

Université de Sherbrooke

Ventilation gazeuse conventionnelle versus par oscillations à haute fréquence pour le sevrage de la ventilation liquidienne totale dans un modèle ovin nouveau-né

Par
Christophe Morin
Programme de Physiologie

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé
en vue de l'obtention du grade de *Maître ès Sciences (M. Sc.)*
en Physiologie

Sherbrooke, Québec, Canada
Septembre, 2021

Membres du jury d'évaluation
Pr Étienne Fortin-Pellerin, directeur, programme de physiologie
Pr Jean-Paul Praud, codirecteur, programme de physiologie
Pr Ahmed Chraïbi, membre interne, programme de physiologie
Pr Frédérick D'Aragnon, membre externe, département d'anesthésiologie

© Christophe Morin, 2021

À tous ceux qui l'auront rendu possible

- « *Poser la bonne question représente la moitié de la connaissance.* »
Roger Bacon

Résumé

Ventilation gazeuse conventionnelle versus par oscillations à haute fréquence pour le sevrage de la ventilation liquidienne totale dans un modèle ovin nouveau-né

Par
Christophe Morin
Programme de Physiologie

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de l'obtention du diplôme de *Maître ès Sciences (M. Sc.)* en Physiologie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4

Introduction : Les récents progrès concernant la prise en charge des enfants nés extrêmement prématurés par les unités de soins intensifs ont permis de repousser les limites de survie de ces derniers. L'utilisation du support respiratoire est essentielle à la survie de ces enfants avec les poumons peu développés. Une conséquence de l'utilisation de ces supports est l'apparition de lésions chroniques induites par la ventilation. Une accumulation de ces lésions peut causer une maladie appelée la dysplasie bronchopulmonaire (DBP). La ventilation liquidienne totale (VLT) est une technique de support respiratoire montrant d'intéressants avantages et pourrait diminuer l'intensité et l'incidence de la DBP. Malgré tous les aspects positifs de la VLT, plusieurs questions restent à élucider concernant le retour vers l'air. Le présent mémoire explore deux modalités de sevrage de la VLT en vue d'optimiser le retour vers l'air. **Contexte expérimental :** Peu d'études se sont intéressées au sevrage de la VLT chez le modèle animal néonatal et un nombre restreint d'entre elles rapportent des sevrages fructueux. L'étude réalisée visait donc à comparer deux techniques de ventilation couramment utilisées en clinique : la ventilation gazeuse conventionnelle (VG) et la ventilation par oscillations haute fréquence (VOHF) dans le but de déterminer si une des deux techniques pouvait offrir un support respiratoire plus adéquat lors de la transition de la VLT vers l'air. La supériorité d'un des modes ventilatoires a été évaluée à travers différents objectifs, notamment l'index d'oxygénation, la distribution des volumes liquidiens résiduels, la distribution des volumes courants gazeux, la compliance du système respiratoire et le taux d'élimination du liquide résiduel. **Conclusion :** Suivant les travaux effectués dans le cadre de ce mémoire, la VG semble être avantageuse pour l'oxygénation durant le sevrage de la VLT. Les travaux présentés offrent une meilleure compréhension des phénomènes physiologiques durant le sevrage de VLT et serviront au raffinement des protocoles de VLT en vue d'éventuels essais cliniques.

Mots clés : Ventilation liquidienne totale, dysplasie bronchopulmonaire, sevrage, ventilation gazeuse conventionnelle, ventilation par oscillations à haute fréquence, modèle ovin

Table des matières

Liste des figures	vi
Liste des tableaux.....	vii
Remerciements.....	ix
Chapitre 1 : Prise en charge du nouveau-né prématuré	1
Mise en contexte	1
Conséquences physiopathologiques de la naissance prématurée.....	1
Le surfactant pulmonaire	4
Prise en charge respiratoire actuelle des extrêmes prématurés	4
Conséquences de la prise en charge clinique respiratoire chez le nouveau-né extrêmement prématuré	6
Chapitre 2 : Dysplasie bronchopulmonaire.....	6
Définitions de la dysplasie bronchopulmonaire.....	6
Physiopathologie de la dysplasie bronchopulmonaire	9
Prise en charge de l'enfant prématuré spécifique à la dysplasie bronchopulmonaire ..	10
Chapitre 3 : Ventilation gazeuse conventionnelle (VG).....	12
Mécanismes du transport des gaz	12
Dommages pulmonaires et ventilation mécanique du poumon	13
Appareil utilisé dans le cadre des travaux : Servo-i de Maquet.....	14
Chapitre 4 : Ventilation par oscillations à haute fréquence (VOHF).....	15
Introduction à la ventilation par oscillations à haute fréquence	15
Les hypothèses expliquant le fonctionnement de la VOHF.....	15
Profils asymétriques inspiratoires et expiratoires	16
Mouvement pendulaire (<i>Pendelluft</i>)	16
Diffusion moléculaire augmentée (Dispersion de Taylor).....	17
Appareil utilisé dans le cadre des travaux : 3100A de CareFusion	17
Chapitre 5 : Ventilation liquidienne (VL).....	19
Brève introduction à la ventilation liquidienne.....	19
Les perfluorocarbones (PFCs)	19
Bromure de perfluorooctyle (PFOB)	20

Ventilation liquidienne partielle (VLP)	21
Ventilation liquidienne totale (VLT)	22
Transitions air-liquide.....	23
Prototyp de ventilateur liquidien : Inolivent-6	23
Chapitre 6 : Sevrage de la ventilation mécanique.....	26
Sevrage de la ventilation gazeuse	26
Sevrage de la ventilation liquidienne totale	27
Chapitre 7 : Le modèle ovin nouveau-né.....	32
Chapitre 8 : Index d'oxygénation (IO).....	34
Anomalies ventilation/perfusion et ventilation liquidienne.....	35
Chapitre 9 : Courbe pression-volume et compliance du système respiratoire.....	36
La courbe pression- volume.....	36
La compliance du système respiratoire.....	37
Chapitre 10 : Imagerie médicale des poumons	39
Tomographie d'impédance électrique (TIE).....	39
Fluoroscopie.....	42
Chapitre 11 : Objectifs et hypothèses	44
Objectif principal	44
Objectifs secondaires	44
Hypothèse générale.....	44
Hypothèses spécifiques.....	44
Chapitre 12 : Résultats obtenus.....	45
Avant-propos de l'article	45
Résumé de l'article	46
Chapitre 13 : Discussion	73
Limites de l'étude	77
Chapitre 14 : Perspectives et conclusion	78
Perspectives de l'étude	78
Conclusion	81
Références.....	82
Annexes.....	96

Annexe 1 : Données supplémentaires de l'article..... 96

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Caractéristiques pathologiques de la dysplasie bronchopulmonaire.....	7
Figure 2 : Stratégie de prévention de la dysplasie bronchopulmonaire.....	11
Figure 3 : Ventilateur Servo-i de Maquet.....	14
Figure 4 : Ventilateur par oscillations à haute fréquence CareFusion 3100A.....	18
Figure 5 : Structure chimique du bromure de perfluorooctyle.....	20
Figure 6 : Prototype de ventilateur liquidien Inolivent-6.....	23
Figure 7 : Circuit du prototype Inolivent-6.....	24
Figure 8 : Protocole de sevrage standardisé permettant le retour à l'air après la ventilation liquidienne totale.....	31
Figure 9 : Courbes pression-volume d'un poumon de chat rempli d'air ou de sérum physiologique illustrant l'hystérésis.....	37
Figure 10 : Représentation schématique des mesures de tomographie d'impédance électrique et des représentations graphiques potentielles.....	41
Figure 11 : Image obtenue par fluoroscopie d'un agneau sous ventilation mécanique conventionnelle.....	42

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Étapes du développement pulmonaire et leur durée pour différents mammifères.....	2
---	---

LISTE DES ABRÉVIATIONS

CRF	Capacité résiduelle fonctionnelle
Crs	<i>Respiratory system compliance</i> / Compliance du système respiratoire
DBP	Dysplasie bronchopulmonaire
EELV	<i>End Expiratory Lung Volume</i> / Volume pulmonaire de fin d'expiration
FiO ₂	Fraction inspirée en oxygène
FR	Fréquence respiratoire
HCO ₃ ⁻	Bicarbonate
MAP	<i>Mean Airway Pressure</i> / Pression moyenne dans les voies aériennes
NAVA	<i>Neurally-Adjusted Ventilatory Assist</i> / Ventilation assistée par neuro-asservissement
PaCO ₂	Pression partielle artérielle en dioxyde de carbone
PaO ₂	Pression partielle artérielle en oxygène
PEEP	<i>Positive End Expiratory Pressure</i> / Pression positive de fin d'expiration
PFC	Perfluorocarbone
PFOB	<i>Perfluorooctyl Bromide</i> / Bromure de perfluorooctyle
PiP	<i>Peak Inspiratory Pressure</i> / Pression positive de fin d'inspiration
PPC	Pression positive continue
Ti	Temps inspiratoire
TIE	Tomographie d'impédance électrique
VILI	<i>Ventilator-induced lung injury</i> / Dommages pulmonaires issus de la ventilation mécanique
V/Q	Rapport Ventilation/Perfusion
VG	Ventilation gazeuse conventionnelle
VLP	Ventilation liquidienne partielle
VLT	Ventilation liquidienne totale
Vmin	Ventilation minute
VOHF	Ventilation par oscillations à haute fréquence
V _T	Volume courant

REMERCIEMENTS

- J'aimerais remercier la **Fondation des Étoiles** pour le soutien financier en lien avec mon projet de maîtrise.
- **Pr Étienne Fortin-Pellerin**, je te remercie de m'avoir fait confiance lors de mes débuts dans ton équipe. Sous ta tutelle, j'ai beaucoup appris, autant sur la physiologie et le monde clinique que la vie en dehors du travail. J'ai beaucoup apprécié ton approche pédagogique au laboratoire, sur l'unité et au café, parsemée d'humour et de belles réflexions. Ta patience, ton calme et ton encadrement personnalisé ont été essentiels à mon apprentissage.
- **Pr Jean-Paul Praud**, on te le répète probablement souvent, mais tu es un exemple de rigueur scientifique et de dévouement. Merci pour ton temps, ta sagesse et ton optimisme face à la recherche. Je te suis redevable d'avoir guidé mes travaux et développé mes compétences professionnelles à travers nos nombreuses discussions et les différentes opportunités que tu m'as offertes durant mon parcours.
- **Prs Ahmed Chraïbi et Frédérick D'Aragon**, je vous remercie d'avoir participé à l'évaluation de mes travaux.
- **Pr Philippe Micheau**, merci pour tout le temps investi à réparer Inolivent-6, même en dehors des heures ouvrables. Tu as été un atout indéniable dans ce parcours à la maîtrise.
- **Pr Éric Rousseau**, merci pour votre participation à mon comité d'encadrement et d'avoir su redresser la situation au moment opportun.
- **Nathalie et Charlène**, je vous remercie pour toutes les heures passées en votre compagnie, au bureau ou à l'animalerie. Vous m'avez beaucoup appris et mon projet n'aurait pas été possible sans votre expertise.
- **Michaël**, une mention toute spéciale pour toi! Qui aurait cru qu'en te faisant rire durant les travaux pratiques de biochimie j'aurais découvert un ami et un mentor précieux? C'est grâce à toi que j'ai poursuivi en recherche, je t'en serai toujours très reconnaissant. Merci d'avoir cru en moi. Merci pour tes conseils, tes trucs obscurs pour faire fonctionner le laboratoire et nos heures passées en expérimentation.
- **Samuel, Charles, Stéphanie, Wendy, Basma et Mikhail-Paul**, en arrivant au X4-8425, je ne savais pas que j'allais en sortir avec de très bons amis. Merci de m'avoir fait découvrir l'escalade. Je garde d'excellents souvenirs de nos matinées avec café au bureau et nos soirées autour d'un verre de microbrasserie.

- Ma famille : **Sophie, Bruno, Frédéric** et **Anne-Gabrielle**, vous avez été d'un soutien essentiel à ma réussite. Merci de me donner l'heure juste et m'appuyer dans mon parcours, peu importe où il me mènera.

CHAPITRE 1 : PRISE EN CHARGE DU NOUVEAU-NÉ PRÉMATURÉ

Mise en contexte

Depuis quelques décennies, les progrès technologiques et les avancées médicales permettent la survie d'enfants prématurés d'âge gestationnel de plus en plus bas (Mehler et al., 2016). Le Réseau de Recherche Néonatale des États-Unis, en 2012, rapportait que 82 % des enfants nés avant 29 semaines d'âge gestationnel ont reçu de la ventilation mécanique conventionnelle (voir chapitre 3) durant leur séjour aux unités de soins intensifs (Stoll et al., 2015). Plus récemment, les soins intensifs sont offerts à des enfants allant jusqu'à 22 semaines d'âge gestationnel. Malgré tout, seulement 1 enfant sur 4, né entre 22 et 23 semaines d'âge gestationnel, à qui on offrira des soins intensifs survivra sans complication sévère (Mehler et al., 2016).

Conséquences physiopathologiques de la naissance prématurée

Une grossesse normale dure généralement 40 semaines. Les enfants qui naissent avant la 37^e semaine de gestation sont classifiés comme « prématurés ». Les enfants nés avant 28 semaines sont considérés comme « extrêmement prématurés ». Les enfants nés avant la 25^e semaine d'âge gestationnel sont ceux qui nécessitent les soins les plus aigus afin d'être amenés à maturité (Stoll et al., 2015). La naissance prématurée altère le développement de plusieurs organes, la plupart d'entre eux n'étant pas encore prêts à assurer pleinement leurs fonctions à l'extérieur de l'utérus.

Pour la suite, nous nous concentrerons sur le système respiratoire et le développement pulmonaire au cours de la grossesse. Le développement pulmonaire est séparé en trois grandes étapes : la phase embryonnaire, la phase fœtale et la phase postnatale (Tableau 1, tiré de Schittny, 2017)

Tableau 1 : Étapes du développement pulmonaire et leur durée pour différents mammifères

Period	Stage	Duration	Characteristics
Embryonic	Embryonic	Rabbit: n.d.–E18 Sheep: E17–E30 Mouse: E9.5–E12 Rat: E11–E13 Monkey: n.d. – E55 Human: E26–E49 (4–7 weeks ^a)	Anlage of the two lungs; organogenesis; formation of major airways and pleura.
Fetal	Pseudoglandular	Rabbit: E18–E24 Sheep: E30–E85 Mouse: E12–E16.5 Rat: E13–E18.5 Monkey: E55 – E85 Human: E35–E119 (5–17 weeks)	Formation of bronchial tree and large parts of prospective respiratory parenchyma; birth of the acinus even if the acinar epithelia are not yet differentiated.
	Canalicular	Rabbit: E23–E27 Sheep: E80–E120 Mouse: E16.5–E17.5 Rat: E18.5–E20 Monkey: E75–E115 Human: E112–E182 (16–26 weeks ^a)	Formation of the most distal airways leading to completion of branching morphogenesis; first air-blood barrier; appearance of surfactant, acini are detectable due to epithelial differentiation.
	Saccular or terminal sac	Rabbit: E27–E30 Sheep: E110–E140 Mouse: E17.5–P4 Rat: E21–P4 Monkey: E105–term Human: E168–E266 (24–38 weeks ^a)	Expansion of (future) airspaces.
Postnatal	Alveolarization, classical alveolarization (first phase)	Rabbit: E30–term (E31) Sheep: E120–term (E145) Mouse: P4 – P21 Rat: P4 – P21 Monkey: E125– <P180 ^b Human: E252 (36 weeks* preterm) – 3 years	Formation of secondary septa (septation) resulting in the formation of the alveoli; most of the alveolar septa are still immature and contain a double layered capillary network. Depending on the species alveolarization starts before or after birth.
	Alveolarization, continued alveolarization (second phase)	Rabbit: term (E31) – n.d. Sheep: term (E145) – n.d. Mouse: P14 – young adulthood (~P36) Rat: P14 – young adulthood (~P60) Monkey: <P180 ^b – young adulthood (7–8 years) Human: 2 years – young adulthood (17–21 years)	Formation of secondary septa (septation) but now lifting off of mature alveolar septa containing a single layered capillary network.
	Microvascular maturation	Rabbit: n.d. Sheep: n.d. Mouse: P4 – young adulthood (~P36) Rat: P14 – young adulthood (~P60) Monkey: n.d. Human: ~term – ~3–21 years (timing uncertain)	Remodeling and maturation of interalveolar septa and of the capillary bed (the double layered capillary network is transformed to a single layered network). In a first approximation it takes place in parallel to alveolarization.

Tableau original distribué sous les termes de la licence internationale Attribution 4.0 de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Durant la phase embryonnaire, la trachée ainsi que les premières générations de bronches sont développées. Les générations s'étendent de la trachée (génération 0) jusqu'aux alvéoles (génération 23). À chaque génération, les voies aériennes qui forment le segment se séparent en deux voies de diamètre plus petit (Patwa & Shah, 2015). Toujours durant la phase embryonnaire, l'arbre vasculaire va profiter du gabarit de l'arbre bronchique afin de se développer (Djonov et al., 2003). Ensuite, durant la phase pseudoglandulaire, les bronches se séparent en plusieurs bronchioles. Les voies développées durant ces deux phases sont dites « conductrices » et ne participent pas aux échanges gazeux du poumon mature. L'arbre vasculaire, durant la phase pseudoglandulaire, est plus développé que

l'arbre bronchique (Hislop, 2002). Lors de la phase canaliculaire, il y aura apparition des premières unités respiratoires responsables des échanges gazeux, les bronchioles respiratoires. C'est aussi durant cette phase que les pneumocytes de type II débuteront la sécrétion de surfactant pulmonaire (Fehrenbach, 2001). Une augmentation de l'angiogenèse provoque une augmentation importante de la densité des capillaires pulmonaires (Schittny, 2017). Le développement pulmonaire fœtal habituel se termine par la phase sacculaire, qui sert principalement au développement des conduits alvéolaires et des saccules jusqu'à la naissance. Durant la phase postnatale du développement pulmonaire, les voies respiratoires vont subir une maturation progressive des saccules et des alvéoles, les unités responsables des échanges gazeux, qui durera jusqu'à l'âge de 21 ans (Schittny, 2017). On remarque que les unités responsables des échanges gazeux sont les dernières à atteindre la maturité.

Lors d'une naissance avant la 25^e semaine de gestation, les poumons terminent leur phase canaliculaire et entament la phase sacculaire. Le système respiratoire est encore primitif, l'alvéolarisation n'est pas encore débutée et le surfactant endogène produit par les pneumocytes de type II n'est pas présent en quantité suffisante pour assurer ses fonctions principales dans les alvéoles pulmonaires. La survie d'un extrême prématuré dépend donc de l'atteinte de la phase canaliculaire du développement pulmonaire. Les poumons ont besoin de contenir un minimum de barrière gaz-sang afin de procéder à des échanges gazeux (Schittny, 2017). De plus, bien que le tableau 1 présente une ligne du temps concrète, il est important de noter que les étapes du développement pulmonaire peuvent se superposer. Il existe donc une certaine variabilité dans l'état pulmonaire de l'extrême prématuré qui peut expliquer les différents degrés de sévérité des symptômes de la prématurité.

Pour finir, la prématurité n'affecte pas seulement les cellules du système cardiorespiratoire. Au niveau neuronal, le contrôle respiratoire est aussi très immature et résulte donc en une respiration irrégulière avec beaucoup d'apnées (Travers et al., 2018). La coordination des muscles respiratoires n'est pas efficace, ce qui altère le déroulement normal de la

respiration. L'enfant qui naît avec des poumons et des muscles peu développés devra donc recevoir des soins médicaux pour lui permettre de compenser pour ses systèmes déficients.

Le surfactant pulmonaire

Le surfactant pulmonaire est un complexe phospholipoprotéique sécrété par les pneumocytes de type II (Fehrenbach, 2001). Sa principale composante lipidique est le dipalmitoylphosphatidylcholine. Son rôle est de réduire la tension de surface au niveau des alvéoles et ainsi maintenir l'intégrité du poumon (Nkadi et al., 2009). Le surfactant prévient l'atélectasie des alvéoles et facilite le recrutement des voies aériennes. Il a ainsi des effets bénéfiques sur la compliance pulmonaire (voir chapitre 9) (Hills, 1999). C'est une molécule essentielle à la fonction normale du poumon et ses faibles niveaux dans les poumons des enfants prématurés a des conséquences importantes sur leur efficacité.

Prise en charge respiratoire actuelle des extrêmes prématurés

Suivant une naissance extrêmement prématurée, les enfants avec des difficultés respiratoires et échec de ventilation non invasive seront placés sous ventilation mécanique conventionnelle pour faciliter le retrait du CO₂ excédentaire et assurer une oxygénation adéquate (Klingenberg et al., 2017). Klingenberg et ses collaborateurs, suivant leur analyse des plus récentes études sur le support ventilatoire aux prématurés, suggèrent l'utilisation de la ventilation en volume garanti (*Volume-Targeted Ventilation*) puisque celle-ci réduit l'incidence de mort et de dysplasie bronchopulmonaire (voir chapitre 2). Le volume courant livré aux patients est une variable dépendante des changements de pression. Ainsi, lorsqu'il y a un changement dans l'état pulmonaire du patient, par exemple suivant l'administration de surfactant, la ventilation à volume garanti permet de générer des volumes courants mieux contrôlés (Keszler, 2006). La ventilation à volume garanti procure aussi une meilleure protection contre le pneumothorax (Klingenberg et al., 2017). L'objectif de l'utilisation de la ventilation à volume garanti pour les patients prématurés est de favoriser le développement pulmonaire en réduisant les incidences de volutrauma et d'anomalies de ventilation-perfusion (voir chapitre 8) (Morley, 2012).

Lorsque la VG n'offre pas les résultats attendus, les cliniciens peuvent se tourner vers des méthodes de ventilation alternatives, telle la ventilation par oscillations à haute fréquence (VOHF) (voir chapitre 4). Ce type de ventilation diffère de la VG puisqu'elle utilise de très faibles volumes délivrés (environ 2-4 ml/kg) aux patients à une très haute fréquence (6-15 Hz) (Pillow, 2012). En 2015, Filip Cools et ses collaborateurs, pour les revues systématiques Cochrane, montraient que l'utilisation de la VOHF, en comparaison avec la VG, pourrait diminuer les risques de maladie pulmonaire chronique chez les nouveau-nés (Cools et al., 2015). Cependant, les résultats de cette méta-analyse montrent aussi la présence d'hémorragie intraventriculaire et une augmentation des fuites d'air. La VOHF est donc actuellement utilisée comme technique de "dernier recours". Dès la décennie 1980, plusieurs groupes ont montré que la VOHF offre une inflation pulmonaire plus uniforme et améliore l'élimination du CO₂ dans des modèles primates (Truog et al., 1984) (deLemos et al., 1992). Pour terminer, plusieurs études chez les prématurés concluent que la VOHF réduit l'incidence de maladie pulmonaire chronique, diminue l'incidence de maladie pulmonaire chronique et réduit les frais d'hospitalisations (Clark et al., 1992) (Ogawa et al., 1993) (Courtney et al., 2002).

Parfois, les soins d'un patient prématuré nécessitent un blocage neuromusculaire. Des agents paralysants sont utilisés, par exemple, pour empêcher les efforts respiratoires des nouveau-nés pouvant interférer avec les ventilateurs ou dans des cas d'hypertension artérielle pulmonaire persistante (Bhutani et al., 1988) (Walsh-Sukys et al., 2000). Lorsqu'un prématuré est paralysé, il devient entièrement dépendant de son ventilateur pour assurer des échanges gazeux adéquats. Lors de la ventilation liquidienne totale (VLT) (voir chapitre 5), il est essentiel que les efforts respiratoires de l'enfant n'interfèrent pas avec le bon fonctionnement du ventilateur. Ce faisant, un curare, le rocuronium est alors administré au patient, périodiquement, afin de maintenir une paralysie des muscles respiratoires. Le rocuronium agit très rapidement, les effets sont observés après un maximum de 110 secondes (Johnson et al., 2011). Selon la dose, la paralysie peut durer jusqu'à 70 minutes (Mefford et al., 2020).

Conséquences de la prise en charge clinique respiratoire chez le nouveau-né extrêmement prématuré

Bien que le support respiratoire soit essentiel à la survie des enfants extrêmement prématurés, la ventilation mécanique n'est pas sans désavantages pour ces patients à risque. Les fortes concentrations d'oxygène fournies aux poumons peuvent déclencher des réponses inflammatoires importantes qui retardent et altèrent le développement pulmonaire (Husain et al., 1998). De plus, des lésions tissulaires peuvent apparaître lors de la ventilation mécanique lorsque des volumes et des pressions sont utilisés de manière agressive, avec un supplément d'oxygène, pour assurer une oxygénation adéquate (Kramer & Jobe, 2005). En conséquence, les dommages pulmonaires sont entrecoupés de processus visant à réparer le tissu pulmonaire. Cette dualité est une des causes principales de la maladie pulmonaire chronique : la dysplasie bronchopulmonaire (Jobe, 2012).

CHAPITRE 2 : DYSPLASIE BRONCHOPULMONAIRE

Définitions de la dysplasie bronchopulmonaire

La dysplasie bronchopulmonaire (DBP) est une maladie chronique qui survient chez les enfants prématurés. Comme mentionné précédemment, les avancées technologiques des dernières décennies ont permis d'assurer la survie d'enfants de plus en plus prématurés aux prises avec de sévères retards de développement pulmonaire. Les enfants qui survivent avec la DBP développent souvent d'autres séquelles associées à la prématurité telles que des retards de croissance, des troubles cognitifs et des altérations fonctionnelles cardiorespiratoires (Short et al., 2003) (Khemani et al., 2007). Au moment de rédiger ce mémoire, il n'existe pas de traitement définitif qui empêche le développement de la dysplasie bronchopulmonaire.

