäck M, Emtell P, Wolf A, Lönnqvist P-A, et al. Comparison of static end-expiratory and effective lung volumes for gas exchange in healthy and surfactant-depleted lungs. *Anesthesiology*. 2013 Jul;119(1):101–10.
110. Gedeon A, Krill P, Osterlund B. Pulmonary blood flow (cardiac output) and the effective lung volume determined from a short breath hold using the differential Fick method. *J Clin Monit Comput*. 2002 Jul;17(5):313–21.
111. Seah AS, Grant KA, Aliyeva M, Allen GB, Bates JHT. Quantifying the roles of tidal volume and PEEP in the pathogenesis of ventilator-induced lung injury. *Ann Biomed Eng*. 2011 May;39(5):1505–16.
112. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-Induced Lung Injury. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2126–36.
113. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. *Crit Care Med*. 2010 Oct;38(10 Suppl):S539–548.
114. Caironi P, Langer T, Carlesso E, Protti A, Gattinoni L. Time to generate ventilator-induced lung injury among mammals with healthy lungs: a unifying hypothesis. *Intensive Care Med*. 2011 Dec;37(12):1913–20.
115. De Prost N, Saumon G, Dreyfuss D. Modeling the time-course of ventilator-induced lung injury: what can we learn from interspecies discrepancies? *Intensive Care Med*. 2011 Dec;37(12):1901–3.

116. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VGM, Espósito DC, Pasqualucci M de OP, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA*. 2012 Oct 24;308(16):1651–9.
117. Hartland BL, Newell TJ, Damico N. Alveolar Recruitment Maneuvers Under General Anesthesia: A Systematic Review of the Literature. *Respir Care*. 2015 Apr;60(4):609–20.
118. Galletly D, Larsen P. Ventilatory frequency variability in spontaneously breathing anaesthetized subjects. *Br J Anaesth*. 1999 Oct;83(4):552–63.
119. An L, Liu C-T, Qin X-B, Liu Q-H, Liu Y, Yu S-Y. Protective effects of hemin in an experimental model of ventilator-induced lung injury. *Eur J Pharmacol*. 2011 Jul 1;661(1-3):102–8.
120. Kim S-H, Li M, Pyeon T-H, So K-Y, Kwak S-H. The volatile anesthetic sevoflurane attenuates ventilator-induced lung injury through inhibition of ERK1/2 and Akt signal transduction. *Korean J Anesthesiol*. 2015 Feb;68(1):62–9.
121. Mauri T, Eronia N, Abbruzzese C, Marcolin R, Coppadoro A, Spadaro S, et al. Effects of Sigh on Regional Lung Strain and Ventilation Heterogeneity in Acute Respiratory Failure Patients Undergoing Assisted Mechanical Ventilation. *Crit Care Med*. 2015 May 15;
122. Moraes y. *Crit Care Lond Engl*. 2014;18(4):474.
123. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA L, Santos CL, Santos RS, Cruz FF, Saddy F, Morales MM, et al. Effects of sigh during pressure control and pressure support ventilation in pulmonary and extrapulmonary mild acute lung injury expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest*. 1997 Mar 1;99(5):944–52.
124. Yoshikawa S, King JA, Lausch RN, Penton AM, Eyal FG, Parker JC. Acute ventilator-induced vascular permeability and cytokine responses in isolated and in situ mouse lungs. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2004 Dec;97(6):2190–9.