Avec l'évolution de la prise en charge clinique, la dysplasie bronchopulmonaire s'est présentée successivement en deux tableaux cliniques distincts : « l'ancienne DBP » et « la nouvelle DBP ». Les prochains paragraphes définiront ces deux présentations.

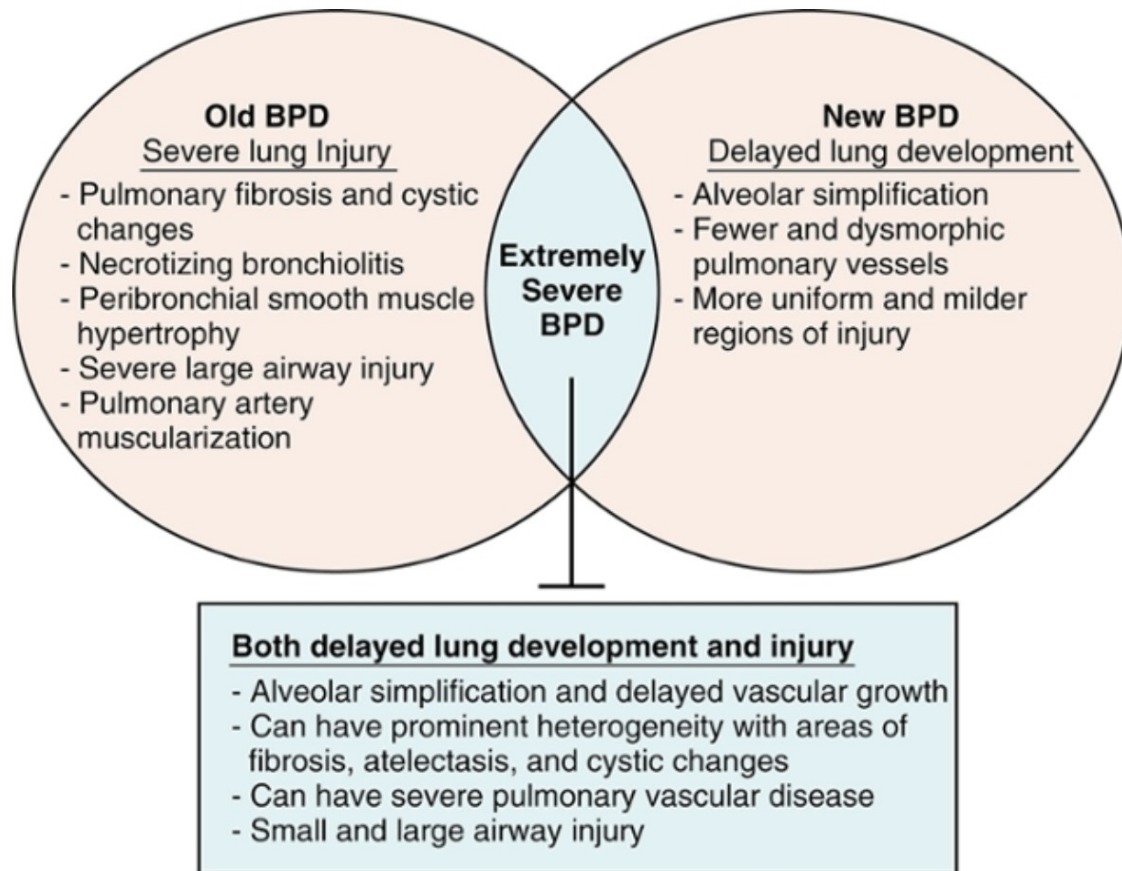


Figure 1 : Caractéristiques pathologiques de la dysplasie bronchopulmonaire. Trois définitions de dysplasie bronchopulmonaire sont montrées : l'ancienne, la nouvelle et la dysplasie extrêmement sévère. Figure originale tirée de Assisted Ventilation of the Neonate, 6th edition avec permission écrite de l'éditeur.

Traditionnellement, l'ancienne DBP était définie par le besoin d'une oxygénothérapie, à plus de 21 % d'O₂, à 28 jours de vie. Son niveau de sévérité était évalué à 36 semaines d'âge gestationnel (Jobe & Bancalari, 2001). Elle est caractérisée par des lésions pulmonaires hétérogènes telles l'atélectasie, la fibrose et les dommages bronchiques importants (Northway et al., 1967). L'ancienne DBP est donc résumée comme une accumulation de dommages pulmonaires sévères (figure 1) secondaires, en particulier,

suivant une oxygénothérapie et une ventilation mécanique trop agressives pour les poumons.

Dans les années 80, les nouvelles thérapies au surfactant exogène et aux stéroïdes ont permis aux nouveau-nés très prématurés de survivre à la détresse respiratoire sévère des premiers jours de vie. Ces nouveau-nés, au carrefour entre les phases canaliculaire et sacculaire (Tableau 1), ont des poumons majoritairement dépourvus d'alvéoles. En réponse à une exposition à l'oxygène et à la ventilation mécanique, ces poumons immatures subissent une interruption de leur développement. En conséquence, une nouvelle forme de DBP est observée (Jobe, 2011), plus modérée et homogène (figure 1). Elle est caractérisée par une inhibition de la maturation alvéolaire et du développement des capillaires pulmonaires. Les causes de cette nouvelle forme de DBP sont principalement l'inflammation, le stress oxydatif, l'atélectrauma, le volutrauma et le barotrauma (Jobe, 2012). Cette nouvelle forme de DBP est multifactorielle et peut se développer chez des enfants n'ayant subi aucune ventilation mécanique (Jobe, 2011). Certains prématurés sans maladie des membranes hyalines et n'ayant pas reçu de support respiratoire invasif peuvent développer une pneumopathie chronique. La forme la plus marquante de ce phénomène était appelée le syndrome de Wilson-Mikity, mais ce diagnostic officiel reste discuté (Namba et al., 2016). Elle est identifiée par un développement inflammatoire durant les premières semaines de vie qui progresse pendant 2 à 3 mois après la naissance (Hoepker et al., 2008).

Enfin, une troisième forme de DBP, la DBP "extrêmement sévère" (figure 1) a été plus récemment décrite. En effet, chez les extrêmes prématurés de moins de 26 semaines d'âge gestationnel, l'oxygénothérapie et la ventilation mécanique entraînent non seulement une interruption du développement pulmonaire à un stade sacculaire très précoce, mais aussi des lésions trachéobronchiques et parenchymateuses sous forme de trachéobronchomalacie, de zones d'atélectasie ou fibrose et de kystes. De plus, 25 % des extrêmes prématurés développent une hypertension artérielle pulmonaire en concomitance avec leur DBP. Cette « DBP-HP » est associée à une morbidité et mortalité infantile plus élevée, due à une défaillance du cœur droit (Hansmann et al., 2021). L'augmentation

progressive du nombre de prématurés de plus en plus extrêmes dans les unités de soins intensifs néonataux, au cours de la dernière décennie, oblige à développer de nouvelles techniques de prise en charge pour contrer le développement de ces nouvelles formes de DBP très sévères.

Physiopathologie de la dysplasie bronchopulmonaire

La dysplasie bronchopulmonaire est une maladie multifactorielle qui inclut des prédispositions génétiques (Lal & Ambalavanan, 2015), mais aussi des facteurs environnementaux : l'inflammation intrautérine, le stress oxydatif, la malnutrition, les infections et les dommages pulmonaires provenant de la ventilation mécanique (Kinsella et al., 2006; Watterberg et al., 1996). Afin de bien comprendre la suite des travaux, les prochains paragraphes décrivent deux des mécanismes physiopathologiques de la DBP : le stress oxydatif et les dommages issus de la ventilation mécanique.

Lors de la ventilation mécanique, des volumes courants (V_T) trop importants, distribués de manière hétérogène, peuvent endommager la membrane alvéolo-capillaire (Hernandez et al., 1989). Les fermetures et ouvertures répétées des alvéoles et des petites bronches fragiles infligent des dommages mécaniques sévères au tissu pulmonaire (Taskar et al., 1997). La diminution de l'intégrité de cette membrane permet l'infiltration de liquides et de protéines au niveau des alvéoles (Auten et al., 2001). Ces perturbations du fonctionnement normal de l'alvéole causent des réponses inflammatoires immédiates avec migration de neutrophiles et de macrophages dans les alvéoles (Birukov et al., 2003) (Groneck et al., 1994). Les cellules inflammatoires, par sécrétion d'élastase (une protéase) et de multiples autres molécules inflammatoires, altèrent la maturation alvéolaire (Morty, 2011). La dégradation de l'élastine force un remodelage de la matrice extracellulaire du poumon et nuit aux processus normaux de développement (Mecham, 2018; Morty, 2011). De plus, les fortes concentrations en oxygène fournies aux nouveau-nés durant la ventilation mécanique causent une augmentation de la concentration en espèces réactives de l'oxygène. Ces dernières ont des effets délétères et contribuent aux dommages subis par les saccules de l'extrême prématuré (Weinberger et al., 2002). Les effets de la ventilation

mécanique sur le poumon prématuré sont immédiats. En effet, Bjorklund et collaborateurs, en 1997, ont montré que 6 insufflations immédiatement après la naissance étaient suffisantes pour endommager les poumons d'agneaux prématurés (Bjorklund et al., 1997).

En résumé, la DBP est caractérisée par une accumulation de dommages mécaniques et oxydatifs menant à un défaut d'alvéolarisation et une réponse inflammatoire incapacitante. Les poumons DBP subissent un remodelage de leur structure pour le reste de la vie. Cette maladie a pour conséquences d'altérer la fonction cardiorespiratoire de manière permanente (Eber & Zach, 2001). Elle contribue aussi à une augmentation du nombre d'hospitalisations pour maladies respiratoires durant l'enfance (Cunningham et al., 1991).

Prise en charge de l'enfant prématuré spécifique à la dysplasie bronchopulmonaire

Les stratégies de prise en charge clinique visent à diminuer les symptômes respiratoires, l'inflammation pulmonaire et, ultimement, limiter la sévérité de la DBP. Il faut minimiser l'exposition des poumons aux lésions issues de la ventilation mécanique invasive. En ce sens, plusieurs méthodes, incluant l'hypercapnie permissive, ont été popularisées (Mariani et al., 1999) (Kraybill et al., 1989) (Hoffman et al., 2021). L'utilisation de corticostéroïdes en période postnatale fait l'objet de discussions. Ils permettent de réduire l'inflammation liée à la ventilation mécanique, mais sont associés à des séquelles neurodéveloppementales et donc utilisés au cas par cas (Lemyre et al., 2020). En 2010, le groupe de recherche SUPPORT a conclu que l'utilisation d'un support respiratoire non invasif en pression positive continue (PPC), en première intention, n'occasionne pas de différence négative sur l'incidence de DBP chez les extrêmes prématurés (SUPPORT, 2010). Comparativement à l'intubation endotrachéale et à l'utilisation de surfactant, la PPC réduit le temps sous support respiratoire. Kugelman et Durand mettent périodiquement à jour des recommandations concernant la prise en charge du prématuré à la naissance (Kugelman & Durand, 2011). La figure 2, tirée de leurs travaux, présente un exemple de prise en charge mis à jour pour 2021. Évidemment, certaines unités de soins intensifs ont des approches et des préférences différentes, mais les

recommandations de Kugelman et Durand permettent de visualiser la prise en charge du prématuré dans son ensemble.

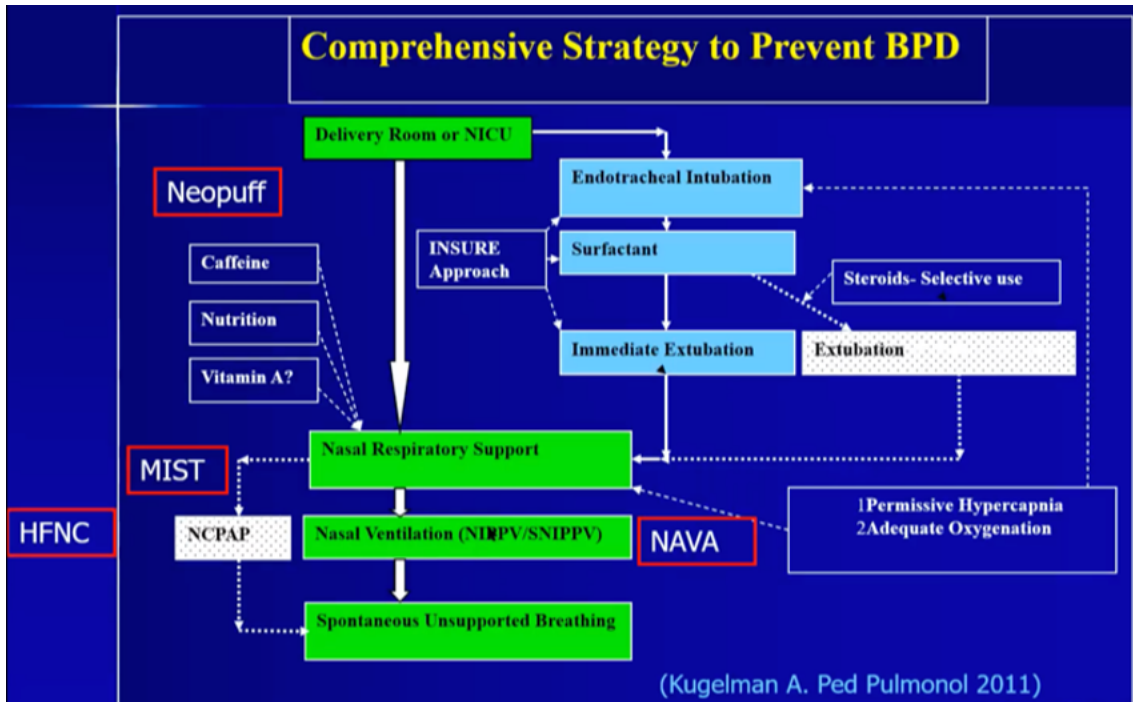


Figure 2 : Stratégie de prévention de la DBP. En vert: voie de support respiratoire nasal. Bleu pâle: voie de support respiratoire nécessitant l'intubation endotrachéale. Les lignes pointillées présentent les alternatives de traitement. HFNC : canule nasale à haut débit, Neopuff : appareil livrant des pressions positives constantes, MIST : *Minimally Invasive Surfactant Therapy*, thérapie au surfactant minimalement invasive, NCPAP : pression nasale positive continue, NICU : Unité de soins intensifs néonataux, NAVA : Ventilation assistée par neuro-asservissement. Tirée de Kugelman, 2021, avec permission de l'auteur.

Malheureusement, tel qu'observé sur la charte de Kugelman et Durand, pour plusieurs enfants, il faut continuer d'utiliser la ventilation mécanique et le surfactant exogène durant une période prolongée. La VG est alors utilisée comme technique principale de ventilation invasive. L'utilisation d'un mode ventilatoire en pression à volume garanti permet d'assurer des échanges gazeux adéquats (Klingenberg et al., 2017).

CHAPITRE 3 : VENTILATION GAZEUSE CONVENTIONNELLE (VG)

Mécanismes du transport des gaz

La ventilation est un processus par lequel les gaz sont déplacés dans les voies aériennes jusqu'aux alvéoles, où des échanges gazeux avec le sang par diffusion permettront à l'oxygène de rejoindre la circulation artérielle. Simultanément, la ventilation permet aussi l'élimination du CO₂ produit par le métabolisme cellulaire. Durant la respiration spontanée, les contractions du diaphragme et des autres muscles inspiratoires créent un gradient de pression négative, de l'espace pleural jusqu'à l'atmosphère. L'air ambiant est déplacé, par gradient de pression, jusqu'aux alvéoles. La vidange des poumons (expiration) se produit ensuite passivement à l'arrêt de contraction des muscles inspiratoires, sous l'effet des forces élastiques du système respiratoire qui revient à sa position d'équilibre; la contraction des muscles expiratoires intervient seulement lors d'une hyperventilation, par exemple lors des pleurs ou en présence d'hypoxie et/ou hypercapnie.

Lorsqu'un patient est placé sous ventilation mécanique, celle-ci s'appuie plutôt sur une pression positive afin de déplacer l'air jusqu'aux alvéoles. Le ventilateur génère une pression positive qui permet la convection des gaz, suivant un gradient positif, dans les voies aériennes inférieures et éventuellement les alvéoles (Pham et al., 2017).

La ventilation des alvéoles est un processus intermittent ; elle ne s'effectue que durant la partie inspiratoire du cycle respiratoire (Levitzky, 2013). En revanche, les échanges gazeux, eux, sont effectués tout au long du cycle, car une portion du gaz reste au niveau des alvéoles. À la fin de l'expiration en ventilation de repos, le volume présent dans les alvéoles est appelé la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF). La CRF permet de maintenir des pressions partielles en O₂ et en CO₂ à peu près équivalentes de chaque côté de la membrane alvéolo-capillaire (Hopkins & Sharma, 2021). Le concept de volume pulmonaire de fin d'expiration est revisité au chapitre 5, puisque c'est un paramètre très important pour la ventilation liquidienne totale.

Dommmages pulmonaires et ventilation mécanique du poumon

Les poumons des nouveau-nés extrêmement prématurés soumis à la ventilation mécanique sont à risque de développer des complications appelées *ventilator-induced lung injury* (VILI). Le VILI est multifactoriel, mais a comme causes principales : le volutrauma, le barotrauma, l'atélectrauma, les contraintes de cisaillement et la toxicité de l'oxygène.

Le volutrauma est un dommage pulmonaire résultant de l'utilisation d'un volume courant trop important lors de la ventilation mécanique (Webb & Tierney, 1974). La surdistension des poumons ou d'une région pulmonaire par un volume élevé contribue au développement des VILI dans un modèle d'agneau prématuré (Wada et al., 1997). Le volutrauma peut aussi se produire au niveau alvéolaire, lorsqu'un V_T jugé normal, est redistribué de manière hétérogène dans une région pulmonaire donnée (Tsuchida et al., 2006). Le barotrauma, quant à lui, réfère aux lésions occasionnées par l'application de pressions trop élevées dans les voies aériennes (Barr, 1991).

L'atélectrauma, quant à lui, survient lorsqu'il y a un affaissement (atélectasie) des alvéoles. Chez le prématuré, la déficience en surfactant favorise l'apparition de zones d'atélectasie qui ne participent alors pas aux échanges gazeux, puisqu'elles ne sont pas recrutées. Le recrutement et l'atélectasie répétés des alvéoles, ainsi que les contraintes de cisaillement, contribuent au développement des VILI dans des modèles animaux prématurés (Taskar et al., 1997) (Naik et al., 2001). Les régions pulmonaires soumises à une atélectasie importante redistribuent les volumes gazeux aux régions recrutées et peuvent exacerber le volutrauma (Tsuchida et al., 2006).

Ensuite, bien que l'oxygène soit essentiel à la vie, sa présence est néfaste lorsqu'il est en concentration trop importante. L'oxygène est alors transformé en espèces réactives oxygénées, comme le peroxyde d'hydrogène, qui sont toxiques pour les cellules. Les enfants prématurés ne possèdent pas l'arsenal enzymatique nécessaire pour éliminer les radicaux libres et sont donc susceptibles de développer du stress oxydatif au niveau

pulmonaire. Ce stress oxydatif enclenche des réponses inflammatoires pouvant contribuer au VILI (Davis et al., 1991) (Georgeson et al., 2002).

Finalement, les cliniciens ont développé des stratégies ventilatoires qui cherchent à minimiser les risques d'exposition de l'enfant au VILI. En VG, cela se traduit par de faibles V_T , entre 4-7 ml/kg avec l'application systématique d'une PEEP (Lista et al., 2006) (Keszler et al., 1992). Ces paramètres offrent une stratégie de ventilation dite « à poumons ouverts » (*open lung ventilation*) et permettent de stabiliser le système respiratoire des enfants prématurés (van Kaam et al., 2003).

Appareil utilisé dans le cadre des travaux : Servo-i de Maquet

Le Servo-i, de la compagnie Maquet (figure 3), est un ventilateur couramment utilisé dans les unités de soins intensifs. Différents réglages sont disponibles pour ajuster les paramètres de ventilation : les principaux sont la FiO_2 , le V_T , PiP (pression inspiratoire de pointe) ainsi que la PEEP (pression positive de fin d'expiration), la fréquence respiratoire et le temps inspiratoire, pour ne nommer que ceux-ci (Maquet, 2021). Parmi tous les modes ventilatoires disponibles sur le Servo-i, le mode qui a été utilisé dans le cadre des présents travaux est la ventilation à pression contrôlée. Un patient ventilé avec ce mode reçoit des insufflations selon une fréquence établie par l'utilisateur. Le volume livré au patient est secondaire aux pressions réglées par l'expérimentateur sur le ventilateur et peut varier avec le temps ou l'état du système respiratoire. Les sujets de mon étude ont été paralysés au rocuronium pour laisser le plein contrôle de la ventilation aux expérimentateurs.



Figure 3 : Ventilateur Servo-i de Maquet

CHAPITRE 4 : VENTILATION PAR OSCILLATIONS À HAUTE FRÉQUENCE (VOHF)

Introduction à la ventilation par oscillations à haute fréquence

La ventilation par oscillations à haute fréquence (VOHF) repose sur des concepts très différents de la VG. En effet, alors que la VG cherche à mimer l'alternance inspiration/expiration de la respiration normale par l'utilisation d'une pression positive inspiratoire intermittente, la VOHF livre de très petits volumes à une vitesse très élevée (6-15 Hz pour les nouveau-nés) (Cools et al., 2015). Cette haute fréquence respiratoire occasionne plusieurs changements dans la physiologie des échanges gazeux (Pillow, 2005). L'utilisation clinique de la VOHF est surtout une technique de dernier recours, suite à des échecs de maintenir des échanges gazeux adéquats sous VG (Lampland & Mammel, 2007) (Meyers et al., 2019).

Les hypothèses expliquant le fonctionnement de la VOHF

Plusieurs groupes de recherche se sont intéressés aux principes physiques qui expliquent l'augmentation de la ventilation alvéolaire en VOHF. Les hypothèses communes aux travaux des équipes de Jane Pillow (Pillow, 2005), François Beaufilet (Dauger et al., 2010) et Andreas Flemmer (Roth et al., 2018) sont: les profils asymétriques inspiratoires et expiratoires, le mouvement pendulaire (*pendelluft*) et la diffusion moléculaire augmentée (diffusion de Taylor). D'autres mécanismes sont proposés par une ou plusieurs des équipes, par exemple la diffusion moléculaire et la turbulence, mais ces concepts ne seront pas développés afin de se concentrer sur le consensus établi.

Profils asymétriques inspiratoires et expiratoires

En 1915, Henderson et ses collègues se sont intéressés à la forme que prend la fumée de tabac lorsqu'elle est soufflée dans un tube. La projection accélérée du gaz crée une zone de débit plus rapide au centre des voies aériennes. Le gaz dans la périphérie est donc évacué à l'extérieur des poumons par la force des gaz entrants (Pillow, 2016) (Roth et al., 2018). Ils ont conclu que plus la fréquence était élevée, mieux les pics de fumée étaient définis (Henderson et al., 1915).

Mouvement pendulaire (*Pendelluft*)

Tirant ses origines de l'allemand, par la combinaison des mots *pendel* (pendule) et *luft* (air), le *pendelluft* (air pendulaire, mouvement pendulaire en français) est un phénomène causant des déplacements de gaz entre deux unités pulmonaires (Vyshedskiy & Murphy, 2012). Lorsque 2 régions voisines ont des compliances (voir chapitre 9) ou des résistances différentes, le temps requis pour se remplir durant l'inspiration et l'expiration sera, lui aussi, différent entre les deux régions. Cette durée se mesure par la constante de temps (τ), qui indique le temps nécessaire pour remplir ou vider 63 % d'une unité pulmonaire (Hess, 2014). La constante de temps se mesure par l'équation suivante (Shevade, 2019):

$$\tau = \textit{Compliance} \times \textit{Résistance}$$

Des régions voisines avec des constantes de temps différentes échangeront du gaz durant un cycle respiratoire (Vyshedskiy & Murphy, 2012). À résistance égale, la région avec la plus faible compliance videra son contenu dans la région avec la compliance la plus élevée. Des approches par modèle ont établi la présence de ce phénomène dans l'entièreté du système respiratoire, de l'alvéole jusqu'au poumon entier (Greenblatt et al., 2014). L'effet *pendelluft* a été observé par résonance magnétique chez des prématurés atteints de DBP ventilés sous VOHF (Roth et al., 2018). Roth et ses collaborateurs ont réussi à montrer que la redistribution du volume s'effectue en fin d'inspiration.

Diffusion moléculaire augmentée (Dispersion de Taylor)

La dispersion de Taylor est un concept qui décrit l'augmentation de la diffusion des gaz dans l'espace lorsqu'ils sont soumis à des forces de cisaillement (*shear forces*) (Taylor, 1953). Durant la VOHF, l'oscillation créée par le ventilateur imite les forces de cisaillement décrites par Taylor. Les gaz entrants diffusent donc vers la périphérie des voies aériennes pour rejoindre les alvéoles (Roth et al., 2018).

Le ventilateur fournit une vitesse accrue aux molécules durant la VOHF, ce qui leur permet de diffuser plus rapidement dans leur solvant, ici l'air médical (Pillow, 2016). Ce phénomène est surtout opérationnel dans les voies aériennes distales, les alvéoles. Pour finir, en 1980, Fredberg concluait que la diffusion moléculaire augmentée et la dispersion de Taylor étaient responsables de la majorité du transport des gaz durant la VOHF (Fredberg, 1980).

Appareil utilisé dans le cadre des travaux : 3100A de CareFusion

L'oscillateur 3100A de CareFusion (autrefois SensorMedics) est approuvé pour les soins des prématurés et des enfants avec détresse respiratoire (figure 4). Des pistons électromagnétiques génèrent des oscillations qui sont transmises au patient par une tubulure jusqu'au tube endotrachéal. La fréquence respiratoire peut être réglée entre 3 et 15 Hz. Le 3100A permet de maintenir une pression moyenne des voies aériennes (\bar{P}_{aw}) entre 3 et 45 cmH₂O. La \bar{P}_{aw} augmente le volume pulmonaire et améliore l'oxygénation. Le temps inspiratoire est réglable entre 33 et 50 % du temps de cycle total. Pour finir, la pression dont dépend l'amplitude des oscillations — ce paramètre est aussi appelé puissance — peut aller jusqu'à 90 cmH₂O. Cette amplitude sera modifiée par l'utilisateur afin d'assurer un mouvement adéquat de la cage thoracique du patient. Une augmentation de l'amplitude se traduit par un V_T plus élevé au cours de la VOHF (Null, 2014). La vibration de la cage thoracique est un phénomène perceptible à l'œil et indique un fonctionnement adéquat de l'appareil.



Figure 4 : Ventilateur par oscillations à haute fréquence CareFusion 3100A

CHAPITRE 5 : VENTILATION LIQUIDIENNE (VL)

Brève introduction à la ventilation liquidienne

La ventilation liquidienne met à profit les propriétés physico-chimiques de certains liquides afin de permettre la ventilation alvéolaire. En 1966, Clarks et Gollan ont été les premiers à faire survivre une souris pendant plusieurs minutes dans un liquide préoxygéné (Clarks & Gollan, 1966). Depuis ce temps, la ventilation liquidienne a intégré la culture populaire, à travers différentes représentations artistiques, dont la fameuse scène du rat survivant à une immersion complète dans un perfluorocarbure dans *The Abyss (1989)* de James Cameron. La ventilation liquidienne n'a pas encore été totalement maîtrisée et fait objet de recherches actives à ce jour (Kohlhauer et al., 2020) (Sage et al., 2020) (See et al., 2021). Les prochaines sections détailleront, dans un premier temps, les caractéristiques uniques des liquides utilisés pour la VL. Ensuite, une distinction sera faite entre les deux modes de VL principaux : la ventilation liquidienne partielle (VLP) et la ventilation liquidienne totale (VLT).

Les perfluorocarbures (PFCs)

Les perfluorocarbures sont une famille de molécules variées, composés majoritairement d'atomes de carbones et de fluor. Pendant la deuxième guerre mondiale, les chimistes alliés se sont intéressés aux composés fluorés, comme le Freon 12 (CCl_2F_2) et le *Teflon*[®] (C_2F_4)_n, car ils possédaient plusieurs caractéristiques intéressantes pour l'effort de guerre (McBee, 1947). Le Freon 12 a été utilisé dans des bombes aérosols pour éliminer les moustiques et prévenir les cas de malaria à bord des bateaux (Goodhue, 1942). Le fluor est aussi utilisé pour la synthèse d'essence à forte concentration d'octane, qui aura assuré la supériorité aérienne des Américains (McBee, 1947). Durant les années 1950, l'intérêt pour les PFCs a été maintenu à cause de leurs nombreuses applications d'après-guerre dans les industries pharmaceutiques et plastiques, pour ne nommer que celles-ci.

Sur le plan chimique, les PFCs sont des hydrocarbures dans lesquels les liaisons carbone-hydrogène ont été remplacées par des liaisons carbone-fluor (Society, 1947). La liaison C-F est l'une des plus fortes en chimie organique (O'Hagan, 2008). En conséquence, les PFCs sont des molécules inertes et ne sont pas connus pour interagir avec les enzymes du corps humain (Riess, 2005). Dès 1975, différents PFCs étaient étudiés comme substituts au sang (Okamoto et al., 1975; Yokoyama et al., 1975). On leur reprochait alors leur temps de rétention par le corps, qui sera diminué avec l'utilisation de PFCs à volatilité plus importante (Spence et al., 1990). Dès lors, plusieurs PFCs ont été évalués pour leur utilisation potentielle en VL (Leach et al., 1996). Le bromure de perfluorooctyle (PFOB) (C_8BrF_{17}) a été retenu comme meilleur candidat pour la ventilation liquidienne.

Bromure de perfluorooctyle (PFOB)

Le PFOB, mieux connu sous le nom générique Perflubron, est un PFC composé de 8 atomes de carbone, 17 atomes de fluor et un atome de brome à une des extrémités (figure 5).

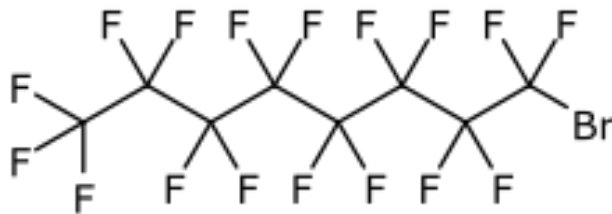


Figure 5 : Structure chimique du bromure de perfluorooctyle

Du Perflubron de grade médical est disponible sous le nom d'*Imagent*[®] (Alliance Pharmaceutical Corp., CA, États-Unis) et est déjà approuvé comme agent de contraste en ultrasonographie (Schutt et al., 2003). C'est une molécule intéressante, puisqu'elle est en mesure de solubiliser jusqu'à 20 fois plus d' O_2 que l'eau (Riess, 2005). En comparaison avec les autres PFCs de grade médical, le PFOB offre la meilleure solubilité à l' O_2 (50 % vol., 25°C) et au CO_2 (~210 % vol., 25°C) par rapport à son poids moléculaire (Riess, 2005). Il est donc le candidat idéal pour favoriser les échanges gazeux durant la ventilation liquidienne. De plus, provenant de la même chaîne de production que le Teflon, l'industrie

peut assurer une pureté du produit de plus de 99.9% et le manufacturer en quantités importantes rapidement (Riess, 2005).

Le PFOB, en plus de son impressionnante capacité à solubiliser les gaz, possède des propriétés anti-inflammatoires (Woods et al., 2000). Sa faible tension de surface, causée par les liaisons C-F, lui permettent d'imiter le surfactant pulmonaire et réduire la tension de surface alvéolaire (Hirschl et al., 1994). Il est même connu pour favoriser le développement pulmonaire (Muensterer et al., 2004). Finalement, il a une excellente capacité thermique et permet d'exploiter la grande surface de contact offerte par les poumons pour maintenir ou contrôler la température corporelle (Forman et al., 1986) (Nadeau et al., 2016; Rambaud et al., 2018) .

Ventilation liquidienne partielle (VLP)

Pour réaliser une ventilation liquidienne partielle, on administre d'abord une faible quantité de PFOB par le tube endotrachéal. La quantité de PFOB optimale pour la VLP est encore source de controverse et nécessite plus d'investigations (Wolfson & Shaffer, 2004). La VLP nécessite ensuite l'utilisation d'un ventilateur conventionnel pour livrer des V_T gazeux aux sujets. Ce volume de gaz est responsable de l'oxygénation et du retrait du CO_2 (Fujino et al., 1999). Le sujet profite alors des propriétés similaires au surfactant du PFOB et ses alvéoles sont maintenues ouvertes (Leach et al., 1995). La VLP se distingue de la VLT par le maintien d'une interface air-liquide au niveau des alvéoles, lorsque le V_T gazeux est en contact avec le PFOB (Wolfson & Shaffer, 2004). À cause de sa masse volumique importante, le PFOB comprime les vaisseaux sanguins des zones dépendantes de la gravité et le débit de sang est redistribué dans les zones non-dépendantes. Ce phénomène uniformise les rapports ventilation-perfusion (voir chapitre 8) dans l'ensemble du poumon et améliore l'oxygénation du sujet (Lowe et al., 1979). Les travaux du groupe de Thomas Shaffer ayant popularisé la VLP ont été réalisés chez différents modèles ovins avec une attention particulière pour l'agneau prématuré. Pour finir, la ventilation liquidienne partielle a été combinée à plusieurs types de ventilation mécanique, incluant la VOHF (Doctor et al., 2001).

Ventilation liquidienne totale (VLT)

Une fois les poumons remplis de perfluorocarbone jusqu'à leur capacité résiduelle fonctionnelle, on peut choisir d'effectuer une ventilation liquidienne totale au lieu de la VLP. À ce moment, un ventilateur liquidien spécialisé livrera des volumes courants de PFOB oxygéné au patient et assurera le traitement du PFOB appauvri en O₂ et riche en CO₂. Pour le moment, l'utilisation de la VLT pour des essais cliniques est ralentie par l'absence de ventilateur liquidien approuvé par les agences de santé. Par contre, la VLT est étudiée depuis des années chez plusieurs modèles animaux, autant chez les nouveau-nés prématurés, les nouveau-nés à terme et les sujets matures (Wolfson & Shaffer, 2005). Il a été montré qu'elle pourrait offrir des avantages significatifs dans le traitement de plusieurs maladies respiratoires.

Le groupe Inolivent, de l'Université de Sherbrooke, a montré que la VLT permet un lavage broncho-alvéolaire efficace pour traiter le syndrome d'aspiration méconiale chez un modèle agneau nouveau-né (Avoine et al., 2011). La VLT permet également d'induire rapidement une hypothermie thérapeutique pendant la phase de récupération à la suite d'un arrêt cardiaque. En effet, les poumons sont de très bons échangeurs thermiques et il est donc possible, par utilisation de PFOB réfrigéré, d'induire l'hypothermie chez des agneaux et des moutons juvéniles en quelques minutes (Nadeau et al., 2016; Rambaud et al., 2018). Cette application de la VLT a aussi été testée avec succès chez un mouton adulte (Nadeau et al., 2017). La VLT n'a que très peu d'effets sur la fonction cardio-vasculaire et est bien tolérée (Sage, Nadeau, et al., 2018).

Pour terminer, même si la VLT est très prometteuse, elle possède quelques limitations. La VLT n'est possible qu'avec un ventilateur liquidien dédié et du personnel formé spécifiquement pour le faire fonctionner. De plus, puisque le PFOB solubilise d'impressionnantes quantités de CO₂, la diffusion du gaz à travers ce fluide est très lente et peut contribuer à un phénomène de rétention du CO₂ au niveau alvéolaire (Riess, 2005). L'utilisation d'un tube endotrachéal en concomitance avec la VLT peut modifier les propriétés mécaniques de la trachée d'agneaux prématurés et causer une augmentation du

diamètre trachéal après quelques heures de ventilation (Penn et al., 1988). Enfin, durant la VLT, une accumulation progressive de liquide peut causer une complication appelée le perfluorothorax, similaire au pneumothorax, causé par un volume de PFOB trop important.

Transitions air-liquide

Les recherches actuelles du groupe Inolivent gravitent autour de l'utilisation de la VLT en contexte d'extrême prématurité; ceci inclut des études sur le sevrage de la VLT jusqu'au retour en ventilation aérienne spontanée afin de préparer la technologie pour d'éventuels essais cliniques (Sage et al., 2020). Notre objectif ultime serait d'évaluer le potentiel de la VLT pour prévenir l'apparition ou diminuer la sévérité de la DBP chez les enfants prématurés (See et al., 2021). Notons que la VLT semble favoriser le développement pulmonaire des lapins (Herber-Jonat et al., 2014) et, chez les primates, elle aurait un potentiel thérapeutique pour le traitement de la maladie des membranes hyalines et du déficit en surfactant (Jackson et al., 1994).

Prototype de ventilateur liquidien : Inolivent-6

Entièrement développé à l'Université de Sherbrooke, le prototype Inolivent-6 (Laboratoire Inolivent, Université de Sherbrooke) a été en fonction de 2013 à 2020 (figure 6). Il a été utilisé pour plusieurs projets de recherche visant à évaluer le potentiel de la VLT dans des modèles néonataux ainsi que pour l'hypothermie thérapeutique (Nadeau et al., 2014) (Nadeau et al., 2016) (Sage et al., 2020) (Sage, Stowe, et al., 2018). Inolivent-6 effectue une ventilation contrôlée en volume, limitée en pression et cyclée par le temps. En VLT, l'expiration nécessite l'application de pressions négatives afin de retirer le PFOB du patient. Une pression



Figure 6: Prototype de ventilateur liquidien Inolivent-6. La flèche noire indique le connecteur en Y.

négative trop importante peut engendrer un collapsus des voies respiratoire et nuire au retrait du liquide.

Le prototype livre des V_T précis de PFOB au patient à l'aide de deux pompes (figure 7). Un compartiment à l'arrière de l'appareil, le réservoir-oxygénateur, permet d'oxygéner et de réchauffer le liquide. Finalement, le déplacement du liquide dans les tubulures de l'appareil est géré par un système de quatre valves qui, en s'alternant, permettent aux pompes de faire circuler le PFOB entre le réservoir et le tube endotrachéal et inversement (figure 7). Un connecteur en Y breveté permet de relier un tube endotrachéal standard au prototype (Sage, Nadeau, et al., 2018). La figure ci-dessous schématise le circuit.

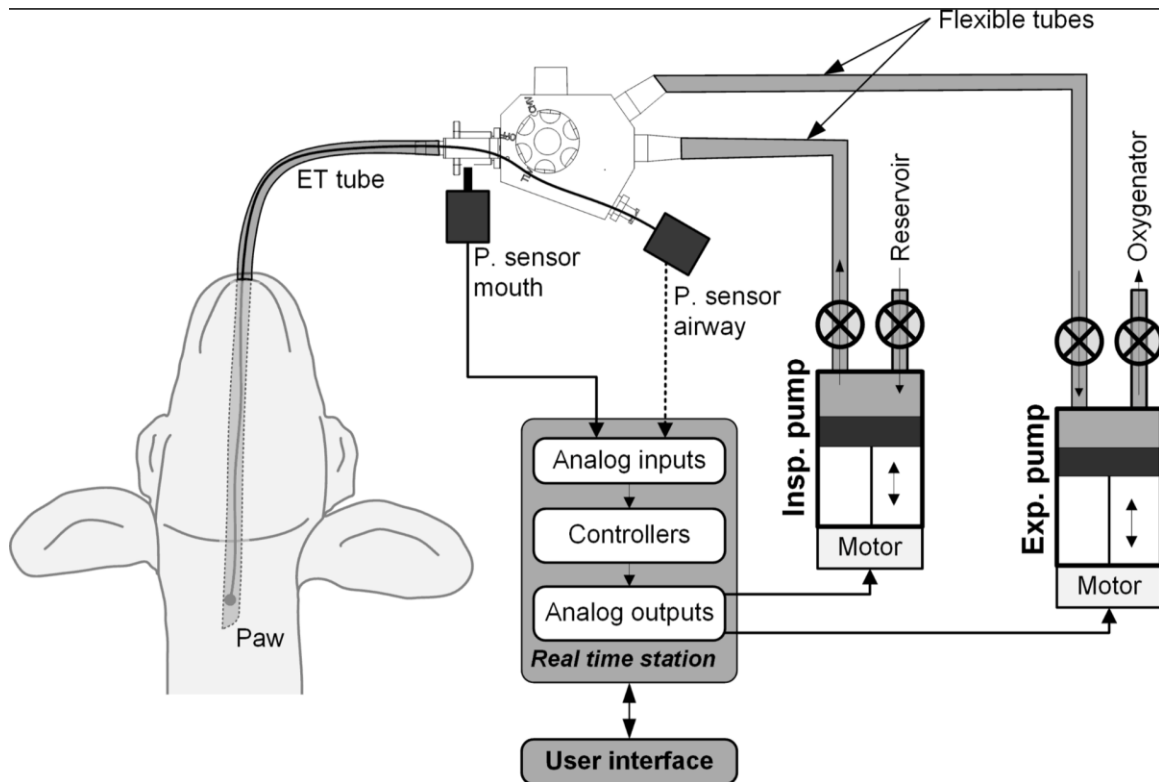


Figure 7: Schéma du circuit Inolivent-6 et du connecteur en Y. La station en temps réel reçoit les informations des capteurs de pression, de température et les commandes entrées par les usagers à l'aide de l'interface graphique. L'ordinateur envoie des commandes aux quatre valves (X encadrés) et aux moteurs des pompes pour faire circuler le PFOB entre les différents composants du circuit: l'oxygénateur, le réservoir et le patient. Tirée de Sage et al., 2018 avec permission.

Une VLT se déroule en suivant 3 grandes étapes : remplissage, ventilation et sevrage. Pour commencer, au moment du remplissage, le sujet a préalablement été intubé. Il doit être maintenu paralysé pour empêcher ses contractions musculaires d'interférer avec le ventilateur (mode assisté non développé à l'heure actuelle). Le sujet est d'abord déconnecté du ventilateur pendant 5 secondes afin de permettre aux poumons de se vider partiellement de l'air qu'ils contenaient. Les poumons du sujet sont ensuite remplis de PFOB (20-30 ml/kg) sur une durée de 20 s. Le ventilateur débute par la suite la ventilation à proprement dit, soit l'administration et le retrait d'un V_T liquidien. Les usagers en charge de la ventilation auront réglé les paramètres suivants : le V_T , le EELV, la FR, le rapport inspiration:expiration, la FgO_2 (l'équivalent de la FiO_2 en contexte de VLT, la fraction gazeuse en oxygène), la pression maximale inspiratoire, la constante de temps (τ , tau) du débit expiratoire et le temps d'accélération des débits inspiratoire et expiratoire (Sage et al., 2020). Généralement, en VLT chez le modèle ovin néonatal, le V_T livré se situe entre 13-20 ml/kg. Le EELV représente le volume liquidien restant en fin d'expiration et devra être ajusté périodiquement dans les 10 première minutes pour limiter le collapsus trachéal durant la phase expiratoire du cycle. En conséquence de la forte densité du PFOB, le ventilateur doit générer des pressions négatives importantes pour retirer le liquide. Une pression trop négative provoque un affaissement de la trachée. Ce phénomène est appelé le collapsus expiratoire. Un algorithme de gestion du collapsus a donc été intégré au prototype afin de prévenir une accumulation progressive de PFOB dans les poumons du sujet. La détection d'un collapsus déclenche une diminution du débit expiratoire de moitié. Si une pression critique est atteinte, le cycle respiratoire est interrompu complètement. Afin de retirer le V_T liquidien très dense, il est nécessaire d'avoir un long temps expiratoire et une faible fréquence respiratoire. La FR utilisée durant la VLT est donc très différente de la VG avec des valeurs situées entre 3-7 cycles/min, et un rapport inspiration:expiration de 1:3 à 1:4 (Robert et al., 2009). Cette diminution de la FR nécessite, en retour, d'augmenter le V_T afin de maintenir une V_{min} adéquate. Peu de données sont disponibles sur les effets inflammatoires de l'utilisation d'un V_T élevé durant la VLT (Jiang et al., 2017; Sage et al., 2020).

À la fin de la VLT, il est possible de débiter une phase de sevrage et effectuer une transition vers l'air. Chez les agneaux nouveau-nés, notre équipe a montré qu'il est possible de retirer le tube endotrachéal d'un sujet en moins de 2 heures suivant une VLT (See et al., 2021). Cependant, durant les premières minutes de ventilation invasive conventionnelle (c.-à-d. avec de l'air) des besoins élevés en oxygène ont été documentés. Suivant le retrait du tube endotrachéal, une détresse respiratoire transitoire et modérée est observée et un support respiratoire non-invasif facilite grandement cette étape chez le sujet immature. Le sevrage de la VLT n'a pas été étudié extensivement (Jackson et al., 1994; Kohlhauer et al., 2020; Sage et al., 2020; Stavits et al., 1998), en particulier chez la population néonatale. Nous croyons qu'il reste encore beaucoup d'optimisation à faire afin d'assurer un retour à l'air en douceur chez les sujets très malades ou immature.

CHAPITRE 6 : SEVRAGE DE LA VENTILATION MÉCANIQUE

Sevrage de la ventilation gazeuse

Le sevrage de la ventilation mécanique est décrit comme une réduction graduelle des paramètres du support ventilatoire jusqu'à ce que celui-ci soient considéré assez faible pour être retiré complètement (Sant'Anna & Keszler, 2012). Au cours du sevrage de la ventilation mécanique invasive, c'est-à-dire par l'intermédiaire d'un tube endotrachéal, le clinicien en charge du patient devra considérer l'extubation. Pour les prématurés, il sera souvent question de les extuber pour ensuite les placer sous un support ventilatoire non invasif, notamment des dispositifs permettant de maintenir une pression positive continue dans les voies aériennes. Ces machines aident à maintenir la CRF des enfants prématurés. La ventilation non invasive ne sera pas abordée plus en détails dans ce mémoire, puisqu'elle ne fait pas partie des travaux réalisés.

Bien qu'il n'existe pas de consensus général sur les critères minimaux à atteindre pour considérer une extubation sécuritaire, Sant'Anna et Keszler ont émis des

recommandations, autant pour la VG que la VOHF. Ces critères, bien qu'un bon résumé, sont appliqués différemment entre les unités de soins intensifs néonatales. Leur mise en pratique est influencée par les préférences et l'expérience des différents centres de soins.

Parmi les recommandations de Sant'Anna et Keszler, il est suggéré de favoriser une extubation précoce lorsqu'elle est sécuritaire. Afin d'accélérer le processus, il est toléré d'utiliser une stratégie d'hypercapnie permissive (Thome & Ambalavanan, 2009). De plus, il est courant chez le prématuré d'administrer de la caféine, qui accélère la vitesse de sevrage et diminue l'incidence de DBP (Schmidt et al., 2006) (Davis et al., 2010). La caféine agit au niveau du système nerveux central en renversant l'inhibition adénoenergique des neurones inspiratoires du tronc cérébral (Moschino et al., 2020). Elle augmente l'activité des chémorécepteurs périphériques, ce qui élimine les apnées et initie la respiration normale chez les nouveau-nés (Abdel-Hady, 2015). La caféine améliore aussi la contractilité des muscles respiratoires, ce qui s'avère être un atout dans le processus d'extubation des prématurés avec faiblesse musculaire (Supinski et al., 1984).

Pour finir, le sevrage de la ventilation mécanique reste à optimiser. Malgré plusieurs propositions de critères d'extubation dans la littérature, les taux d'échec d'extubation demeurent élevés chez l'extrême prématuré. Sur 510 enfants éligibles pour une étude par Olivia Palmer, 111 (37%) ont dû être intubés à nouveau (Palmer et al., 2019). Malheureusement, 78% des enfants ayant subi deux intubations ont développé une DBP.

Sevrage de la ventilation liquidienne totale

Bien que la VLT soit très prometteuse, elle ne peut être permanente. Alors que le sevrage de la ventilation gazeuse cherche à réduire le support fourni au patient pour lui permettre de prendre en charge sa propre ventilation, le retour à l'air post-VLT implique quelques étapes supplémentaires. Le petit nombre d'études publiées traitant du sevrage de la VLT témoigne de la complexité de la tâche. En effet, en plus d'assurer des échanges gazeux adéquats avec le minimum d'augmentation du travail respiratoire, le retour vers

l'air implique le retrait du PFOB et le rétablissement progressif de l'interface air-liquide normal au niveau de la membrane alvéolo-capillaire.

En 1994, Jackson et ses collaborateurs ont réussi à sevrer de la VLT deux macaques nouveau-nés peu prématurés (*Macaca nemestrina*), et ont suggéré que ces expérimentations pilotes n'occasionnent pas de séquelles à long terme (Jackson et al., 1994). Quelques années plus tard, en 1998, Stavis et ses collaborateurs ont réussi à sevrer trois agneaux nouveau-nés et à maintenir une compliance dynamique et des échanges gazeux adéquats après un retour à la respiration spontanée post-VLT (Stavis et al., 1998). En 2000, Hood et Modell ont rendu publiques des données montrant qu'un PFC — le caroxin-F — utilisé pour la VLT durant une heure permettait un retour en respiration spontanée avec une brève période d'hypoxie, la fonction pulmonaire et les gaz du sang étant normaux après 24 à 72h. De plus, les chiens étaient en bonne santé dans les années subséquentes, et aucune trace de caroxin-F résiduel n'était retrouvée chez 2 chiens étudiés 10 ans après la VLT (Hood & Modell, 2000).

Plus récemment, Kohlhauer et ses collaborateurs, en 2019, ont étudié le retour à la respiration spontanée chez des porcelets et des macaques. Chez 20 porcelets nouveau-nés, après 30 min de VLT utilisant des volumes pulmonaires de PFOB inférieurs à la CRF, ils ont montré qu'un retour à la respiration spontanée était possible après 5 heures de ventilation mécanique gazeuse. Leurs deux macaques, âgés de 13 ans, ont été sevrés de 20 minutes de VLT avec 6 heures de ventilation mécanique, et ce, sans effet délétère (Kohlhauer et al., 2020).

Les études ci-dessus sont très pertinentes au sevrage de la VLT, mais n'offrent pas de solution standardisée pour le retour à l'air. De plus, après de nombreuses expérimentations, nous avons constaté des signes de détresse respiratoire et une augmentation des besoins en oxygène transitoires chez les sujets après la VLT. Notre équipe a donc proposé récemment un protocole de sevrage de la VLT qui vise un retour progressif mais rapide à la respiration spontanée (Sage et al., 2020), grâce à l'utilisation d'un support respiratoire non-invasif. Suivant ce protocole (figure 8), après une VLT de 1 h, les agneaux nouveau-nés sont

d'abord placés sous VG jusqu'à l'atteinte de critères d'extubation sécuritaires. Lorsque la PaO₂ est supérieure à 60 mmHg et la PaCO₂ inférieure à 55 mmHg, les agneaux sont extubés et reçoivent un support respiratoire nasal par neuro-asservissement de la ventilation assistée (NAVA) puis CPAP jusqu'à ce qu'ils atteignent les critères de retrait total du support respiratoire. Afin d'être considérés pour un retrait complet, les agneaux doivent maintenir une saturation transcutanée en O₂ de plus de 90 % en recevant une FiO₂ inférieure ou égale à 30 %. Un agneau dont l'état se détériore durant le sevrage peut être replacé sous support invasif. Ce protocole standardisé a permis une extubation en moins de deux heures et retrait du support non invasif en moins de 4 heures. Il est supposé que du PFOB résiduel en quantité significative altère les rapports V/Q normaux (voir chapitre 8) à l'intérieur du poumon sevré de la VLT et cause des besoins accrus en oxygène (See et al., 2021). Ce volume de liquide résiduel induit peut-être aussi une résistance plus élevée à l'écoulement dans les voies aériennes que l'air, ce qui expliquerait le travail respiratoire augmenté des agneaux. En conclusion, les travaux antérieurs de notre équipe ouvrent la voie à un protocole de sevrage rapide mais mieux toléré avec des agneaux qui prennent en charge leur ventilation de manière progressive. Il est maintenant important d'optimiser les modalités du retour à l'air après VLT et de mieux comprendre l'étiologie des besoins transitoires en oxygène constatés à ce moment.

La gestion du volume résiduel de PFOB en post-VLT reste donc un défi significatif. L'équipe de Thomas Shaffer s'est intéressée à l'élimination du PFOB présent dans les voies aériennes pendant plusieurs années. Les travaux effectués portaient surtout sur le maintien d'un volume adéquat de PFOB durant la VLP, mais peuvent aussi être appliqués au sevrage de la VLT. On s'attend à ce que la distribution du PFOB soit beaucoup plus homogène dans le poumon en post-VLT que pendant une VLP, mais plusieurs concepts étudiés par l'équipe de Shaffer méritent d'être mentionnés ici. D'abord, l'évaporation du PFOB ne suit pas une tendance linéaire. Le taux d'élimination du PFOB diminue en fonction du volume pulmonaire liquidien résiduel (Shaffer et al., 1997). Les pertes cumulatives en PFOB durant la VLP sont proportionnelles à la V_{min} fournie aux patients. Une ventilation plus importante mène donc à une élimination plus rapide du PFOB. En terme de vitesse, l'équipe de Shaffer montre que 60 % de la dose initiale de PFOB est évaporée après 4 h de

VG et que cette vitesse varie proportionnellement à la quantité de liquide résiduel (Jeng et al., 2001). L'évaporation du PFOB provoque un dérecrutement progressif des alvéoles, avec diminution de l'oxygénation et de la compliance pulmonaire chez des lapins avec syndrome de détresse respiratoire aiguë. Lorsque le PFOB est éliminé du poumon, les zones non-dépendantes de la gravité ont tendance à se libérer en premier (Miller et al., 2001). Finalement, en simulant un déficit en surfactant par lavage pulmonaire chez des lapins nouveau-nés, l'équipe de Shaffer montre que l'évaporation du PFOB durant la VLP n'affecte pas l'oxygénation si la quantité de liquide est supérieure à la moitié de la CRF (Jeng et al., 2006). Cela dit, l'étude de l'élimination du PFOB lors du sevrage de la VLT demeure très pertinente. La situation pourrait en effet différer des études réalisées sous VLP, à cause de la quantité initiale de liquide résiduel en début de sevrage et forcer à repenser les stratégies optimales de retour à l'air.

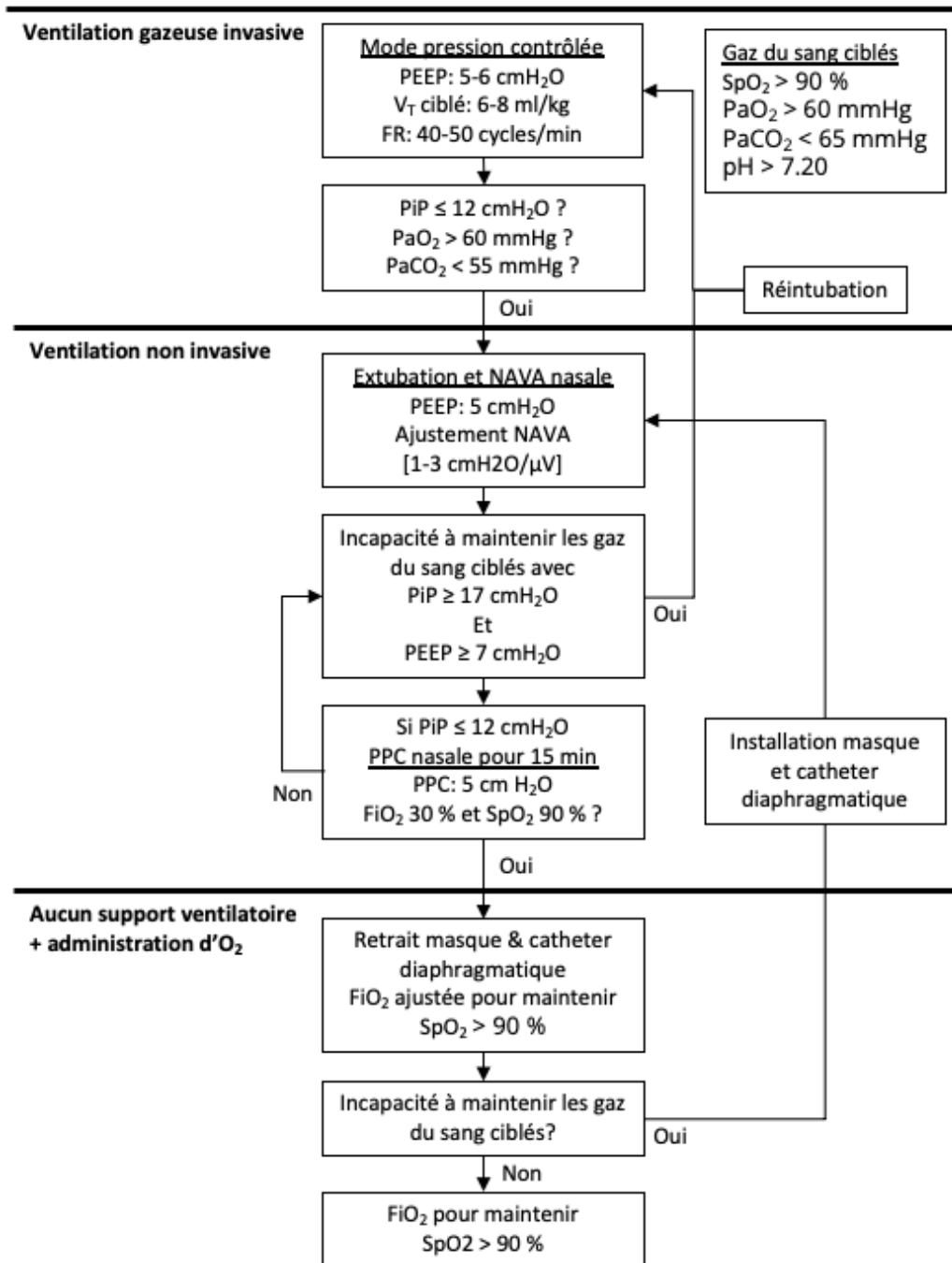


Figure 8 : Protocole standardisé de sevrage après la ventilation liquidienne totale. SpO₂ : Saturation transcutanée de l'hémoglobine en oxygène, PaO₂ : Pression partielle artérielle d'oxygène, PaCO₂ : Pression partielle artérielle en CO₂, PEEP : Pression positive de fin d'expiration, V_T : Volume courant, FR : Fréquence respiratoire, PiP : Pression inspiratoire de pointe, FiO₂ : Fraction inspirée en oxygène, PPC : Pression positive continue. Reproduction à partir de Sage et al., 2020, avec permission.

CHAPITRE 7 : LE MODÈLE OVIN NOUVEAU-NÉ

La majorité des expérimentations animales en recherche fondamentale est présentement effectuée chez des modèles de rongeurs. Cependant, il est de mise de mettre sur pied des modèles possédant les capacités de mimer la situation humaine. L'agneau est un candidat idéal pour les études de physiologie cardiorespiratoire périnatale. Il a beaucoup contribué au raffinement des techniques de chirurgie fœtale *in utero* ainsi qu'à la compréhension de différentes fonctions physiologiques, en particulier cardiorespiratoires (Samson et al., 2018) (Praud et al., 2017). Il existe beaucoup de documentation justifiant l'utilisation du mouton comme modèle animal pour étudier la physiologie et physiopathologie des maladies respiratoires (De Las Heras Guillamón & Borderías Clau, 2010) (Reoma et al., 2009) (Scheerlinck et al., 2008). Les agneaux ont un développement pulmonaire semblable à celui des humains à la naissance (Schittny, 2017) (Tableau 1). Les agneaux nouveau-nés ont un poids similaire à celui des humains en plus de partager certaines caractéristiques morphologiques, notamment au niveau de l'œsophage et de l'estomac (Cantin et al., 2016). Ces avantages permettent de tracer des parallèles concrets entre ce qui est observé chez les agneaux et les nouveau-nés humains (Samson et al., 2018).

Les modèles ovins ont aussi la possibilité de constituer des modèles de prématurés humains. Notre équipe a développé un modèle ovin de prise en charge du prématuré sur plusieurs semaines, avec un taux de survie d'environ 75 %, qui représente un prématuré humain né à la 34^{ème} semaine d'âge gestationnel (Samson et al., 2018). D'autres travaux sur les agneaux prématurés de 127 jours (grossesse normale 147 jours) ont montré que l'inflation continue des poumons pendant la première minute de vie contribuait à stabiliser l'oxygénation cérébrale (Sobotka et al., 2011). Ces travaux chez l'agneau ont inspiré des essais cliniques chez l'humain (Foglia et al., 2015; O'Donnell et al., 2015).

Un autre avantage important du modèle ovin est la possibilité d'induire des pathologies de manière chirurgicale. Ainsi, il est possible d'induire une hernie diaphragmatique *in utero* chez des agneaux fœtaux durant la phase pseudoglandulaire de leur développement pulmonaire (van Loenhout et al., 2009). Le mouton contribue donc au perfectionnement

des techniques chirurgicales *in utero* et offre un savoir important sur l'hypoplasie pulmonaire (Davey et al., 1999; Polglase et al., 2006). Le modèle ovin est aussi très utilisé pour le syndrome d'aspiration méconiale. Cette pathologie se développe suivant l'inhalation du méconium (selles présentes dans le tube digestif du fœtus) avant ou durant la naissance. Elle provoque, entre autres, des dommages pulmonaires, une obstruction des voies aériennes et contribue à la persistance de la circulation fœtale avec hypertension artérielle pulmonaire parfois très sévère chez le nouveau-né (Samson et al., 2018). Grâce à des études sur des ovins nouveau-nés, la VLT pourrait un jour être envisagée pour le traitement du syndrome d'aspiration méconiale sévère (Avoine et al., 2011; Foust et al., 1996; Gastiasoro-Cuesta et al., 2001). L'agneau est couramment utilisé dans les études sur le VILI et la DBP (Brew et al., 2011) (O'Reilly et al., 2009) (Albertine, 2015). Pour finir, des groupes s'intéressent actuellement au développement de placenta artificiel pour permettre le développement *ex utero* des nouveau-nés non encore capables d'échanges gazeux efficaces. Ceux-ci utilisent l'agneau extrêmement prématuré afin de mesurer les différents effets physiologiques et neurologiques de ces technologies (Partridge et al., 2017).

En conclusion, le modèle ovin est très polyvalent et a fait ses preuves. Son utilisation pour les études de physiologie cardiorespiratoire en période périnatale est importante afin de pouvoir effectuer une translation des connaissances vers les études cliniques humaines. L'agneau se positionne comme allié précieux des groupes de recherches intéressés par les pathologies du système respiratoire en période périnatale.

CHAPITRE 8 : INDEX D'OXYGÉNATION (IO)

L'index d'oxygénation est un outil clinique permettant d'évaluer la sévérité des besoins en oxygène d'un patient. Contrairement au rapport PaO_2/FiO_2 , l'IO inclut la pression moyenne dans les voies aériennes, qui est connue pour jouer un rôle important dans l'oxygénation (Thomas et al., 2010). L'index d'oxygénation est mesuré selon l'équation suivante :

$$IO = \frac{FiO_2 (\%) \times Pression\ moyenne\ des\ voies\ aériennes\ (mmHg)}{Pression\ partielle\ en\ oxygène\ du\ sang\ artériel\ (mmHg)}$$

En s'attardant sur la formule ci-haute, il est possible de conclure qu'une valeur plus faible d'IO est synonyme d'une meilleure oxygénation. En effet, un contenu artériel en oxygène élevé, au dénominateur, aura comme conséquence de réduire la valeur d'index. Lorsque l'oxygénation d'un patient s'améliorera, celui-ci sera capable d'atteindre des valeurs de PaO_2 plus élevées à une FiO_2 plus faible. Thomas et collaborateurs, en 2010, publiaient qu'un IO supérieur à 5,3 était un critère de lésion pulmonaire aiguë, alors qu'un IO supérieur à 8,3 indiquait un syndrome de détresse respiratoire aiguë (Thomas et al., 2010).

Chez les prématurés, l'utilisation de l'IO renseigne l'équipe médicale sur les soins à offrir. Avec un IO supérieur à 40, il sera souvent proposé d'opter vers une oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO), puisque l'insuffisance respiratoire est trop importante (Durand et al., 1990). Une augmentation de l'IO est aussi associée à une mortalité et une durée d'hospitalisation plus élevées pour les nouveau-nés atteints d'une hernie diaphragmatique (Bruns et al., 2018). Cette mesure permet une évaluation objective et adéquate de la sévérité de l'insuffisance respiratoire hypoxique néonatale. Finalement, l'index d'oxygénation est pertinent puisqu'il est simple d'utilisation (Kumar et al., 2004).

Plusieurs phénomènes peuvent influencer la valeur d'IO, notamment les anomalies ventilation-perfusion (V/Q). La perfusion et la ventilation des poumons sont hétérogènes.

Plusieurs facteurs interfèrent avec leurs rapports V/Q: la gravité, la forme du poumon et la ventilation régionale sont quelques-uns des nombreux facteurs qui causent l'hétérogénéité des poumons (Petersson & Glenny, 2014). Au cours des pathologies pulmonaires, les mécanismes à l'origine de l'augmentation des anomalies V/Q sont répartis en deux catégories principales : les shunts intrapulmonaires et les effets shunt. Les shunts intrapulmonaires, caractérisés par des zones pulmonaires recevant une perfusion mais pas ou peu de ventilation, sont responsables d'une hypoxémie qui ne se corrige pas malgré l'augmentation de la fraction inspirée en oxygène. Les effets shunt sont caractérisés par un rapport $V/Q < 1$, indiquant une absence de ventilation adéquate dans les régions affectées. Le sang qui passe alors dans les capillaires avoisinants n'est pas oxygéné à son plein potentiel. Lorsqu'il retourne au cœur gauche, ce sang peu oxygéné diminue la quantité d'oxygène disponible dans la circulation artérielle systémique. Ce phénomène est le principal responsable de l'hypoxémie observée dans le syndrome de détresse respiratoire aigu du nouveau-né ou de l'adulte (Rodriguez-Roisin & Roca, 2005).

Anomalies ventilation/perfusion et ventilation liquidienne

En ventilation liquidienne, il est probable que les rapports V/Q sont plus homogènes, ce qui s'accompagne d'une diminution de l'IO (Leach et al., 1996). Durant la ventilation liquidienne partielle, la présence de PFOB améliore les échanges gazeux des agneaux prématurés avec un syndrome de détresse respiratoire (Leach et al., 1993). Cependant, lors du sevrage de la ventilation liquidienne, des récents travaux de notre équipe documentent que les agneaux sains, lors du retour à l'air post-VLT, ont des besoins en oxygène augmentés (Sage et al., 2020; See et al., 2021). Ceci laisse supposer que le PFOB résiduel, présent en trop grande quantité, provoque des anomalies de ventilation-perfusion de type effet shunt. Les mesures d'IO sont donc un atout précieux afin d'évaluer l'efficacité d'oxygénation du patient en lien avec la ventilation reçue lors du sevrage de la VLT.

CHAPITRE 9 : COURBE PRESSION-VOLUME ET COMPLIANCE DU SYSTÈME RESPIRATOIRE

La courbe pression- volume

La courbe pression-volume est un outil intéressant pour caractériser l'état des poumons lors de diverses maladies. La figure 9 montre la relation pression-volume d'un poumon de chat rempli avec de l'air ou avec du sérum physiologique. La relation pression-volume est influencée par les tensions de surface alvéolaire et bronchique. Ces forces expliquent partiellement les différences observées entre les courbes P-V inspiratoire et expiratoire du poumon rempli d'air, un phénomène qui s'appelle l'hystérésis (figure 9). D'autres mécanismes divers sont impliqués dans l'hystérésis, incluant les vitesses d'adsorption des molécules au niveau alvéolaire et la cinétique de recrutement-dérecrutement, mais ils ne seront pas abordés dans ce mémoire (Escolar & Escolar, 2004). L'hystérésis peut être quantifiée par morphométrie (Escolar & Escolar, 2004) ou encore en mesurant l'aire entre les courbes pression-volume inspiratoires et expiratoires (West, 2012). Lorsque les tensions de surface sont amoindries, par exemple en remplissant les poumons avec une certaine quantité de sérum physiologique (ou de PFOB) qui diminue ou annule l'interface air-liquide, l'hystérésis tend à diminuer ou même disparaître (Bachofen & Hildebrandt, 1971) (figure 9). La courbe pression-volume est donc un atout pour l'étude du sevrage de la VLT, puisqu'elle permet de visualiser les effets du PFOB résiduel sur la compliance du système respiratoire; plus la quantité de PFOB résiduel est grande, moindre sera l'hystérésis.

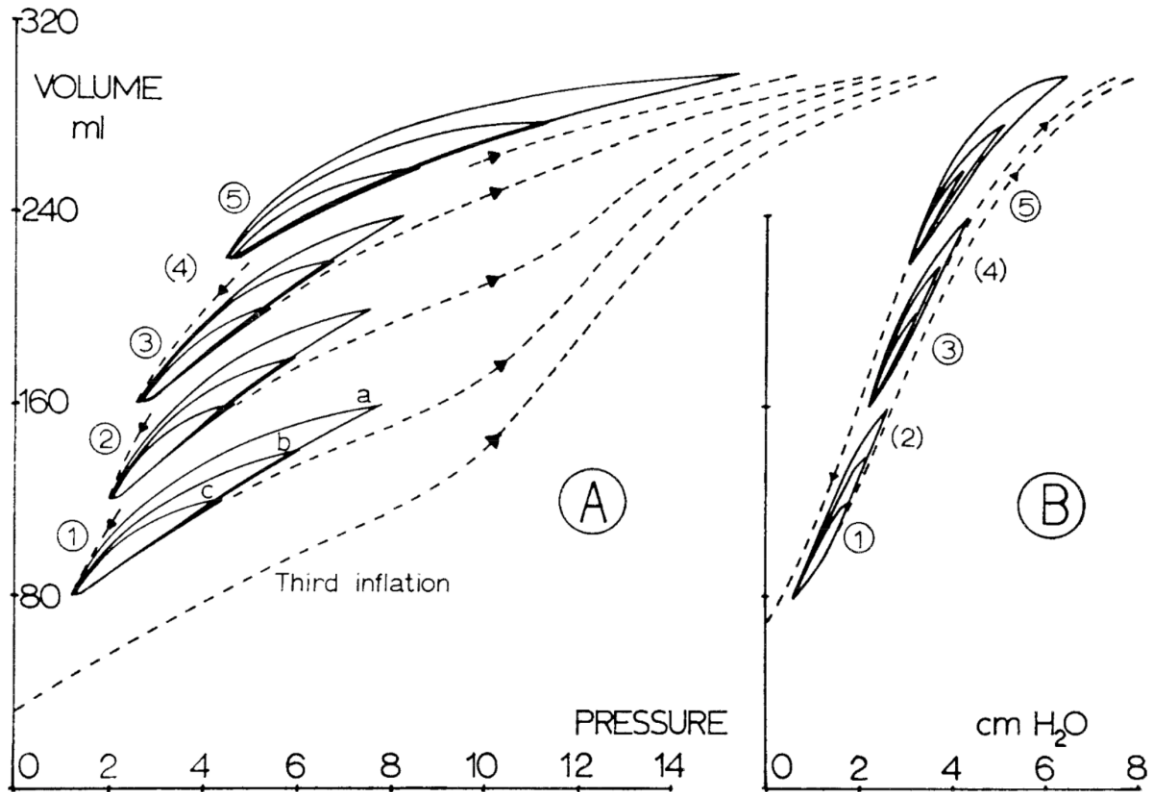


Figure 9 : Courbes pression-volume d'un poumon de chat rempli d'air ou de sérum physiologique illustrant l'hystérésis. A : Poumons remplis d'air, B : Poumons avec sérum physiologique. L'aire des courbes pression-volume des poumons remplis de sérum est diminuée, représentant une inhibition de l'hystérésis par les propriétés physico-chimiques du liquide. Tirée des travaux de Bachofen et Hildebrandt, 1971, avec permission écrite de l'éditeur.

La compliance du système respiratoire

Les poumons et la cage thoracique sont des structures élastiques. Leur capacité à se laisser distendre est nommée la compliance. En termes simples, la compliance est la variation de volume par changement d'unité de pression dans un système, ou $\Delta V/\Delta P$ (Desai & Moustarah, 2021). La mesure de la compliance du système respiratoire (C_{rs}) s'effectue entre l'ouverture des voies aériennes et l'atmosphère environnant le sujet (Edwards & Annamaraju, 2021). Elle peut être mesurée de deux façons distinctes : statique et dynamique.

La compliance statique du système respiratoire ($C_{rs,st}$) représente la variation de volume pulmonaire pour une variation de pression en l'absence de débit aérien. Il existe plusieurs méthodes pour mesurer ce paramètre. La méthode par « occlusion multiple », que nous avons utilisée dans le cadre de ces travaux, consiste à soumettre les poumons à des incréments égaux de pression jusqu'à 30 cmH₂O. Après chaque incrément, le volume pulmonaire est mesuré sur le ventilateur lors d'une pause de quelques secondes. L'ensemble de ces mesures dure généralement entre 45-120 s et permet l'établissement d'une courbe pression-volume (Harris, 2005). La $C_{rs,st}$ est ensuite la moyenne des pentes de la courbe pression-volume obtenues aux plateaux de pression choisis. Dans le cadre de mes travaux, les plateaux de pression à 10, 15, 20 et 25 cmH₂O ont été moyennés pour obtenir la $C_{rs,st}$, puisqu'ils sont inclus entre les deux points d'inflexion de la courbe pression-volume. Enfin, il est possible d'indexer cette mesure au poids corporel du sujet afin de corriger partiellement pour des différences de taille des poumons.

La compliance dynamique du système respiratoire ($C_{rs,dyn}$) est mesurée continuellement en présence de ventilation en divisant le volume courant par la variation de pression correspondante, entre la PEEP et la PIP. Elle est influencée par la fréquence respiratoire, en raison de l'hétérogénéité des constantes de temps des différentes unités pulmonaires (Konstantinos Katsoulis et al., 2016). Durant une ventilation à fréquence respiratoire élevée, le débit d'air se distribue préférentiellement aux unités pulmonaires avec de faibles constantes de temps. La $C_{rs,dyn}$ peut être mesurée automatiquement par certains ventilateurs, dont le Servo-i présenté au chapitre 3.

CHAPITRE 10 : IMAGERIE MÉDICALE DES POUMONS

Tomographie d'impédance électrique (TIE)

La tomographie d'impédance électrique est une technique d'imagerie émergente. Elle utilise des courants électriques afin de reconstruire des images en deux dimensions. Lorsqu'utilisée pour l'imagerie thoracique, la TIE apporte des informations dynamiques dans les études de physiologie respiratoire; elle est particulièrement utile aux soins intensifs lors de ventilation mécanique puisqu'elle permet de reconstruire des images du thorax en temps réel (Frerichs et al., 2017). La TIE utilise des électrodes, individuelles ou sous forme de ceinture, qui communiquent entre elles en émettant un courant électrique alternatif. Elle permet ainsi de mesurer la résistance (l'impédance) au passage de ce courant occasionnée par les structures intrathoraciques (figure 10). Le PFOB et l'air offrent tous deux une impédance à toutes fins pratiques infinie aux courant électrique; ils ne conduisent pas l'électricité. Ce faisant, il est possible d'évaluer la présence de PFOB ou d'air dans des régions pulmonaires d'intérêt, où une augmentation de l'impédance durant la ventilation sera synonyme d'augmentation de volume (Adler et al., 1997). La possibilité de convertir les signaux d'impédance en variations de volume permet d'évaluer les variations du volume pulmonaire total (volume de fin d'expiration et de fin d'inspiration) et la distribution régionale des V_T lors du sevrage de la VLT (See et al., 2021). Les recherches qui impliquent la TIE chez les nouveau-nés, qu'ils soient sains ou atteints de détresse respiratoire néonatale, sont très prometteuses et valorisent l'introduction de cette technique dans l'arsenal clinique (Armstrong et al., 2011) (van der Burg, Miedema, de Jongh, & van Kaam, 2014) (van der Burg, Miedema, de Jongh, Frerichs, et al., 2014) (Frerichs et al., 2003).

La TIE possède des avantages très intéressants pour les études respiratoires chez des patients nouveau-nés. C'est une technique non invasive, simple d'utilisation qui ne soumet le patient à aucune radiation (Frerichs et al., 2017). La TIE possède une excellente résolution temporelle, mais est limitée dans sa résolution spatiale (See et al., 2021).

Cependant, elle comporte un désavantage majeur pour des études en ventilation liquidienne : elle ne peut pas distinguer l'air du PFOB. Afin de bien caractériser la distribution des volumes liquidiens et gazeux en sortie de VLT, il est important de combiner la TIE à des techniques discriminantes, par exemple, la fluoroscopie ou le CT scan.

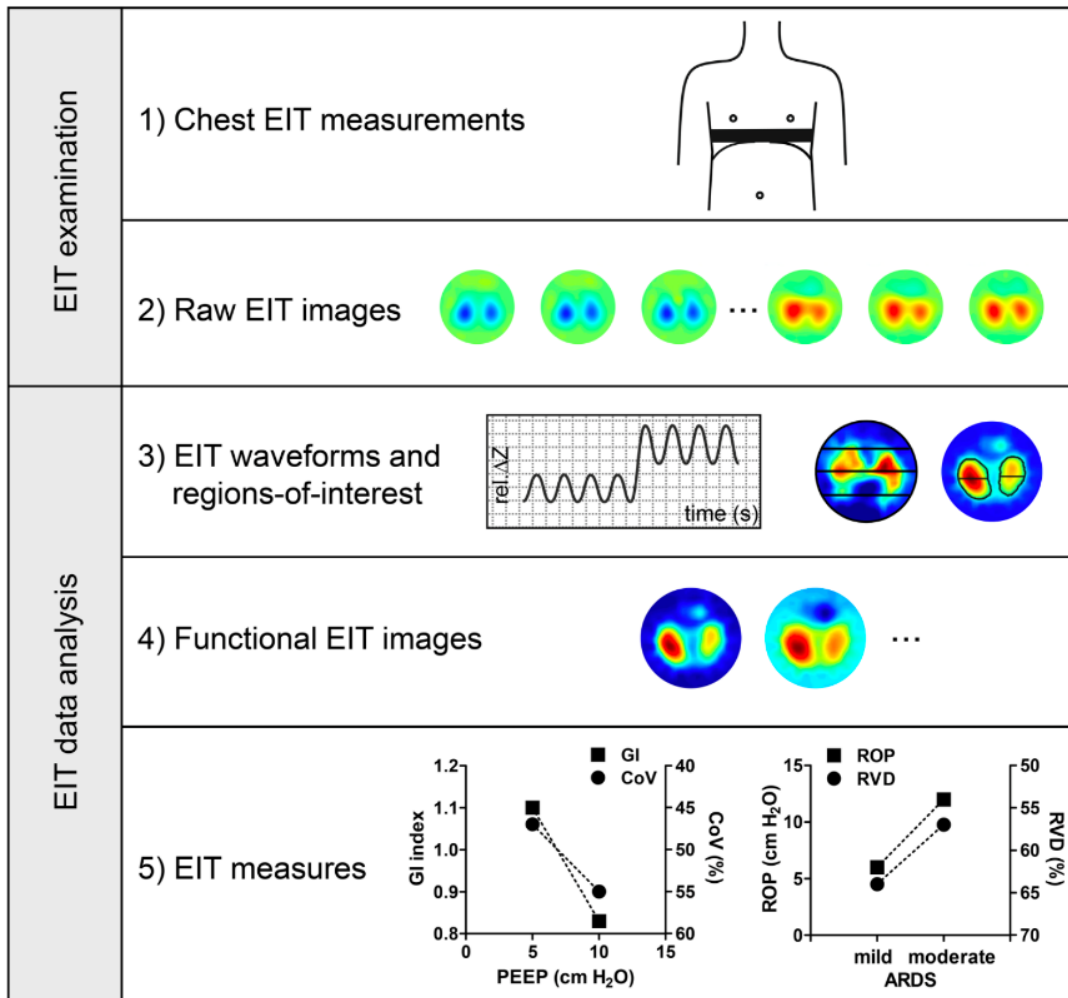


Figure 10: Représentation schématique des mesures de tomographie d'impédance électrique (TIE) et d'exemples de représentations graphiques potentielles. 1) Ceinture de TIE placée autour du thorax du patient. 2) Images brutes obtenues plusieurs fois par seconde montrant la variation d'impédance (= variation de couleur) des 2 poumons au cours des cycles ventilatoires. 3) Courbes correspondantes de variation d'impédance durant plusieurs cycles ventilatoires, avec changement du niveau de PEEP au milieu de l'enregistrement; ces courbes sont obtenues pour différentes régions d'intérêt fixées par l'expérimentateur (ici une région dorsale et une région ventrale pour chacun des 2 poumons). 4) Images fonctionnelles de TIE, permettant de visualiser différents aspects de la fonction pulmonaire régionale, telle la compliance régionale du système respiratoire. 5) Analyses quantitatives générées à partir des images fonctionnelles, permettant d'estimer, par exemple, le volume courant régional ou l'index d'inhomogénéité de la ventilation. Gi : Index global d'inhomogénéité, CoV : Centre de ventilation, permettant d'évaluer la distribution de la ventilation entre la région dorsale et ventrale; ROP : Pression d'ouverture régionale, RVD : Délai ventilatoire régional, PEEP : Pression positive de fin d'expiration, ARDS : Syndrome de détresse respiratoire aigu. Figure tirée de Frerichs et al., 2017. Image originale distribuée selon la licence internationale Attribution 4.0 de Creative Commons (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Fluoroscopie

La fluoroscopie est une technique d'imagerie qui produit des images dynamiques en temps réel à l'aide de rayons X. Lorsque les rayons X passent au travers d'un objet, ces derniers émettent une ombre enregistrée par les détecteurs électriques du fluoroscope. Ces détecteurs convertissent alors les ombres en courant électrique et les envoient à un ordinateur qui reconstruit des images visibles à l'œil humain (figure 11). Tous les tissus corporels n'interagissent pas de la même façon avec les rayons X. Le tissu osseux est dit radiopaque, il ne

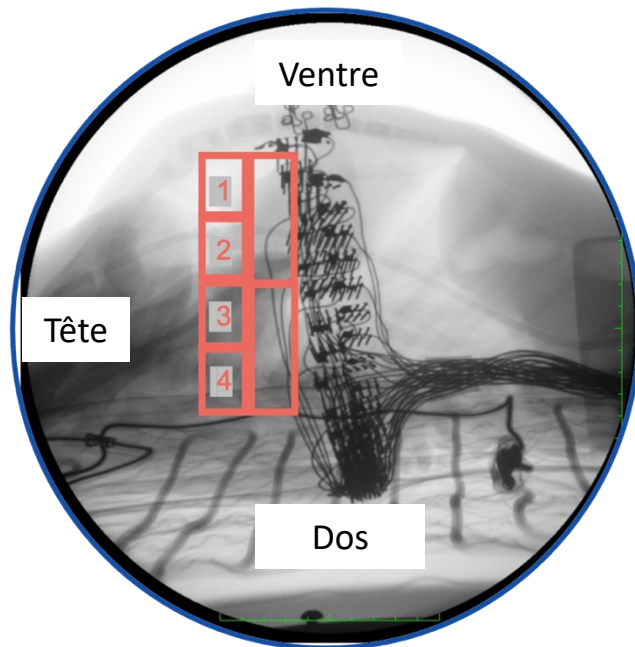


Figure 11 : Image de fluoroscopie latérale d'agneau avant la ventilation liquidienne totale. Les régions d'intérêt sont identifiées 1-4, les zones 1-2 forment la région antérieure, 3-4 forment la région postérieure. La tête, le ventre et les dos sont indiqués.

et sera donc visible uniquement sous forme d'ombre. À l'inverse, les poumons remplis d'air ne constituent pas un obstacle aux rayons X et ils n'émettront que très peu d'ombre en conséquence de leur radiotransparence. Il est donc possible de différencier les tissus sur les images reconstruites par l'ordinateur du fluoroscope. De plus, afin de mieux distinguer les différentes structures anatomiques, il est aussi possible d'utiliser des agents de contraste, tels l'iode ou le baryum. En VLT, le PFOB agit comme un agent de contraste, l'atome de brome est radiopaque et permet de mettre en évidence les zones contenant le perfluorocarbone (Mattrey, 1989).

La fluoroscopie n'est pas seulement un outil visuel qualitatif. Il est possible d'utiliser des logiciels de traitement d'image, tel Fiji du NIH (Schindelin et al., 2012) pour extraire des valeurs numériques. Les régions d'intérêt des études fluoroscopiques sont donc délimitées

(figure 11) et il est possible de mesurer l'intensité des pixels contenus dans une région. Le logiciel calcule alors la valeur de gris moyenne (*Mean Gray Value*) selon l'équation suivante :

$$\text{Valeur de gris moyenne} = \frac{\text{Somme de l'intensité des pixels dans la région d'intérêt}}{\text{Nombre de pixels contenus dans la région d'intérêt}}$$

Bien qu'elle soit simple d'utilisation, la fluoroscopie a des limites pertinentes à évoquer. Premièrement, elle ne permet d'obtenir que des images en deux dimensions. Ensuite, la mesure des valeurs moyennes de gris est influencée par la qualité des images. Afin de pouvoir comparer les valeurs entre elles, il donc est important de fixer les paramètres utilisés par le fluoroscope entre différentes expérimentations (Axelsson, 2007).

CHAPITRE 11 : OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

Objectif principal

L'objectif général de mes travaux de maîtrise a été d'évaluer si l'oxygénation est différente chez des agneaux nouveau-nés à terme sevrés de la VLT par VG ou VOHF.

Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires ont visé la comparaison des distributions globales et régionales d'air et la persistance du PFOB résiduel dans les poumons durant 2 h de sevrage. Les différences de compliance du système respiratoire ont aussi été étudiées.

Hypothèse générale

La VOHF offre une oxygénation supérieure à la VG durant le sevrage de la VLT.

Hypothèses spécifiques

La VOHF permet de maintenir un meilleur index d'oxygénation durant le sevrage de la VLT. Elle permet d'évaporer plus de PFOB que la VG.

CHAPITRE 12 : RÉSULTATS OBTENUS

Avant-propos de l'article

Titre: Conventional vs High-Frequency Ventilation for the Weaning from Total Liquid Ventilation in Lambs

Auteurs : Christophe Morin, Symon Stowe, Charles Alain, Wendy See, Michaël Sage, Charlène Nadeau, Nathalie Samson, Andy Adler, Philippe Micheau, Jean-Paul Praud et Étienne Fortin-Pellerin

Statut de l'article : Soumis à *Respiratory Physiology & Neurobiology* le 15 septembre 2021

Contribution des auteurs :

Devis de l'étude : Morin, Praud, Fortin-Pellerin et Samson.

Méthodologie : Morin, Praud et Fortin-Pellerin.

Expérimentations : Morin, See, Sage, Alain, Nadeau et Fortin-Pellerin.

Analyses : Morin, Stowe et Fortin-Pellerin.

Interprétation des résultats : Morin, Fortin-Pellerin et Praud

Rédaction du manuscrit : Morin, Fortin-Pellerin et Praud

Révision du manuscrit : Morin, Fortin-Pellerin, Praud, Adler et Micheau

Contribution de l'étudiant au manuscrit : 85 %

Résumé de l'article

Mise en contexte : Le sevrage systématique des sujets néonataux en sortie de ventilation liquidienne totale (VLT) est une des étapes nécessaires à maîtriser avant de pouvoir envisager des essais cliniques. L'objectif de cette étude est de comparer deux modalités de ventilation: ventilation gazeuse conventionnelle (VG) et ventilation par oscillations à haute fréquence (VOHF) pour le sevrage de la VLT.

Méthode : Seize (16) agneaux ont été anesthésiés et intubés. Après des mesures de ligne de base en début de protocole, ils ont été ventilés par VLT pendant 1 h en utilisant du Perflubron (PFOB), puis assignés aléatoirement à un type de ventilation, soit VG ou VOHF, pour un sevrage de 2 h, en maintenant la pression moyenne des voies aériennes à 10 cmH₂O. Les besoins en oxygène, la tomographie d'impédance électrique, la vidéofluoroscopie et la compliance du système ont été enregistrés à différents temps de l'expérimentation.

Résultats : Les agneaux sous VG ont nécessité moins d'oxygène à 20 minutes après la VLT (40 [25, 45] et 83 [63, 98] %, $p = 0.001$ sous VG et VOHF, respectivement), même si la différence dans l'index d'oxygénation n'a pas atteint le seuil de significativité ($p = 0.08$). Suivant le sevrage de la VLT, la distribution du volume courant est augmentée dans les régions non-dépendantes de la gravité pour le groupe VG lorsque celle-ci est comparée aux mesures de début d'expérimentation ($p = 0.046$). De plus, du PFOB résiduel a été observé dans les régions les plus dépendantes après 2 h de sevrage. Aucun air n'a pu être détecté par fluoroscopie dans cette région à la fin de l'expiration pour le groupe VG.

Conclusion : La VG offre un avantage transitoire sur la VOHF en ce qui concerne l'oxygénation durant le sevrage de la VLT. Cependant, la distribution du PFOB résiduel dans les poumons devra être optimisée avant d'envisager des essais cliniques. Aucune autre différence entre les groupes VG et VOHF n'a pu être montrée dans le cadre de cette étude.

Conventional vs High-Frequency Ventilation for Weaning from Total Liquid Ventilation in Lambs

Christophe Morin,¹ Symon Stowe,² Charles Alain,¹ Wendy See,¹ Michaël Sage,¹ Charlène Nadeau,³ Nathalie Samson,³ Andy Adler,² Philippe Micheau,⁴ Jean-Paul Praud,^{1,3} and Étienne Fortin-Pellerin^{1,3}

¹ Department of Pharmacology-Physiology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada

² Department of Computer Engineering, Carleton University, Ottawa, ON, Canada

³ Department of Pediatrics, Faculty of Medicine and Health Sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada

⁴ Department of Mechanical Engineering, Faculty of Engineering, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada

Short title: Weaning from total liquid ventilation

Keywords: Total liquid ventilation, neonate, lamb, high-frequency oscillatory ventilation, electrical impedance tomography.

Corresponding author:

Etienne Fortin-Pellerin, MD, MSc

Department of Pediatrics

CHUS-Fleurimont

3001, 12e Avenue Nord

Sherbrooke, QC Canada J1H 5N4

Email: Etienne.fortin-pellerin@usherbrooke.ca

ABSTRACT

Objective: To compare conventional gas ventilation (GV) and high-frequency oscillatory ventilation (HFOV) for weaning from total liquid ventilation (TLV).

Methods: Sixteen lambs were anesthetized. After 1 h of TLV with perflubron (PFOB), they were assigned to either GV or HFOV for 2 h. Oxygen requirements, electrical impedance tomography and videofluoroscopic sequences, and respiratory system compliance were recorded.

Results: The lambs under GV needed less oxygen at 20 min following TLV (40 [25, 45] and 83 [63, 98]%, $p = 0.001$ under GV and HFOV, respectively). During weaning, tidal volume distribution was increased in the nondependent regions in the GV group compared to baseline ($p = 0.046$). Furthermore, residual PFOB was observed in the most dependent region. No air was detected by fluoroscopy in that region at the end of expiration in the GV group.

Conclusion: GV offers a transient advantage over HFOV with regards to oxygenation for TLV weaning.

1. INTRODUCTION

Liquid ventilation has been suggested for the treatment of several neonatal respiratory conditions, such as hyaline membrane disease (Degraeuwe et al., 2000; Cox et al., 2003), lung atelectasis (Bali et al., 2017), congenital diaphragmatic hernia (Herber-Jonat et al., 2014; Snoek et al., 2014) and meconium aspiration syndrome (Avoine et al., 2011). Perflubron (PFOB) is the most common fluid used for ventilation. Almost twice as dense as water, it has low surface tension, high oxygen dissolving capacity, and high vapor pressure (Riess, 2005). Partial liquid ventilation, uses a variable amount of PFOB instilled into the endotracheal tube while the patient remains under mechanical gas ventilation. It has been extensively studied and remains under investigation for various conditions, including the treatment of pulmonary bronchodysplasia following premature birth (Eichenwald et al., 2020). Research on total liquid ventilation (TLV)—a technique using a dedicated ventilator to exchange tidal liquid volume—has been much more arduous. Aside from the technical difficulties related to the development of a ventilator and the high cost of PFOB, TLV in the neonate has been particularly challenging. Hemodynamic instability (Lowe et al., 1979), perfluorothorax (i.e., PFOB leaking into the pleural space) and repeated tracheal collapse during expiration (Bagnoli et al., 2013) have been encountered. Modern liquid ventilator prototypes, such as the one developed by our team, have allowed the refinement of TLV algorithms to avoid or attenuate the impact of these problems (Sage et al., 2020).

While TLV shows potential for the treatment of several neonatal conditions, there are still some issues to be resolved before this technique can be considered for a clinical trial. Our team has shown that TLV—as per our current ventilation approach—had only a limited

impact on hemodynamic stability (Sage et al., 2018a). We also worked on the transition from air-to-liquid breathing (Sage et al., 2018b) and then back to air breathing (Sage et al., 2020; See et al., 2021) in term lambs. We have demonstrated that healthy, lightly sedated term lambs, allowed to move and cough, can be weaned from TLV to noninvasive mechanical respiratory support within a two-hour window (Sage et al., 2020). Subjects, however, present a transient moderate respiratory distress with increased oxygen requirements, which we believe to be related to the residual PFOB in the dependent lung regions (See et al., 2021), leading in turn to ventilation-perfusion anomalies (Tütüncü et al., 1996; Mates et al., 1997; Kaisers et al., 2003). It is well recognized that high oxygen administration can be deleterious during the neonatal period (Kolliputi et al., 2010; Ha et al., 2021). Understanding and optimizing this transition back from TLV to air ventilation is thus an important step, especially before applying this technique to sick or extremely preterm patients.

High-frequency oscillatory ventilation (HFOV) is a nonconventional ventilatory mode that is often used in the neonatal period (Cools et al., 2015). Several teams have investigated the potential advantage of using HFOV in the context of partial liquid ventilation (Baden et al., 1997; Wakabayashi et al., 2006; Wolf et al., 2010; Zuo et al., 2015). Results suggests that HFOV may have an impact on the regional distribution of PFOB within the lung (Bateman et al., 2001). Transition to air breathing following TLV is, however, a different scenario that warrants specific assessment.

This study, based on our past work, was designed to test the hypothesis that HFOV would improve oxygenation during TLV weaning compared to GV. Additional aims were to compare the global and regional distributions of air and persistence of PFOB in the lungs after a 2 h weaning period between HFOV and GV, as well as to assess potential differences in respiratory system compliance between the two modes. Our hypothesis was that HFOV would provide an advantage over GV through its effect on regional lung distribution and/or elimination of residual PFOB at the beginning of the weaning period (Wiryanan et al., 2005).

2.MATERIAL AND METHODS

This experimental study was conducted in 16 term newborn lambs (1-5 days, 2.5 ± 0.5 kg). It was approved by the animal research ethics board of the Université de Sherbrooke (Protocol number 2019-2250) and was designed in accordance with the Canadian Council on Animal Care guidelines. The protocol followed the ARRIVE guidelines for the reporting of animal research (Percie du Sert et al., 2020).

2.1 Experimental protocol

2.1.1 Instrumentation

Lambs were premedicated with ketamine (10 mg/kg, IM) prior to percutaneous cannulation of the left jugular vein with a 18G catheter. They were intubated (4.0 mm cuffed endotracheal tube) and placed in supine position for the duration of the experiment. Conventional gas ventilation was initiated (Servo-i, Getinge, Gothenburg, Sweden) in a pressure-controlled mode, using a peak inspiratory pressure (PiP) of 17 cmH₂O, a positive

end-expiratory pressure (PEEP) of 5 cmH₂O, an inspiratory time of 0.33 s at a rate of 60 cycles per min. FiO₂ was adjusted to maintain a transcutaneous hemoglobin saturation (SpO₂) above 94% during instrumentation. The lambs were maintained under general anaesthesia (propofol 100 µg/kg/min, and ketamine 1 mg/kg/h, along with 6 mL/kg/h of a solution of 5% dextrose in water) and paralyzed (rocuronium 0.4 mg/kg IV, then 0.2 mg/kg IV repeated as needed) during the entire protocol. Following completion of the protocol, the lambs were euthanized with sodium pentobarbital (100 mg/kg, IV).

Lamb weight was recorded throughout the experiment using an electronic scale (D100HL, OHAUS Corporation, Parsippany, NJ). Transcutaneous arterial hemoglobin oxygen saturation was measured continuously by pulse oximetry (SpO₂) using a sensor placed on the tail (Radical V4, Masimo, Irvine, CA). A catheter was installed in the carotid artery through a cutdown to monitor systemic arterial pressure and take blood samples. A custom 32-electrode belt was positioned 2 cm above the xiphoid process to perform electrical impedance tomography (EIT, see the electrical impedance tomography section). The subject was positioned under fluoroscopy equipment (see the fluoroscopy section below). A timeline of the protocol is available as supplementary material (Figure S1).

2.1.2 Liquid ventilation and weaning

Baseline measurements. Following instrumentation, the lambs were allowed to stabilize for 15 min. Arterial blood gases were then measured (Rapidlabs 348, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany) at baseline and every 20 min afterward; the oxygenation index (OI) was computed with the following equation:

$$OI = \text{mean airway pressure (mmHg)} \cdot \text{FiO}_2 (\%) / \text{PaO}_2 (\text{mmHg}),$$

where FiO_2 is the fraction of inspired oxygen and PaO_2 is the arterial partial pressure of oxygen. Baseline dynamic compliance of the respiratory system was measured and averaged over 1 min with ServoTracker software (Getinge, Gothenburg, Sweden), while GV set at the parameters mentioned above was conducted.

Total liquid ventilation. After baseline measurements were taken, the lambs were allocated to the HFOV ($n = 8$) or GV ($n = 7$) groups by block randomization. The lungs were filled with 25 mL/kg of PFOB at 40°C (Perflubron, Exflur, Round Rock, TX) over 20 s using the Inolivent-6 liquid ventilator prototype (Inolivent Team, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada). End-expiratory PFOB volume was then increased progressively over the subsequent respiratory cycles to reach approximately 30 mL/kg, as previously described (Sage et al., 2018b). TLV was initiated with a volume-controlled, pressure-limited, and time-cycled approach using a tidal volume of 14 mL/kg, a respiratory rate of 6 cycles per min, and an inspiratory to expiratory ratio of 1:4. Parameters were adjusted during TLV to avoid expiratory tracheal collapses, maintain SpO_2 between 90%-95%, while allowing PCO_2 levels up to 55 mmHg if arterial $\text{pH} > 7.20$ (Ryu et al., 2012). Lambs were under TLV for 1 h, as we and others have shown that both lungs are fully recruited by PFOB within this time frame (Hirschl et al., 1994; Sage et al., 2018b). The end-expiratory PFOB volume was estimated by the ventilator based on the amount remaining in the ventilator, corrected for evaporation losses from the system. After 1 hour of TLV, lambs were disconnected from the Inolivent prototype and placed in the Trendelenburg position for approximately 10 s to empty as much PFOB as possible from the airways; the PFOB was collected and measured.

Weaning period. Following TLV, lambs were connected to their assigned HFOV or GV ventilator for 2 h. HFOV was conducted using a 3100A ventilator (Vyaire Medical, Mettawa, IL), with a mean airway pressure of 10 cmH₂O, an amplitude of 20 cmH₂O, a frequency of 10 Hz and an inspiratory:expiratory ratio of 1:2. MAP > 10 cmH₂O resulted in deleterious hemodynamic effects during pilot experimentations in the HFOV group (i.e., decrease in mean arterial pressure). Conventional gas ventilation was conducted with the Servo-i apparatus, the parameters being set as described in the instrumentation section. Ventilator parameters and FiO₂ were thereafter adjusted to target the same SpO₂ and arterial PCO₂/pH, as described above, except mean airway pressure, which was set at 10 cmH₂O for the whole weaning period.

Following the two-hour weaning period, the lambs from the HFOV group were switched to GV, and all lambs were ventilated for 10 min according to the parameters described in the instrumentation section. The amount of PFOB eliminated during the weaning period was computed from the difference between the weight at that time minus the weight just after passive lung emptying in the Tredelenburg position at the end of TLV. Once the final recordings for lung imaging and respiratory mechanics had been made, the lambs were euthanized with sodium pentobarbital (100 mg/kg, IV).

2.2 Lung imaging

2.2.1 Electrical impedance tomography

EIT is used to reconstruct a 2D image of the thorax in the transversal plane based on variation of electrical impedance. Since air and PFOB do not conduct electrical current,

EIT software can map the variations in global and regional thoracic impedance, which are then used as a proxy for total and regional variations in lung volume (Frerichs et al., 2017). The custom-made belt was connected to the data-acquisition hardware (SenTec EIT Pioneer Set, SenTec AG, Landquart, Switzerland). Transversal images of the thorax were acquired with a sampling rate of 50 Hz and an injection current of 3 mA. Brief sections of the data (< 1 s) in some recordings were erroneous and had a value of 0. These erroneous sections of data were replaced with the mean value of two data points before and two after the error. EIT data was then filtered with a low-pass filter at 4 Hz to remove high-frequency signals. Peaks larger than 0.5 of the signal amplitude were identified as the end-inhalation. The trough immediately preceding each end-inhalation was selected as the end of expiration. EIT images were reconstructed with the GREIT reconstruction algorithm (Adler et al., 2009). The images were separated into two regions of interest of identical height: the anterior nondependent region and the posterior dependent region, with a custom MATLAB algorithm (MathWorks, Natick, MA). Electrical impedance tomography sequences were recorded during GV for 1 min at baseline, immediately before the end of TLV, and again during GV right after the weaning period (see Figure S1 for the experiment timeline). Individual pixel impedance variation was measured in comparison to an arbitrary zero set at the end of expiration during baseline in each lamb individually. Impedance changes were averaged for the whole lung and for both regions of interest. End-expiratory impedance values were averaged from the last 30 s from each recording. The difference between regional end-expiratory and end-inspiratory impedance values were used as a proxy for tidal volume. Anteroposterior impedance changes are presented as a ratio, a value > 1 suggesting a higher volume is going into the nondependent region.

2.2.2 Fluoroscopy

Lateral chest video fluoroscopy (Philips model 718095, Pulsera, Amsterdam, Netherlands) was used to complement EIT imaging and distinguish the radiopaque PFOB from radioluscent air in the lungs. The settings were 15 frames per s, power of 56 keV, and current of 3.55 mA. Fluoroscopy images were obtained simultaneously with EIT recordings (Figure S1) and analyzed with ImageJ software (<https://imagej.nih.gov/>). Due to the ability to clearly identify lungs from other structures, lateral images of the lungs were separated into four anteroposterior regions of interest. ROIs were selected so that they minimized the inclusion of the EIT belt. Mean gray values were calculated and extracted for each ROI and from 3 frames per recording at the end of expiration.

2.2.3 Respiratory system compliance

Dynamic compliance of the respiratory system ($C_{rs,dyn}$) was measured at baseline and at the end of the study in both groups (Figure S1). In addition, static compliance of the respiratory system ($C_{rs,st}$) was measured in triplicate at the very end of the experimentation. Starting at 0 cmH₂O, lungs were progressively filled to 30 cmH₂O in 5 cmH₂O increments; at each pressure level, a pause was maintained for 5-10 s to record data. The lungs were then progressively deflated back to 0 cm H₂O in 5 cmH₂O decrements (Harris, 2005). Pressures and volumes were recorded by the Servo-i ventilator and used to calculate $C_{rs,st}$.

2.3 Statistical analysis

Statistical analysis was performed with SPSS version 26.0 (IBM Corp, Armonk, NY) under close supervision of our research centre statistics department. The intragroup differences for longitudinal measures were first evaluated with a Friedman test. If the statistical significance threshold was attained for these tests ($p < 0.05$), post-hoc time point comparisons were computed with the Wilcoxon's signed rank test. Intergroup differences were computed with the Mann–Whitney U test. A $p < 0.05$ was considered significant. Results are expressed as median [Q1, Q3], unless otherwise specified.

3. RESULTS

Fifteen lambs completed the protocol, including seven in the GV group and eight in the HFOV group. The data from one animal was discarded due to a technical issue with the HFOV ventilator, i.e., inability to increase FiO_2 above 21%. TLV was well tolerated in all animals (Table S1). Residual lung PFOB before initiation of GV or HFOV—based on the estimation of residual PFOB in the lungs provided by the ventilator and the amount collected after disconnection from the liquid ventilator—was higher in the HFOV group (40 [36, 43] vs. 31 [29, 37] mL/kg, $p = 0.01$). The elimination of PFOB, based on the decrease in weight during the weaning period, was highly variable between subjects; no significant difference between groups could be detected. The percentage of residual PFOB evaporated during weaning was $26 \pm 23\%$ for the GV group ($n = 7$) and $16 \pm 4\%$ for the HFOV group ($n = 6$) ($p = 0.3$).

Table 1: Ventilation parameters throughout weaning from TLV

	20 min after TLV	60 min after TLV	120 min after TLV	Friedman p value
VG				
PiP (cmH ₂ O)	17.0 [16.0, 18.0]	17.0 [16.0, 18.0]	17.0 [16.0, 18.0]	0.14
Inspi time (s)	0.36 [0.33, 0.45]	0.44 [0.34, 0.46]*	0.45 [0.39, 0.49]*	0.008
PEEP (cmH ₂ O)	6.0 [6.0, 7.0]	6.0 [6.0, 7.0]	6.0 [6.0, 7.0]	0.14
RR (cycles/min)	38 [35, 60]	35 [25, 38]	30 [21, 35]*	0.01
MAP (cmH ₂ O)	10.0 [10.0, 10.0]	10.0 [8.34, 10.0]	10.0 [8.01, 10.0]	0.31
Vt (ml/kg)	12.8 [11.0, 13.8]	13.1 [11.4, 13.6]	12.2 [10.0, 14.9]	0.62
HFOV				
MAP (cmH ₂ O)	10.0 [9.8, 10.0]	9.9 [9.8, 10.0]	10.0 [9.8, 10.0]	0.11
Frequency (Hz)	10.0 [9.0, 10.0]	9.0 [8.3, 9.0]*	9.0 [8.3, 9.0]*	0.004
Amplitude (%)	26.0 [21.5, 27.8]	28.0 [23.0, 30.3]	27.5 [22.5, 31.5]	0.19
I :E	1 :2	1 :2	1 :2	N/A

Data based on 15 subjects (GV n = 7, HFOV n = 8). PiP: peak inspiratory pressure, PEEP: positive end-expiratory pressure, RR: respiratory rate, MAP: mean airway pressure, Vt: tidal volume, I:E: inspiratory time to expiratory time ratio. Results are expressed as median [Q1, Q3].

*Difference from 20 min value (p < 0.05)

Table 2: Arterial blood gas during weaning from TLV

	20 min after TLV		60 min after TLV		120 min after TLV	
	GV	HFOV	GV	HFOV	GV	HFOV
pH	7.45 [7.37, 7.56]	7.25 [7.18, 7.41]*	7.41 [7.29, 7.59]	7.36 [7.27, 7.45]	7.43 [7.35, 7.54]	7.35 [7.22, 7.40]
PaCO ₂ (mm Hg)	28.6 [19.4, 38.8]	55.2 [42.1, 62.2]*	31.5 [30.2, 40.6]	40.6 [34.2, 57.3]	32.1 [26.0, 41.9]	45.0 [37.8, 63.1]*
PaO ₂	54.2 [36.5, 90.4]	81.4 [64.5, 90.4]	72.8 [48.0, 91.9]	91.7 [69.4, 117.1]	66.7 [62.5, 71.3]	90.0 [60.2, 96.9]
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	21.9 [19.2, 26.2]	20.5 [18.1, 23.8]	22.7 [20.2, 25.8]	23.3 [21.6, 24.4]	23.3 [19.1, 29.5]	22.6 [21.0, 24.0]
Sat (%)	95.0 [94.0, 96.0]	99.0 [95.0, 100.0]	96.1 [93.2, 99.0]	99.0 [97.3, 100.0]	98.0 [91.0, 99.0]	98.0 [93.1, 100.0]

GV: conventional mechanical ventilation; HFOV: high-frequency oscillatory ventilation; Sat: oxygen. Results are expressed as median [Q1, Q3].

*Difference between groups (p < 0.05)

3.1 Oxygenation during weaning from tidal liquid ventilation

Table 1 provides the ventilation parameters used throughout the weaning from TLV. Mean airway pressure (MAP) was, by study design, maintained at 10 cmH₂O in both groups. To maintain comparable MAP, PiP, and PEEP were kept constant in the GV group. Respiratory rate was decreased to mitigate the resulting hyperventilation (Table 2). The OI increased in both groups from baseline to 20 min following TLV, i.e., from 1.5 [1.3, 3.1] to 4.6 [2.2, 6.8] in the GV group ($p = 0.02$), and from 1.7 [1.4, 3.8] to 7.2 [5.3, 9.4] in the HFOV group ($p = 0.01$) and remained higher until the end of the experiment (GV: $p = 0.02$, HFOV: $p = 0.07$). Lambs weaned with HFOV required more oxygen during the first 20 min of weaning (Figure 1A, $p = 0.001$) but also had a nonstatistically higher PaO₂ during the same period (Table 2). As such, the OI for HFOV lambs was slightly higher but the difference was not statistically significant (Figure 1B, $p = 0.82$).

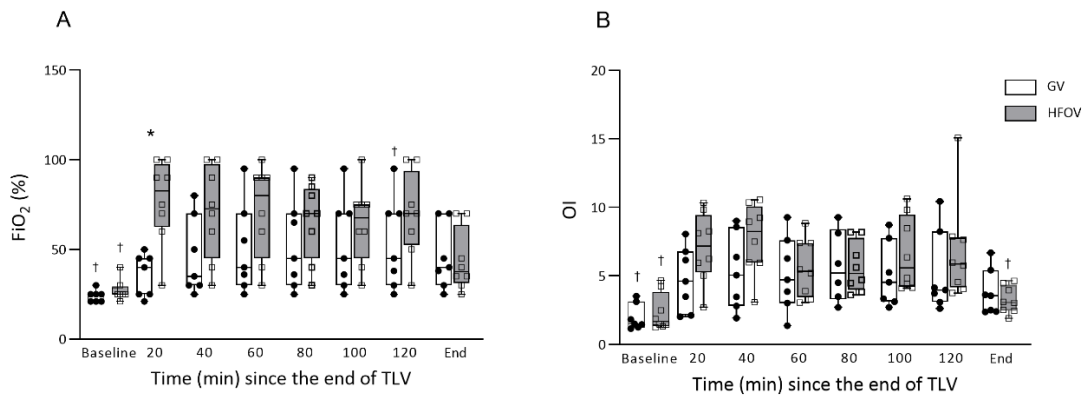


Figure 1 : Inspired fraction in oxygen (FiO₂) and oxygenation index (OI) during weaning from total liquid ventilation

A FiO₂ requirements increased in the GV group (Friedman, $p = 0.01$), while they remained stable in the HFOV group. **B** OI improved in the high-frequency oscillatory ventilation (HFOV) group with time (Friedman, $p = 0.04$).

* Difference between groups ($p < 0.05$).

† Within group difference from 20 min value ($p < 0.05$).

3.2 Electrical impedance tomography

Tidal volume distribution favored the nondependent lung regions, throughout the experiment. For both groups (Figure 2AB), the tidal volume distribution was similar between groups at each timepoint. Weaning from TLV with GV increased the anteroposterior distribution ratio of the tidal volume when compared to the baseline ($n = 6$, 1.69 [1.47; 2.41] vs. 2.65 [1.74; 4.74], $p = 0.046$, at baseline and the end of the experiment, respectively). This trend was not significant in the HFOV group ($n = 7$, 1.38 [0.88; 2.73] vs 1.66 [1.13; 2.53], $p = 0.35$, at baseline and the end of the experiment, respectively).

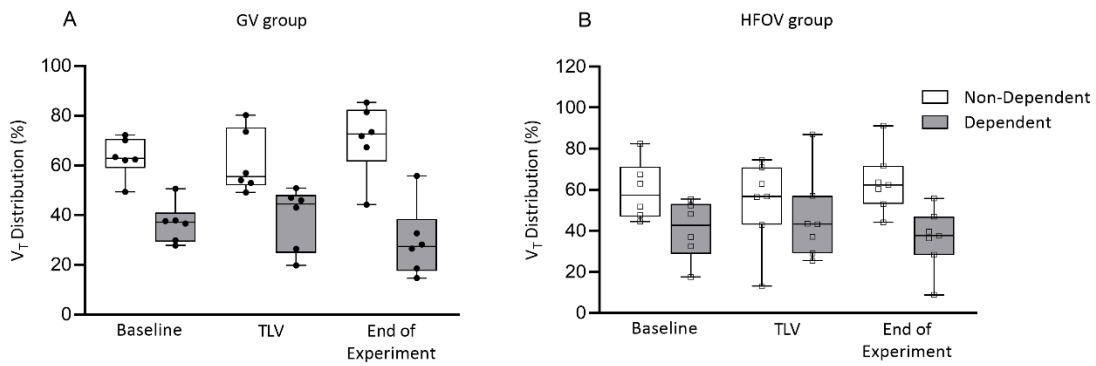


Figure 2 : Regional tidal volume distribution based on impedance

These figures show the percentage of the thoracic change in impedance distributed to the nondependent and dependent lung regions in the GV group (A) and the HFOV group (B).

3.3 Fluoroscopy

An observable amount of residual PFOB was present after TLV in both groups, especially in the dependent lung regions (Figure 3 and S2). Minimal air tidal volume could be detected in the most dependent, dorsal ROI, in both groups at the end of the experiment through a small increase in mean gray value with inspiration (not shown, $p = 0.018$ and $p = 0.025$ for the GV and HFOV groups, respectively). No air, however, was detected at the end of expiration in the dorsal region after TLV in the GV group (Figure 3).

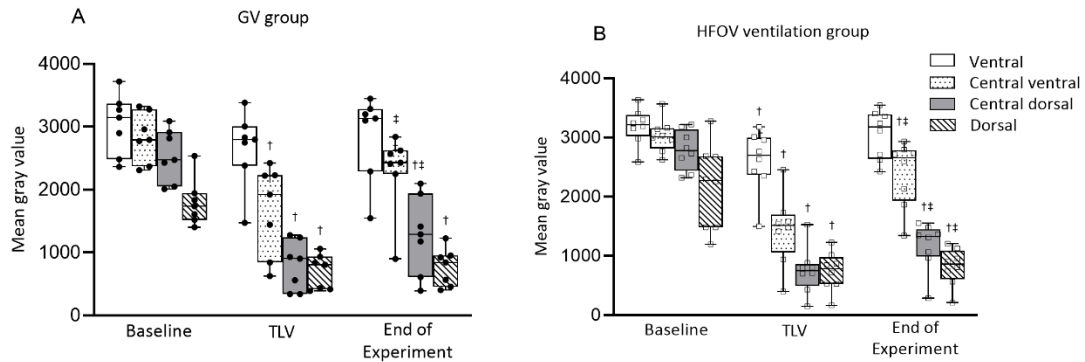


Figure 3 : Lung regional mean gray values at the end of expiration

Dependent lung regions (central dorsal and dorsal) were significantly more radio opaque (lower mean gray value) at the end of the experiment than at baseline, suggesting residual PFOB was filling them (A, B). PFOB was gradually replaced by air in the central regions throughout weaning. TLV: total liquid ventilation; HFOV: high-frequency oscillatory ventilation.

† Within group difference from baseline value ($p < 0.05$).

‡ Within group difference from end TLV value ($p < 0.05$).

3.4 Respiratory system compliance

We measured no change in $C_{rs,dyn}$ between baseline and after the weaning period for both groups (1.00 [0.95, 1.20] vs. 1.08 [0.99, 1.23] and 1.06 [0.94, 1.19] vs. 1.13 [0.97, 1.32] mL/cmH₂O/kg at baseline and at the end of the weaning period, $p = 0.09$ and $p = 0.67$, for the GV and HFOV groups, respectively). Dynamic compliance was also similar between groups ($p = 0.96$ at baseline and $p = 0.69$ after the weaning period). In addition, there was no difference after the weaning period between the two groups in $C_{rs,stat}$ (GV: 1.90 [1.74, 2.68] mL/cmH₂O/kg vs. HFOV: 2.14 [1.93, 2.48] mL/cmH₂O/kg, $p = 0.69$).

4. DISCUSSION

The present study compares two gaseous ventilation techniques—GV and HFOV—for weaning from TLV. The shift from TLV to either ventilation mode was possible without oxygen desaturation, although the HFOV group transitorily required more oxygen. In addition, both groups had similar patterns of residual PFOB distribution based on fluoroscopy. Furthermore, no change was detected in PFOB removal between groups when evaluated by measured weight. Lastly, EIT suggests that tidal volume is preferentially distributed in the nondependent region following TLV.

Weaning from TLV in a short period of time is systematically achievable in the neonatal ovine model allowed to breathe on its own, cough, and move (See et al., 2021). As our ultimate goal is to test TLV in sick or extremely preterm neonates, one must assume weaning from TLV will eventually happen in a less optimal setting. We therefore decided to mimic some of the worst possible clinical settings, i.e., a heavily sedated and paralyzed subject in the supine position. Indeed, subjects weaned under those conditions required higher levels of FiO_2 than reported in our published work on weaning (See et al., 2021).

The notable difference between groups was the higher oxygen requirements in the HFOV group during the first 20 min of the transition. The difference in oxygenation index was not statistically significant, likely due a combination of a slightly higher PaO_2 and low statistical power. The difference in oxygen requirements between the groups disappeared 40 min into weaning. Of note, whatever the GV or HFOV group, the O_2 requirements appeared high, especially for subjects without any previous lung disorder. This worrisome

observation, which can be especially detrimental in a preterm newborn, requires further understanding of lung function during weaning from TLV (Wang & Dong, 2018). We believe these high requirements in oxygen to be secondary, at least in part, to ventilation/perfusion anomalies associated with persistent PFOB in the dependent lung regions as suggested both by our past work on TLV and on partial liquid ventilation (Wolf et al., 2010; See et al., 2021).

One notable finding of this study was the preferential distribution of the gaseous tidal volume to the nondependent lung regions during weaning, especially in the GV group. Our data also suggests that the residual functional capacity is mostly made of PFOB (Figure 3, end of the experiment). Although respiratory system dynamic compliance was unchanged after the weaning period compared to baseline, we suspect the regional $C_{rs,dyn}$ is affected by residual PFOB in the dependent region, which could explain the altered distribution of tidal volume. Further studies are required to determine if this phenomenon has clinically relevant implications, such as regional overdistention with risk of volutrauma in the nondependent region.

4.1 Limitations

As our main objective was to assess the impact of two ventilation modalities on oxygen requirements, the study design required a comparable mean airway pressure for both groups. Ventilation parameter adjustments in the GV group, however, led to a significantly lower PCO_2 . This higher alveolar ventilation could have affected evaporation in the GV group, although this could not be detected. This also suggests that weaning with GV might

be performed under lower ventilator settings. The imaging methods used in this study—namely EIT and fluoroscopy—do not allow for precise quantification of either lung air or PFOB volumes, but rather provide rough estimates through proxy measurements. Lastly, as with any animal study, the findings might not be the same in humans, and direct translation of this work to the clinical setting will need further validation.

Although a small amount of PFOB seems to positively affect gas exchange and lung mechanics, with possible benefits for the sick neonate (Eichenwald et al., 2020), we believe large residual amount in one or several lung regions following TLV to be a challenge. Given that PFOB persists in the dependent region, in the prone (Sage et al., 2020) as well as in the supine positions (present study), we hypothesize that changes in body position during weaning could help distribute residual PFOB within the lung and attenuate its negative impact on gas exchange, similarly to what has been described during perfluorocarbon administration for partial liquid ventilation (Bateman et al., 2001).

4.2 Conclusion

Contrary to our hypothesis, HFOV did not provide a significant advantage over GV in weaning newborn lambs from TLV in this experiment. Further optimization of TLV protocols, specifically addressing the distribution of residual PFOB following TLV, is one of the requirements before a clinical trial can be considered.

5. Acknowledgements

The authors want to thank Samuel Lemaire-Paquette from the biostatistics department of the Sherbrooke University Hospital Research Center for his help with the statistical analysis and review of the manuscript. This research was funded by Centre de recherche du CHUS, Foundation of Stars, Quebec Respiratory Health Research Network, Fonds de recherche du Québec – Perinatal research network, and the Canada Research Chair in Neonatal Respiratory Physiology.

6. Declaration of interests

P Micheau declares to be a co-inventor of patents on liquid ventilation (US patents #7,726,311 B2; US patent 2016/0271348 A1; US patent 2021/0077759 A1). JP Praud declares to be a co-inventor of patents on liquid ventilation (US patents #7,726,311 B2; US patent 2016/0271348 A1). P Micheau is a share holder of a start-up company dedicated to the commercialisation of a liquid ventilator for ultra fast hypothermia induction after cardiac arrest (Orixha). Remaining authors declare no conflict of interests of any sort.

References

- Adler, A., Arnold, J.H., Bayford, R., Borsic, A., Brown, B., Dixon, P., Faes, T.J., Frerichs, I., Gagnon, H., Garber, Y., Grychtol, B., Hahn, G., Lionheart, W.R., Malik, A., Patterson, R.P., Stocks, J., Tizzard, A., Weiler, N., Wolf, G.K., 2009. GREIT: a unified approach to 2D linear EIT reconstruction of lung images. *Physiol Meas* 30, S35-55.
- Avoine, O., Bosse, D., Beaudry, B., Beaulieu, A., Albadine, R., Praud, J.P., Robert, R., Micheau, P., Walti, H., 2011. Total liquid ventilation efficacy in an ovine model of severe meconium aspiration syndrome. *Crit Care Med* 39, 1097-1103.
- Baden, H.P., Mellema, J.D., Bratton, S.L., O'Rourke, P.P., Jackson, J.C., 1997. High-frequency oscillatory ventilation with partial liquid ventilation in a model of acute respiratory failure. *Crit Care Med* 25, 299-302.
- Bagnoli, P., Acocella, F., Di Giancamillo, M., Fumero, R., Costantino, M.L., 2013. Finite element analysis of the mechanical behavior of preterm lamb tracheal bifurcation during total liquid ventilation. *Journal of biomechanics* 46, 462-469.
- Bali, S., Morgan, G., Nyman, A., Turcu, S., Durward, A., 2017. A case for the therapeutic use of perfluorocarbon in pulmonary atelectasis. *Thorax* 72, 478-480.
- Bateman, S.T., Doctor, A., Price, B., Murphy, M.A., Thompson, J.E., Zurakowski, D., Taylor, G.A., Arnold, J.H., 2001. Optimizing intrapulmonary perfluorocarbon distribution: fluoroscopic comparison of mode of ventilation and body position. *Crit Care Med* 29, 601-608.
- Cools, F., Offringa, M., Askie, L.M., 2015. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000104.

Cox, C., Stavis, R.L., Wolfson, M.R., Shaffer, T.H., 2003. Long-term tidal liquid ventilation in premature lambs: physiologic, biochemical and histological correlates. *Biol Neonate* 84, 232-242.

Degraeuwe, P.L., Thunnissen, F.B., Jansen, N.J., Dormaar, J.T., Dohmen, L.R., Blanco, C.E., 2000. Conventional gas ventilation, liquid-assisted high-frequency oscillatory ventilation, and tidal liquid ventilation in surfactant-treated preterm lambs. *The International journal of artificial organs* 23, 754-764.

Eichenwald, C., Dysart, K., Zhang, H., Fox, W., 2020. Neonatal Partial Liquid Ventilation for the Treatment and Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *Neoreviews* 21, e238-e248.

Frerichs, I., Amato, M.B., van Kaam, A.H., Tingay, D.G., Zhao, Z., Grychtol, B., Bodenstein, M., Gagnon, H., Bohm, S.H., Teschner, E., Stenqvist, O., Mauri, T., Torsani, V., Camporota, L., Schibler, A., Wolf, G.K., Gommers, D., Leonhardt, S., Adler, A., group, T.s., 2017. Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: consensus statement of the TRanslational EIT developmeNt stuDy group. *Thorax* 72, 83-93.

Ha, A.W., Bai, T., Ebenezer, D.L., Sethi, T., Sudhadevi, T., Mangio, L.A., Garzon, S., Pryhuber, G.S., Natarajan, V., Harijith, A., 2021. Sphingosine kinase 1 regulates lysyl oxidase through STAT3 in hyperoxia-mediated neonatal lung injury. *Thorax*.

Harris, R.S., 2005. Pressure-volume curves of the respiratory system. *Respir Care* 50, 78-98; discussion 98-79.

Herber-Jonat, S., Vuckovic, A., Mittal, R., Hilgendorff, A., Jani, J.C., Flemmer, A.W., 2014. Intrapulmonary instillation of perflurooctylbromide improves lung growth,

alveolarization, and lung mechanics in a fetal rabbit model of diaphragmatic hernia. *Pediatr Crit Care Med* 15, e379-388.

Hirschl, R.B., Overbeck, M.C., Parent, A., Hernandez, R., Schwartz, S., Dosanjh, A., Johnson, K., Bartlett, R.H., 1994. Liquid ventilation provides uniform distribution of perfluorocarbon in the setting of respiratory failure. *Surgery* 116, 159-167; discussion 167-158.

Kaisers, U., Kelly, K.P., Busch, T., 2003. Liquid ventilation. *British journal of anaesthesia* 91, 143-151.

Kolliputi, N., Shaik, R.S., Waxman, A.B., 2010. The inflammasome mediates hyperoxia-induced alveolar cell permeability. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 184, 5819-5826.

Lowe, C., Tuma, R.F., Sivieri, E.M., Shaffer, T.H., 1979. Liquid ventilation: cardiovascular adjustments with secondary hyperlactatemia and acidosis. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 47, 1051-1057.

Mates, E.A., Hildebrandt, J., Jackson, J.C., Tarczy-Hornoch, P., Hlastala, M.P., 1997. Shunt and ventilation-perfusion distribution during partial liquid ventilation in healthy piglets. *J Appl Physiol* (1985) 82, 933-942.

Percie du Sert, N., Hurst, V., Ahluwalia, A., Alam, S., Avey, M.T., Baker, M., Browne, W.J., Clark, A., Cuthill, I.C., Dirnagl, U., Emerson, M., Garner, P., Holgate, S.T., Howells, D.W., Karp, N.A., Lazic, S.E., Lidster, K., MacCallum, C.J., Macleod, M., Pearl, E.J., Petersen, O.H., Rawle, F., Reynolds, P., Rooney, K., Sena, E.S., Silberberg, S.D., Steckler, T., Würbel, H., 2020. The ARRIVE guidelines 2.0: updated guidelines for reporting animal research. *The Journal of physiology* 598, 3793-3801.

Riess, J.G., 2005. Understanding the fundamentals of perfluorocarbons and perfluorocarbon emulsions relevant to in vivo oxygen delivery. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 33, 47-63.

Ryu, J., Haddad, G., Carlo, W.A., 2012. Clinical effectiveness and safety of permissive hypercapnia. *Clinics in perinatology* 39, 603-612.

Sage, M., Nadeau, M., Forand-Choiniere, C., Mousseau, J., Vandamme, J., Berger, C., Tremblay-Roy, J.S., Tissier, R., Micheau, P., Fortin-Pellerin, E., 2018a. Assessing the impacts of total liquid ventilation on left ventricular diastolic function in a model of neonatal respiratory distress syndrome. *PLoS One* 13, e0191885.

Sage, M., See, W., Nault, S., Morin, C., Michalski, C., Chabot, B., Marouan, S., Lavoie, P.M., Micheau, P., Praud, J.P., Fortin-Pellerin, É., 2020. Effect of Low Versus High Tidal-Volume Total Liquid Ventilation on Pulmonary Inflammation. *Front Physiol* 11, 603.

Sage, M., Stowe, S., Adler, A., Forand-Choinière, C., Nadeau, M., Berger, C., Marouan, S., Micheau, P., Tissier, R., Praud, J.-P., Fortin-Pellerin, É., 2018b. Perflubron Distribution During Transition From Gas to Total Liquid Ventilation. *Frontiers in Physiology* 9.

See, W., Morin, C., Sage, M., Stowe, S., Gohier, C., Nault, S., Micheau, P., Adler, A., Fortin-Pellerin, É., 2021. Air distribution within the lungs after total liquid ventilation in a neonatal ovine model. *Respiratory physiology & neurobiology* 290, 103666.

Snoek, K.G., Houmes, R.J., Tibboel, D., 2014. Liquid ventilation in congenital diaphragmatic hernia: back on stage? *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 15, 914-915.

Tütüncü, A.S., Houmes, R.J., Bos, J.A., Wollmer, P., Lachmann, B., 1996. Evaluation of lung function after intratracheal perfluorocarbon administration in healthy animals. *Crit Care Med* 24, 274-279.

Wakabayashi, T., Tamura, M., Nakamura, T., 2006. Partial liquid ventilation with low-dose perfluorochemical and high-frequency oscillation improves oxygenation and lung compliance in a rabbit model of surfactant depletion. *Biol Neonate* 89, 177-182.

Wang, J., Dong, W., 2018. Oxidative stress and bronchopulmonary dysplasia. *Gene* 678, 177-183.

Wiryanan, B., Dowhy, M.S., Fuhrman, B.P., Rotta, A.T., 2005. Effect of low-bias flow oscillation with partial liquid ventilation on fluoroscopic image analysis, gas exchange, and lung injury. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 6, 690-697.

Wolf, G.K., Grychtol, B., Boyd, T.K., Zurakowski, D., Arnold, J.H., 2010. Regional overdistension identified with electrical impedance tomography in the perflubron-treated lung. *Physiol Meas* 31, S85-95.

Zuo, H., Zeng, L., Guo, G., Zeng, H., 2015. High-frequency oscillatory ventilation combined with partial liquid ventilation in experimental lung injury: effects on lung cell apoptosis. *Wiener klinische Wochenschrift* 127, 606-611.

CHAPITRE 13 : DISCUSSION

Cette étude a été réalisée dans le but d'explorer différentes modalités de sevrage de la ventilation liquidienne totale chez un modèle ovin nouveau-né sous anesthésie générale. Elle est pertinente puisqu'elle se positionne en complément aux travaux précédents du laboratoire Inolivent (Sage et al., 2020) (See et al., 2021), ayant pour but de faciliter le retour à la respiration spontanée après la VLT. Le sevrage systématique, montré possible par Sage et collaborateurs, avait soulevé des questionnements, notamment sur l'étiologie des détresses respiratoires légères observées dès les premières minutes suivant l'extubation des animaux. Le peu de données sur le sevrage de la VLT dans la littérature, en particulier pour une population néonatale anesthésiée, justifiait la réalisation de ce protocole.

Peu de sevrages complets de la VLT chez les sujets néonataux sont rapportés dans la littérature. En 1994, Jackson et collaborateurs avaient réussi à sevrer deux primates nouveau-nés à terme soumis à 3 h de VLT en utilisant 5 h de VG (Jackson et al., 1994). Sans mentionner leurs paramètres ventilatoires durant la transition vers l'air, ils ont réussi à extuber les macaques à la fin du protocole et ont pu montrer que ceux-ci n'ont pas développé de séquelles à long terme suivant une période de VLT périnatale. En 1998, le groupe de Thomas Shaffer démontrait la faisabilité d'une transition VLT vers respiration spontanée chez trois agneaux nouveau-nés sains nés à terme. Après 4 h de VLT, les agneaux ont subi une période de sevrage s'échelonnant jusqu'à 16 h post-VLT pour ensuite être extubés (Stavis et al., 1998). Les travaux de Stavis et collaborateurs offrent peu d'information sur les paramètres ventilatoires utilisés pour réaliser un sevrage réussi. À la lumière de ces résultats qui relèvent de la preuve de concept, le développement de stratégies de sevrage standardisées semblaient nécessaires. Le faible nombre d'animaux chez qui le retour à l'air a été réalisé avec succès laissait sous-entendre des lacunes technologiques, mais aussi des connaissances à acquérir sur les mécanismes physiologiques en jeu durant le sevrage.

Ce n'est qu'avec les travaux de Sage et collaborateurs qu'une proposition de sevrage standardisé fait son apparition dans la littérature (Sage et al., 2020). En fin de VLT, les

agneaux de cette étude étaient dans des conditions similaires aux animaux de mon projet, c'est-à-dire qu'ils présentaient une légère hypercapnie, mais une oxygénation adéquate. Le sevrage de la cohorte de Sage a été étudié plus en détails dans les travaux de See et collaborateurs (See et al., 2021). Après 10 minutes de sevrage, les paramètres ventilatoires utilisés pour cette cohorte sont très similaires à ceux recensés à la 20^e minute de sevrage durant mon étude, malgré le fait que les agneaux des travaux de See n'étaient pas limités dans leur pression moyenne des voies aériennes. Les principales différences entre les deux études sont que les agneaux de la cohorte de See ont été sevrés sur le ventre, leur position physiologique, et sans anesthésie. Les premiers bilans sanguins disponibles pour cette cohorte présentent des gaz du sang très similaires aux premiers obtenus dans le cadre de mon projet.

Les travaux antérieurs de notre équipe ont exploré, avec succès, la possibilité d'un sevrage rapide de la VLT en 1-2 h (Sage et al., 2020; See et al., 2021). Ce sevrage se terminait lors d'un retour en respiration spontanée après une période de support par NAVA et PPC. La physiologie particulière des extrêmes prématurés suggère que plusieurs d'entre eux nécessiteront un support ventilatoire invasif prolongé en sortie de VLT. L'impact du choix du mode ventilatoire sur le sevrage, dans un contexte d'absence d'effort respiratoire et de mouvement, en décubitus dorsal, a donc été évalué dans le cadre de mon étude. Nous avons pu montrer chez des agneaux à terme sans maladie respiratoire que, peu importe le mode ventilatoire (VG ou VOHF), nous étions en mesure de maintenir des gaz du sang et une stabilité cardio-respiratoire raisonnables permettant d'envisager une utilisation clinique. Les résultats tirés des présents travaux devront cependant être confirmés sur un modèle ovin d'extrême prématurité avant d'envisager le transfert vers la clinique.

Mon projet s'inscrit donc comme une des premières explorations de la faisabilité et de l'optimisation du sevrage de la VLT chez un modèle agneau nouveau-né. Les résultats obtenus dans le cadre de cet exercice montrent que le retour à l'air est possible chez des agneaux paralysés qui ne peuvent travailler de concert avec leur support respiratoire pour faciliter l'élimination du PFOB résiduel.

En ce qui concerne les résultats, la présente étude montre peu de différences entre le sevrage effectué par VG et celui par VOHF. Néanmoins, les écarts pour certains paramètres semblent faire pencher la balance en faveur de la VG comme support respiratoire de choix pour le sevrage de la VLT. Ces observations sont contraires à nos hypothèses initiales qui favorisaient la VOHF. En effet, 20 minutes après l'arrêt de la VLT, les agneaux sous VG nécessitaient significativement moins d'oxygène supplémentaire que le groupe VOHF. Ces besoins augmentés ont été reflétés dans les valeurs d'index d'oxygénation. Bien que celles-ci ne montrent pas de différence statistiquement significative, les valeurs supérieures dans le groupe VOHF suggèrent des problèmes d'oxygénation découlant de ce type de ventilation. Malheureusement, la différence observée entre les valeurs d'IO pour les deux groupes est plus faible qu'anticipée. Notre taille d'échantillon est donc trop faible pour assurer une puissance statistique adéquate. Selon des calculs de taille d'échantillon, en assumant que des animaux supplémentaires se soient comportés comme ceux inclus dans l'étude, il aurait fallu doubler les agneaux dans chaque groupe pour atteindre une puissance statistique suffisante. Malgré tout, ces résultats sont pertinents dans un contexte clinique et informent les cliniciens des potentiels défis du sevrage de la VLT par VOHF. Lors des soins intensifs sur population néonatale, il est pratique courante de minimiser l'exposition des nouveau-nés à des fortes concentrations d'oxygène pouvant causer du stress oxydatif. Les espèces réactives de l'oxygène s'accumulent et contribuent au développement de DBP (Wang & Dong, 2018), car les mécanismes antioxydants des nouveau-nés, surtout prématurés, sont encore très immatures.

L'augmentation de la FiO_2 en sortie de VLT qui se maintient sur l'ensemble du sevrage est notable. Il faut se poser la question sur les causes d'un besoin augmenté en O_2 chez un sujet qui était sain avant la VLT. La distribution hétérogène du PFOB résiduel interfère peut-être avec les rapports V/Q régionaux, ce qui expliquerait les besoins augmentés. La diffusion de l'oxygène à travers le PFOB résiduel est très lente et limite potentiellement la pression partielle alvéolaire en oxygène disponible durant le sevrage. Pour continuer, le groupe VG a été hyperventilé durant le sevrage afin de maintenir des pressions

comparables entre les groupes. Cette hyperventilation aurait pu avoir un effet sur les taux d'élimination du PFOB, mais nous n'avons pas détecté de différence à ce niveau.

L'hypocapnie constatée sur les gaz du sang artériel montre que le groupe VG était hyperventilé tout au long du sevrage. Afin de suivre le protocole qui obligeait à maintenir des pressions moyennes égales entre les deux groupes pour pouvoir les comparer, il était difficile de sevrer les paramètres ventilatoires. Malgré des modifications de FR et de T_i , la $PaCO_2$ moyenne du groupe VG a été maintenue sous les cibles cliniques dès les premières minutes du sevrage. Ceci suggère que la VG pourrait assurer un support respiratoire adéquat pour le sevrage de la VLT à des pressions moins importantes que celles utilisées dans le cadre de ce projet. Notons également qu'une pression moyenne plus élevée dans les voies aériennes était associée à des effets hémodynamiques indésirables lors des expérimentations préliminaires en lien avec ce projet, limitant notre marge de manœuvre pour optimiser l'oxygénation.

La VG et la VOHF n'ont pas modifié significativement la distribution du PFOB résiduel. Chez tous les animaux, on note une difficulté à déplacer et éliminer le PFOB présent dans les zones dépendantes de la gravité. Les travaux de See et collaborateurs ont montré que le PFOB persistait dans les zones dépendantes, alors que les animaux étaient positionnés sur le ventre (See et al., 2021). En combinant les présents résultats et ceux de See et collaborateurs, il est juste d'affirmer que le PFOB des zones dépendantes est plus difficile à éliminer lors du sevrage de la VLT. Dès lors, il est important de se questionner sur les conséquences de la persistance du PFOB sur la distribution du volume courant gazeux. Les analyses fluoroscopiques ont montré, qualitativement, que très peu d'air était en mesure de rejoindre les zones dépendantes remplies de PFOB durant le sevrage. Il faut continuer d'étudier ce phénomène afin d'homogénéiser la distribution des V_T gazeux en sortie de VLT. Les analyses de TIE ont permis de valider que le V_T gazeux se distribuait préférentiellement aux zones non-dépendantes. L'imagerie réalisée dans le cadre de cette expérience nous permet de conclure que la CRF des animaux en sortie de VLT est entièrement composée de PFOB résiduel.

Pour terminer, l'absence de différence statistiquement significative de Crs, st entre les deux groupes suggère que les deux types de ventilation sont bien tolérés et ne causent pas de dommages structurels aux poumons lors du sevrage de la VLT. Ceci est renforcé par la mesure de la Crs, dyn, dont les résultats sont identiques au début et à la fin de l'expérimentation pour les deux modes ventilatoires.

Limites de l'étude

Le présent projet contient certaines limites qui doivent être mentionnées. Pour commencer, le projet a été réalisé chez un modèle ovin nouveau-né sain. Ce dernier, bien que très intéressant pour les études du système respiratoire, ne représente pas la situation réelle d'un nouveau-né humain chez lequel la VLT est prévue d'être utilisée. Les résultats de mon étude devront être confirmés sur un modèle ovin d'extrême prématurité. Cependant, elles offrent un excellent point de départ pour faire la transition de l'animal à l'humain. Le sevrage devra aussi être étudié dans les prochaines expérimentations en tenant compte de l'effet du sexe, c'est-à-dire en étudiant un groupe de sujets mâles et un groupe de sujets femelles.

Les mesures du poids du PFOB à l'aide d'une balance ayant une précision de 2 g sont, a posteriori, peu adaptées à la complexité d'un protocole de soins aigus. En effet, les volumes des perfusions et les interactions avec le sujet pour les prélèvements sanguins diminuent grandement la qualité des mesures de poids prises en continu. Un dispositif permettant de mesurer la concentration en PFOB dans le bras expiratoire du circuit du ventilateur aurait été idéal pour limiter les interférences (Jeng et al., 2001). Les mesures de poids incluses dans les analyses sont donc limitées en nombre et il n'a donc pas été possible de calculer des taux précis d'élimination du PFOB en cours de sevrage de la VLT. Ces mesures auraient pu nous permettre d'évaluer si le taux d'élimination du PFOB est linéaire ou évolue dans le temps.

En ce qui concerne l'imagerie, les techniques utilisées sont très localisées et ne permettent pas d'étudier la situation pulmonaire complète durant le sevrage. La TIE n'est enregistrée

que dans les régions touchées par les électrodes et la distribution régionale des volumes courants est influencée par la présence du cœur dans la région étudiée. La TIE est aussi incapable de distinguer l'air du PFOB. La présence de tissus mous en quantité plus importante au niveau de la région dorsale interfère avec la lecture de TIE et occasionne des artefacts importants. Afin de mitiger le phénomène, il a donc été nécessaire de combiner les quatre zones présentes pour les études de fluoroscopie en deux zones, dépendante et non-dépendante. Cette combinaison a permis de mieux évaluer la distribution du V_T gazeux, malgré une légère perte de résolution spatiale pour la zone dépendante qui incluait la région dorsale. Pour la fluoroscopie, il existe de légères différences de radiotransparence entre les agneaux, en conséquence de leur adiposité et de leur position par rapport à l'appareil émetteur de rayons X. Afin de pouvoir comparer les mesures de gris, il était important d'utiliser des paramètres d'exposition aux rayons X constants. Certains enregistrements ont donc été faits avec des paramètres plus élevés que ce qui aurait été nécessaire pour donner une image avec une résolution optimale compte tenu de la radiotransparence de l'animal. Les valeurs de gris auraient aussi pu être étudiées en pourcentage des valeurs initiales avant la VLT, dans un cas où les différences de radio-opacité entre les individus auraient pu être jugées significatives. En combinaison, ces deux techniques d'imagerie offrent une approximation de la quantité de PFOB présente dans les poumons. La TIE et la fluoroscopie sont complémentaires et permettent d'étudier l'évolution du sevrage dans le temps. Elles sont simples d'utilisation, permettent un temps d'enregistrement allongé et sont réalisables directement au chevet, trois aspects majeurs en faveur de leur inclusion à cette étude.

CHAPITRE 14 : PERSPECTIVES ET CONCLUSION

Perspectives de l'étude

L'évacuation du PFOB des zones dépendantes nécessite d'être explorée plus en détail afin de bien comprendre les phénomènes physiologiques pouvant accentuer ou

inhiber le phénomène. Durant les présents travaux, des résultats préliminaires ont été obtenus suggérant qu'après seulement une dizaine de minutes suivant un changement de position, le PFOB accumulé migrait partiellement des zones anciennement dépendantes dans le sens de la gravité. Les valeurs de gris des zones anciennement non-dépendantes ont diminué ($n = 1$), indiquant un assombrissement des zones, probablement dû au PFOB. Les zones remplies de PFOB ont vu leur valeur de gris augmenter, indiquant l'apparition d'une quantité d'air détectable par le fluoroscope dans ces régions. Une étude sur les effets d'un changement de position périodique durant le sevrage de la VLT doit être envisagée. Celle-ci permettrait de déterminer quel est l'intervalle de temps optimal dans une position. Il pourrait aussi être envisagé d'allonger la période de sevrage sous ventilation mécanique invasive afin de mieux explorer les potentielles difficultés liées au sevrage de la VLT dans une population qui doit demeurer intubée.

Une fois que le sevrage chez un modèle ovin sain sera optimisé, il faudra poursuivre avec des études similaires qui introduisent des modèles pathologiques dans l'équation. La VLT étant suggérée comme un remplacement aux thérapies par surfactant endogène, un projet sur le sevrage de la VLT chez un modèle ovin d'extrême prématurité est tout indiqué. Un projet de la sorte avec des résultats positifs permettrait de confirmer la pertinence de la VLT dans l'arsenal clinique de traitement des maladies respiratoires.

Tous les projets réalisés sur des sujets sains ont pour but de préparer et optimiser la VLT pour une population cible : le modèle ovin d'extrême prématurité. Les difficultés observées chez un sujet sain sont à risque d'être exacerbées chez une population extrêmement prématurée. Ainsi, la collecte de données sur le sevrage de la VLT est essentielle afin de bien se préparer pour le modèle prématuré et les éventuels essais cliniques. Des études sont présentement en cours au laboratoire sur un modèle ovin d'extrême prématurité mimant une naissance à la 25^e semaine d'âge gestationnel. Pour le moment, ces projets n'incluent pas une phase de sevrage, mais il sera intéressant de poursuivre le peaufinage de ce modèle jusqu'à la réalisation d'un projet à plus long terme sur des agneaux prématurés. Il est envisagé de réaliser une VLT prophylactique à la naissance, et ce, sur plusieurs jours, pour ensuite soumettre les animaux à une phase de sevrage. Il est donc très pertinent de

s'intéresser aux différentes modalités de sevrage facilitant le retour à l'air chez ces animaux fragiles.

Dans ce projet, deux techniques d'imagerie en deux dimensions ont été utilisées, soit la fluoroscopie et la tomographie d'impédance électrique. Pour le futur, il serait intéressant d'explorer l'imagerie en trois dimensions. Des techniques pouvant mettre à profit les propriétés radio-opaques du PFOB amélioreraient nos capacités à réaliser des études quantitatives durant la VLT. Le CT scan à double énergie permettrait, entre autres, de cartographier les poumons en 3 dimensions et de mettre en évidence les régions d'intérêt contenant du PFOB à différentes étapes du sevrage. Cependant, le CT est une technique avec plusieurs contraintes biosécuritaires, monétaires et spatiales, justifiant donc l'inclusion de la fluoroscopie à cette étude, étant donné son accessibilité actuelle. Du côté de la TIE, il existe différentes techniques d'analyse qui n'ont pas été valorisées dans le cadre de mon projet et qui pourraient offrir des données pertinentes dans l'étude du sevrage de la VLT. Des algorithmes permettant d'étudier les délais d'ouverture des voies aériennes régionales à la recherche de zones d'atélectasie et les effets pendelluft en sortie de VLT existent. Ces derniers pourraient nous éclairer sur l'existence et les différences d'amplitude de ces effets aux différentes régions d'intérêt. Le potentiel futur de la TIE réside dans le développement d'outils spécifiques non-invasifs pouvant offrir des informations sur l'état pulmonaire des sujets directement au chevet et en continu. Le développement conjoint des technologies de VLT et TIE sera un atout important sur les unités de soins intensifs néonataux.

L'équipe Inolivent a pour mission d'explorer le potentiel de la VLT, ce qui serait impossible sans la mise au point de prototypes de ventilateurs liquidiens. Les informations recueillies dans le cadre de mon projet, en complément à toutes les études antérieures de l'équipe, ont contribué à préciser les besoins spécifiques des nouveau-nés en matière de VLT. À ce jour, elles ont servi à la conception d'un nouvel appareil, Inolivent-8, un ventilateur liquidien spécialement pensé pour les grands prématurés qui est en service depuis l'automne 2020. L'utilisation des prototypes de ventilateurs liquidiens en contexte

in vivo est toujours en cours au laboratoire et nous rapproche lentement, mais sûrement, de futures études cliniques.

Conclusion

La présente étude montre que le sevrage de la VLT par VG ou VOHF est bien toléré chez une population néonatale paralysée et anesthésiée. Durant le sevrage, le PFOB résiduel est éliminé de manière hétérogène. Le PFOB est éliminé préférentiellement dans les zones non-dépendantes de la gravité. Une gestion adéquate du liquide résiduel est importante pour limiter les entraves à l'oxygénation en sortie de VLT. À pression moyenne des voies aériennes égales, les animaux sevrés de la VLT par la VG nécessitent significativement moins d'oxygène que les animaux VOHF dans l'immédiat suivant la VLT. Cependant, la nécessité de maintenir une pression moyenne des voies aériennes identiques dans les deux groupes, pour satisfaire le protocole d'étude, a causé une hyperventilation des animaux du groupe VG. Ceci suggère que l'utilisation de paramètres ventilatoires moins importants durant le sevrage par VG est possible. À l'issue de notre étude, nous proposons donc de privilégier l'utilisation de la VG pour le sevrage de la VLT. Ces résultats seront valorisés dans le futur lors de la mise en place d'un projet de VLT chez un modèle ovin d'extrême prématurité.

RÉFÉRENCES

- Abdel-Hady, H. (2015). Caffeine therapy in preterm infants. *World Journal of Clinical Pediatrics*, 4(4), 81. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v4.i4.81>
- Adler, A., Amyot, R., Guardo, R., Bates, J. H., & Berthiaume, Y. (1997). Monitoring changes in lung air and liquid volumes with electrical impedance tomography. *J Appl Physiol* (1985), 83(5), 1762-1767. <https://doi.org/10.1152/jappl.1997.83.5.1762>
- Albertine, K. H. (2015). Utility of large-animal models of BPD: chronically ventilated preterm lambs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 308(10), L983-L1001. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00178.2014>
- Armstrong, R. K., Carlisle, H. R., Davis, P. G., Schibler, A., & Tingay, D. G. (2011). Distribution of tidal ventilation during volume-targeted ventilation is variable and influenced by age in the preterm lung. *Intensive Care Medicine*, 37(5), 839-846. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2157-9>
- Auten, R. L., Vozzelli, M., & Clark, R. H. (2001). VOLUTRAUMA. *Clinics in Perinatology*, 28(3), 505-515. [https://doi.org/10.1016/s0095-5108\(05\)70103-2](https://doi.org/10.1016/s0095-5108(05)70103-2)
- Avoine, O., Bosse, D., Beaudry, B., Beaulieu, A., Albadine, R., Praud, J. P., Robert, R., Micheau, P., & Walti, H. (2011). Total liquid ventilation efficacy in an ovine model of severe meconium aspiration syndrome. *Crit Care Med*, 39(5), 1097-1103. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31820ead1a>
- Axelsson, B. (2007). Optimisation in fluoroscopy. *Biomed Imaging Interv J*, 3(2), e47. <https://doi.org/10.2349/bij.3.2.e47>
- Bachofen, H., & Hildebrandt, J. (1971). Area analysis of pressure-volume hysteresis in mammalian lungs. *J Appl Physiol*, 30(4), 493-497. <https://doi.org/10.1152/jappl.1971.30.4.493>
- Barr, P. (1991). The use of dexamethasone in full-term infants with severe respiratory failure and pulmonary barotrauma. *J Paediatr Child Health*, 27(6), 366-369. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.1991.tb00421.x>
- Bhutani, V. K., Abbasi, S., & Sivieri, E. M. (1988). Continuous skeletal muscle paralysis: effect on neonatal pulmonary mechanics. *Pediatrics*, 81(3), 419-422. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3344185>
- Birukov, K. G., Jacobson, J. R., Flores, A. A., Ye, S. Q., Birukova, A. A., Verin, A. D., & Garcia, J. G. (2003). Magnitude-dependent regulation of pulmonary endothelial cell barrier function by cyclic stretch. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 285(4), L785-797. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00336.2002>
- Bjorklund, L. J., Ingimarsson, J., Curstedt, T., John, J., Robertson, B., Werner, O., & Vilstrup, C. T. (1997). Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr Res*, 42(3), 348-355. <https://doi.org/10.1203/00006450-199709000-00016>
- Brew, N., Hooper, S. B., Allison, B. J., Wallace, M. J., & Harding, R. (2011). Injury and repair in the very immature lung following brief mechanical ventilation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 301(6), L917-926. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00207.2011>

- Bruns, A. S., Lau, P. E., Dhillon, G. S., Hagan, J., Kailin, J. A., Mallory, G. B., Lohmann, P., Olutoye, O. O., Ruano, R., & Fernandes, C. J. (2018). Predictive value of oxygenation index for outcomes in left-sided congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, *53*(9), 1675-1680. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.12.023>
- Cantin, D., Djeddi, D., Carriere, V., Samson, N., Nault, S., Jia, W. L., Beck, J., & Praud, J. P. (2016). Inhibitory Effect of Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation on Gastroesophageal Reflux. *PLoS One*, *11*(1), e0146742. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146742>
- Clark, R. H., Gerstmann, D. R., Null, D. M., Jr., & deLemos, R. A. (1992). Prospective randomized comparison of high-frequency oscillatory and conventional ventilation in respiratory distress syndrome. *Pediatrics*, *89*(1), 5-12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1728021>
- Cools, F., Offringa, M., & Askie, L. M. (2015). Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*(3), CD000104. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000104.pub4>
- Courtney, S. E., Durand, D. J., Asselin, J. M., Hudak, M. L., Aschner, J. L., & Shoemaker, C. T. (2002). High-Frequency Oscillatory Ventilation versus Conventional Mechanical Ventilation for Very-Low-Birth-Weight Infants. *New England Journal of Medicine*, *347*(9), 643-652. <https://doi.org/10.1056/nejmoa012750>
- Cunningham, C. K., McMillan, J. A., & Gross, S. J. (1991). Rehospitalization for respiratory illness in infants of less than 32 weeks' gestation. *Pediatrics*, *88*(3), 527-532. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1881733>
- Dauger, S., Leteurtre, S., & Beaufils, F. (2010). *Réanimation pédiatrique*. Wolters Kluwer France. <https://books.google.ca/books?id=2KhyBAAAQBAJ>
- Davey, M. G., Hooper, S. B., Tester, M. L., Johns, D. P., & Harding, R. (1999). Respiratory function in lambs after in utero treatment of lung hypoplasia by tracheal obstruction. *J Appl Physiol* (1985), *87*(6), 2296-2304. <https://doi.org/10.1152/jappl.1999.87.6.2296>
- Davis, J. M., Dickerson, B., Metlay, L., & Penney, D. P. (1991). Differential effects of oxygen and barotrauma on lung injury in the neonatal piglet. *Pediatr Pulmonol*, *10*(3), 157-163. <https://doi.org/10.1002/ppul.1950100305>
- Davis, P. G., Schmidt, B., Roberts, R. S., Doyle, L. W., Asztalos, E., Haslam, R., Sinha, S., Tin, W., & Caffeine for Apnea of Prematurity Trial, G. (2010). Caffeine for Apnea of Prematurity trial: benefits may vary in subgroups. *J Pediatr*, *156*(3), 382-387. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.09.069>
- De Las Heras Guillamón, M., & Borderías Clau, L. (2010). The Sheep as a Large Animal Experimental Model in Respiratory Diseases Research [10.1016/S1579-2129(11)60001-3]. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*, *46*(10), 499-501. [https://doi.org/10.1016/S1579-2129\(11\)60001-3](https://doi.org/10.1016/S1579-2129(11)60001-3)
- deLemos, R. A., Coalson, J. J., deLemos, J. A., King, R. J., Clark, R. H., & Gerstmann, D. R. (1992). Rescue ventilation with high frequency oscillation in premature baboons with hyaline membrane disease. *Pediatr Pulmonol*, *12*(1), 29-36. <https://doi.org/10.1002/ppul.1950120108>
- Desai, J. P., & Moustarah, F. (2021). Pulmonary Compliance. In *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30855908>

- Djonov, V., Baum, O., & Burri, P. H. (2003). Vascular remodeling by intussusceptive angiogenesis. *Cell and Tissue Research*, 314(1), 107-117. <https://doi.org/10.1007/s00441-003-0784-3>
- Doctor, A., Price, B., Bhargava, N., DiCanzio, J., & Arnold, J. H. (2001). High-frequency oscillatory ventilation of the perfluorocarbon-filled lung: dose-response relationships in an animal model of acute lung injury. *Crit Care Med*, 29(4), 847-854. <https://doi.org/10.1097/00003246-200104000-00033>
- Durand, M., Snyder, J. R., Gangitano, E., & Wu, P. Y. (1990). Oxygenation index in patients with meconium aspiration: conventional and extracorporeal membrane oxygenation therapy. *Crit Care Med*, 18(4), 373-377. <https://doi.org/10.1097/00003246-199004000-00005>
- Eber, E., & Zach, M. S. (2001). Long term sequelae of bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy). *Thorax*, 56(4), 317-323. <https://doi.org/10.1136/thorax.56.4.317>
- Edwards, Z., & Annamaraju, P. (2021). Physiology, Lung Compliance. In *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32119404>
- Escolar, J. D., & Escolar, A. (2004). Lung hysteresis: a morphological view. *Histol Histopathol*, 19(1), 159-166. <https://doi.org/10.14670/HH-19.159>
- Fehrenbach, H. (2001). Alveolar epithelial type II cell: defender of the alveolus revisited. *Respir Res*, 2(1), 33-46. <https://doi.org/10.1186/rr36>
- Foglia, E. E., Owen, L. S., Thio, M., Ratcliffe, S. J., Lista, G., Te Pas, A., Hummler, H., Nadkarni, V., Ades, A., Posencheg, M., Keszler, M., Davis, P., & Kirpalani, H. (2015). Sustained Aeration of Infant Lungs (SAIL) trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 16, 95. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0601-9>
- Forman, D. L., Bhutani, V. K., Tran, N., & Shaffer, T. H. (1986). A new approach to induced hypothermia. *J Surg Res*, 40(1), 36-42. [https://doi.org/10.1016/0022-4804\(86\)90142-3](https://doi.org/10.1016/0022-4804(86)90142-3)
- Foust, R., 3rd, Tran, N. N., Cox, C., Miller, T. F., Jr., Greenspan, J. S., Wolfson, M. R., & Shaffer, T. H. (1996). Liquid assisted ventilation: an alternative ventilatory strategy for acute meconium aspiration injury. *Pediatr Pulmonol*, 21(5), 316-322. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199605\)21:5<316::AID-PPUL7>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199605)21:5<316::AID-PPUL7>3.0.CO;2-K)
- Fredberg, J. J. (1980). Augmented diffusion in the airways can support pulmonary gas exchange. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 49(2), 232-238. <https://doi.org/10.1152/jappl.1980.49.2.232>
- Frerichs, I., Amato, M. B., van Kaam, A. H., Tingay, D. G., Zhao, Z., Grychtol, B., Bodenstein, M., Gagnon, H., Bohm, S. H., Teschner, E., Stenqvist, O., Mauri, T., Torsani, V., Camporota, L., Schibler, A., Wolf, G. K., Gommers, D., Leonhardt, S., Adler, A., & group, T. s. (2017). Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: consensus statement of the TRanslational EIT developmeNt stuDY group. *Thorax*, 72(1), 83-93. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208357>
- Frerichs, I., Schiffmann, H., Oehler, R., Dudykevych, T., Hahn, G., Hinz, J., & Hellige, G. (2003). Distribution of lung ventilation in spontaneously breathing neonates lying

- in different body positions. *Intensive Care Medicine*, 29(5), 787-794. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1726-y>
- Fujino, Y., Kirmse, M., Hess, D., & Kacmarek, R. M. (1999). The effect of mode, inspiratory time, and positive end-expiratory pressure on partial liquid ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*, 159(4 Pt 1), 1087-1095. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.4.9711021>
- Gastiasoro-Cuesta, E., Alvarez-Diaz, F. J., Arnaiz-Renedo, A., Fernandez-Ruanova, B., Lopez-de-Heredia, Y. G. J., Roman-Etxebarria, L., Alfonso-Sanchez, L. F., & Valls-i-Soler, A. (2001). The cardiovascular effects of partial liquid ventilation in newborn lambs after experimental meconium aspiration. *Pediatr Crit Care Med*, 2(4), 334-339. <https://doi.org/10.1097/00130478-200110000-00010>
- Georgeson, G. D., Szöny, B. J., Streitman, K., Varga, I. S., Kovács, A., Kovács, L., & László, A. (2002). Antioxidant enzyme activities are decreased in preterm infants and in neonates born via caesarean section. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 103(2), 136-139. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(02\)00050-7](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(02)00050-7)
- Goodhue, L. D. (1942). Insecticidal Aerosol Production. Spraying Solutions in Liquefied Gases. *Industrial & Engineering Chemistry*, 34(12), 1456-1459. <https://doi.org/10.1021/ie50396a009>
- Greenblatt, E. E., Butler, J. P., Venegas, J. G., & Winkler, T. (2014). Pendelluft in the bronchial tree. *J Appl Physiol (1985)*, 117(9), 979-988. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00466.2014>
- Groneck, P., Gotze-Speer, B., Oppermann, M., Eiffert, H., & Speer, C. P. (1994). Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates. *Pediatrics*, 93(5), 712-718. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8165067>
- Hansmann, G., Sallmon, H., Roehr, C. C., Kourembanas, S., Austin, E. D., & Koestenberger, M. (2021). Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Research*, 89(3), 446-455. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0993-4>
- Harris, R. S. (2005). Pressure-volume curves of the respiratory system. *Respir Care*, 50(1), 78-98; discussion 98-79. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15636647>
- Henderson, Y., Chillingworth, F. P., & Whitney, J. L. (1915). THE RESPIRATORY DEAD SPACE. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 38(1), 1-19. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1915.38.1.1>
- Herber-Jonat, S., Vuckovic, A., Mittal, R., Hilgendorff, A., Jani, J. C., & Flemmer, A. W. (2014). Intrapulmonary instillation of perfluorooctylbromide improves lung growth, alveolarization, and lung mechanics in a fetal rabbit model of diaphragmatic hernia. *Pediatr Crit Care Med*, 15(9), e379-388. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000271>
- Hernandez, L. A., Peavy, K. J., Moise, A. A., & Parker, J. C. (1989). Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. *J Appl Physiol (1985)*, 66(5), 2364-2368. <https://doi.org/10.1152/jappl.1989.66.5.2364>
- Hess, D. R. (2014). Respiratory Mechanics in Mechanically Ventilated Patients. *Respiratory Care*, 59(11), 1773-1794. <https://doi.org/10.4187/respcare.03410>

- Hills, B. A. (1999). An alternative view of the role(s) of surfactant and the alveolar model. *J Appl Physiol* (1985), 87(5), 1567-1583. <https://doi.org/10.1152/jappl.1999.87.5.1567>
- Hirschl, R. B., Overbeck, M. C., Parent, A., Hernandez, R., Schwartz, S., Dosanjh, A., Johnson, K., & Bartlett, R. H. (1994). Liquid ventilation provides uniform distribution of perfluorocarbon in the setting of respiratory failure. *Surgery*, 116(2), 159-167; discussion 167-158. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8047981>
- Hislop, A. A. (2002). Airway and blood vessel interaction during lung development. *Journal of Anatomy*, 201(4), 325-334. <https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.2002.00097.x>
- Hoepker, A., Seear, M., Petrocheilou, A., Hayes, D., Nair, A., Deodhar, J., Kadam, S., & O'Toole, J. (2008). Wilson-Mikity syndrome: Updated diagnostic criteria based on nine cases and a review of the literature. *Pediatric Pulmonology*, 43(10), 1004-1012. <https://doi.org/10.1002/ppul.20900>
- Hoffman, S. B., Lakhani, A., & Viscardi, R. M. (2021). The association between carbon dioxide, cerebral blood flow, and autoregulation in the premature infant. *J Perinatol*, 41(2), 324-329. <https://doi.org/10.1038/s41372-020-00835-4>
- Hood, C. I., & Modell, J. H. (2000). A morphologic study of long-term retention of fluorocarbon after liquid ventilation. *Chest*, 118(5), 1436-1440. <https://doi.org/10.1378/chest.118.5.1436>
- Hopkins, E., & Sharma, S. (2021). Physiology, Functional Residual Capacity. In *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29763183>
- Husain, A. N., Siddiqui, N. H., & Stocker, J. T. (1998). Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol*, 29(7), 710-717. [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(98\)90280-5](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(98)90280-5)
- Jackson, J. C., Standaert, T. A., Truog, W. E., & Hodson, W. A. (1994). Full-tidal liquid ventilation with perfluorocarbon for prevention of lung injury in newborn non-human primates. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol*, 22(4), 1121-1132. <https://doi.org/10.3109/10731199409138807>
- Jeng, M. J., Trevisanuto, D., Weis, C. M., Fox, W. W., Cullen, A. B., Wolfson, M. R., & Shaffer, T. H. (2001). Role of ventilation strategy on perfluorochemical evaporation from the lungs. *J Appl Physiol* (1985), 90(4), 1365-1372. <https://doi.org/10.1152/jappl.2001.90.4.1365>
- Jeng, M. J., Yang, S. S., Hwang, B., Wolfson, M. R., & Shaffer, T. H. (2006). Effects of perfluorochemical evaporative properties on oxygenation during partial liquid ventilation. *Pediatr Int*, 48(6), 608-615. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2006.02287.x>
- Jiang, L., Feng, H., Chen, X., Liang, K., & Ni, C. (2017). Low Tidal Volume Reduces Lung Inflammation Induced by Liquid Ventilation in Piglets With Severe Lung Injury. *Artif Organs*, 41(5), 440-445. <https://doi.org/10.1111/aor.12784>
- Jobe, A. H. (2011). The new bronchopulmonary dysplasia. *Current Opinion in Pediatrics*, 23(2), 167-172. <https://doi.org/10.1097/mop.0b013e3283423e6b>
- Jobe, A. H. (2012). What is BPD in 2012 and what will BPD become? *Early Hum Dev*, 88 Suppl 2, S27-28. [https://doi.org/10.1016/S0378-3782\(12\)70009-9](https://doi.org/10.1016/S0378-3782(12)70009-9)
- Jobe, A. H., & Bancalari, E. (2001). Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*, 163(7), 1723-1729. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.2011060>

- Johnson, P. N., Miller, J., & Gormley, A. K. (2011). Continuous-infusion neuromuscular blocking agents in critically ill neonates and children. *Pharmacotherapy*, 31(6), 609-620. <https://doi.org/10.1592/phco.31.6.609>
- Keszler, M. (2006). Volume-targeted ventilation. *Early Hum Dev*, 82(12), 811-818. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2006.09.008>
- Keszler, M., Ryckman, F. C., McDonald, J. V., Sweet, L. D., Moront, M. G., Boegli, M. J., Cox, C., & Leftridge, C. A. (1992). A prospective, multicenter, randomized study of high versus low positive end-expiratory pressure during extracorporeal membrane oxygenation. *The Journal of Pediatrics*, 120(1), 107-113. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)80612-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)80612-2)
- Khemani, E., McElhinney, D. B., Rhein, L., Andrade, O., Lacro, R. V., Thomas, K. C., & Mullen, M. P. (2007). Pulmonary Artery Hypertension in Formerly Premature Infants With Bronchopulmonary Dysplasia: Clinical Features and Outcomes in the Surfactant Era. *Pediatrics*, 120(6), 1260-1269. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0971>
- Kinsella, J. P., Greenough, A., & Abman, S. H. (2006). Bronchopulmonary dysplasia. *The Lancet*, 367(9520), 1421-1431. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)68615-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)68615-7)
- Klingenberg, C., Wheeler, K. I., McCallion, N., Morley, C. J., & Davis, P. G. (2017). Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003666.pub4>
- Kohlhauer, M., Boissady, E., Lidouren, F., de Rochefort, L., Nadeau, M., Rambaud, J., Hutin, A., Dubuisson, R. M., Guillot, G., Pey, P., Bruneval, P., Fortin-Pellerin, E., Sage, M., Walti, H., Cariou, A., Ricard, J. D., Berdeaux, A., Mongardon, N., Ghaleh, B., . . . Tissier, R. (2020). A new paradigm for lung-conservative total liquid ventilation. *EBioMedicine*, 52, 102365. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.08.026>
- Konstantinos Katsoulis, K., Kostikas, K., & Kontakiotis, T. (2016). Techniques for assessing small airways function: Possible applications in asthma and COPD. *Respiratory Medicine*, 119, e2-e9. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.05.003>
- Kramer, B. W., & Jobe, A. H. (2005). The clever fetus: responding to inflammation to minimize lung injury. *Biol Neonate*, 88(3), 202-207. <https://doi.org/10.1159/000087583>
- Kraybill, E. N., Runyan, D. K., Bose, C. L., & Khan, J. H. (1989). Risk factors for chronic lung disease in infants with birth weights of 751 to 1000 grams. *The Journal of Pediatrics*, 115(1), 115-120. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(89\)80345-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(89)80345-2)
- Kugelman, A., & Durand, M. (2011). A comprehensive approach to the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Pulmonology*, 46(12), 1153-1165. <https://doi.org/10.1002/ppul.21508>
- Kumar, D., Super, D. M., Fajardo, R. A., Stork, E. E., Moore, J. J., & Saker, F. A. (2004). Predicting outcome in neonatal hypoxic respiratory failure with the score for neonatal acute physiology (SNAP) and highest oxygen index (OI) in the first 24 hours of admission. *J Perinatol*, 24(6), 376-381. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211110>

- Lal, C. V., & Ambalavanan, N. (2015). Genetic predisposition to bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*, 39(8), 584-591. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.09.004>
- Lampland, A. L., & Mammel, M. C. (2007). The role of high-frequency ventilation in neonates: evidence-based recommendations. *Clin Perinatol*, 34(1), 129-144, viii. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2006.12.004>
- Leach, C. L., Fuhrman, B. P., Morin, F. C., 3rd, & Rath, M. G. (1993). Perfluorocarbon-associated gas exchange (partial liquid ventilation) in respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *Crit Care Med*, 21(9), 1270-1278. <https://doi.org/10.1097/00003246-199309000-00008>
- Leach, C. L., Greenspan, J. S., Rubenstein, S. D., Shaffer, T. H., Wolfson, M. R., Jackson, J. C., DeLemos, R., & Fuhrman, B. P. (1996). Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. The LiquiVent Study Group. *N Engl J Med*, 335(11), 761-767. <https://doi.org/10.1056/NEJM199609123351101>
- Leach, C. L., Holm, B., Morin, F. C., 3rd, Fuhrman, B. P., Papo, M. C., Steinhorn, D., & Hernan, L. J. (1995). Partial liquid ventilation in premature lambs with respiratory distress syndrome: efficacy and compatibility with exogenous surfactant. *J Pediatr*, 126(3), 412-420. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(95\)70461-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(95)70461-2)
- Lemyre, B., Dunn, M., & Thebaud, B. (2020). L'administration postnatale de corticostéroïdes pour prévenir ou traiter la dysplasie bronchopulmonaire chez les nouveau-nés prématurés. *Paediatrics & Child Health*, 25(5), 327-331. <https://doi.org/10.1093/pch/pxaa072>
- Levitzky, M. G. (2013). Chapter 3. Alveolar Ventilation. In *Pulmonary Physiology*, 8e. The McGraw-Hill Companies. accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=57345684
- Lista, G., Castoldi, F., Fontana, P., Reali, R., Reggiani, A., Bianchi, S., & Compagnoni, G. (2006). Lung inflammation in preterm infants with respiratory distress syndrome: Effects of ventilation with different tidal volumes. *Pediatric Pulmonology*, 41(4), 357-363. <https://doi.org/10.1002/ppul.20363>
- Lowe, C., Tuma, R. F., Sivieri, E. M., & Shaffer, T. H. (1979). Liquid ventilation: cardiovascular adjustments with secondary hyperlactatemia and acidosis. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 47(5), 1051-1057. <https://doi.org/10.1152/jappl.1979.47.5.1051>
- Maquet. (2021). *SERVO-i VENTILATOR SYSTEM V8.0 - User's Manual*
- Mariani, G., Cifuentes, J., & Carlo, W. A. (1999). Randomized Trial of Permissive Hypercapnia in Preterm Infants. *Pediatrics*, 104(5), 1082-1088. <https://doi.org/10.1542/peds.104.5.1082>
- Mattrey, R. F. (1989). Perfluorooctylbromide: a new contrast agent for CT, sonography, and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*, 152(2), 247-252. <https://doi.org/10.2214/ajr.152.2.247>
- McBee, E. T. (1947). Fluorine Chemistry. *Industrial & Engineering Chemistry*, 39(3), 236-237. <https://doi.org/10.1021/ie50447a002>
- Mecham, R. P. (2018). Elastin in lung development and disease pathogenesis. *Matrix Biol*, 73, 6-20. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.005>

- Mefford, B., Donaldson, J. C., & Bissell, B. D. (2020). To Block or Not: Updates in Neuromuscular Blockade in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Ann Pharmacother*, *54*(9), 899-906. <https://doi.org/10.1177/1060028020910132>
- Mehler, K., Oberthuer, A., Keller, T., Becker, I., Valter, M., Roth, B., & Kribs, A. (2016). Survival Among Infants Born at 22 or 23 Weeks' Gestation Following Active Prenatal and Postnatal Care. *JAMA Pediatrics*, *170*(7), 671. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.0207>
- Meyers, M., Rodrigues, N., & Ari, A. (2019). High-frequency oscillatory ventilation: A narrative review. *Can J Respir Ther*, *55*, 40-46. <https://doi.org/10.29390/cjrt-2019-004>
- Miller, T. F., Milestone, B., Stern, R., Shaffer, T. H., & Wolfson, M. R. (2001). Effects of perfluorochemical distribution and elimination dynamics on cardiopulmonary function. *J Appl Physiol* (1985), *90*(3), 839-849. <https://doi.org/10.1152/jappl.2001.90.3.839>
- Morley, C. J. (2012). Volume-Limited and Volume-Targeted Ventilation. *Clinics in Perinatology*, *39*(3), 513-523. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2012.06.016>
- Morty, R. E. (2011). Targeting elastase in bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*, *184*(5), 496-497. <https://doi.org/10.1164/rccm.201105-0930ED>
- Moschino, L., Zivanovic, S., Hartley, C., Trevisanuto, D., Baraldi, E., & Roehr, C. C. (2020). Caffeine in preterm infants: where are we in 2020? *ERJ Open Res*, *6*(1). <https://doi.org/10.1183/23120541.00330-2019>
- Muensterer, O., Till, H., Bergmann, F., Klis, V., Metzger, R., Deprest, J., & Simbruner, G. (2004). Lung growth induced by prenatal instillation of perfluorocarbon into the fetal rabbit lung. *Pediatric Surgery International*, *20*(4). <https://doi.org/10.1007/s00383-003-1120-4>
- Nadeau, M., Micheau, P., Robert, R., Avoine, O., Tissier, R., Germim, P. S., Vandamme, J., Praud, J., & Walti, H. (2014). Core Body Temperature Control by Total Liquid Ventilation Using a Virtual Lung Temperature Sensor. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *61*(12), 2859-2868. <https://doi.org/10.1109/TBME.2014.2332293>
- Nadeau, M., Sage, M., Kohlhauser, M., Mousseau, J., Vandamme, J., Fortin-Pellerin, E., Praud, J. P., Tissier, R., Walti, H., & Micheau, P. (2017). Optimal Control of Inspired Perfluorocarbon Temperature for Ultrafast Hypothermia Induction by Total Liquid Ventilation in an Adult Patient Model. *IEEE Trans Biomed Eng*, *64*(12), 2760-2770. <https://doi.org/10.1109/TBME.2017.2671741>
- Nadeau, M., Sage, M., Kohlhauser, M., Vandamme, J., Mousseau, J., Robert, R., Tissier, R., Praud, J. P., Walti, H., & Micheau, P. (2016). Thermal Dynamics in Newborn and Juvenile Models Cooled by Total Liquid Ventilation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *63*(7), 1483-1491. <https://doi.org/10.1109/TBME.2015.2496938>
- Naik, A. S., Kallapur, S. G., Bachurski, C. J., Jobe, A. H., Michna, J., Kramer, B. W., & Ikegami, M. (2001). Effects of ventilation with different positive end-expiratory pressures on cytokine expression in the preterm lamb lung. *Am J Respir Crit Care Med*, *164*(3), 494-498. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.3.2010127>

- Namba, F., Fujimura, M., & Tamura, M. (2016). Bubbly and cystic appearance in chronic lung disease: Is this diagnosed as Wilson-Mikity syndrome? *Pediatr Int*, 58(4), 251-253. <https://doi.org/10.1111/ped.12901>
- Nkadi, P. O., Merritt, T. A., & Pillers, D. A. (2009). An overview of pulmonary surfactant in the neonate: genetics, metabolism, and the role of surfactant in health and disease. *Mol Genet Metab*, 97(2), 95-101. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.01.015>
- Northway, W. H., Jr., Rosan, R. C., & Porter, D. Y. (1967). Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*, 276(7), 357-368. <https://doi.org/10.1056/NEJM196702162760701>
- Null, D. (2014). *3100A High Frequency Oscillatory Ventilator: Neonatal disease-specific guidelines* (CareFusion ed.)
- O'Donnell, C. P., Bruschetti, M., Davis, P. G., Morley, C. J., Moja, L., Calevo, M. G., & Zappettini, S. (2015). Sustained versus standard inflations during neonatal resuscitation to prevent mortality and improve respiratory outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*(7), CD004953. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004953.pub2>
- O'Hagan, D. (2008). Understanding organofluorine chemistry. An introduction to the C-F bond. *Chem Soc Rev*, 37(2), 308-319. <https://doi.org/10.1039/b711844a>
- O'Reilly, M., Hooper, S. B., Allison, B. J., Flecknoe, S. J., Snibson, K., Harding, R., & Sozo, F. (2009). Persistent bronchiolar remodeling following brief ventilation of the very immature ovine lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 297(5), L992-L1001. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00099.2009>
- Ogawa, Y., Miyasaka, K., Kawano, T., Imura, S., Inukai, K., Okuyama, K., Oguchi, K., Togari, H., Nishida, H., & Mishina, J. (1993). A multicenter randomized trial of high frequency oscillatory ventilation as compared with conventional mechanical ventilation in preterm infants with respiratory failure. *Early Human Development*, 32(1), 1-10. [https://doi.org/10.1016/0378-3782\(93\)90088-c](https://doi.org/10.1016/0378-3782(93)90088-c)
- Okamoto, H., Yamanouchi, K., & Yokoyama, K. (1975). Retention of perfluorochemicals in circulating blood and organs of animals after intravenous injection of their emulsions. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 23(7), 1452-1457. <https://doi.org/10.1248/cpb.23.1452>
- Palmer, O., Gupta, M., & Whitesel, E. (2019). Extubate or Extu-wait: Early Extubation and Risk of Failed Extubation in Very Preterm Infants. *Pediatrics*, 144(2 MeetingAbstract), 636-636. https://doi.org/10.1542/peds.144.2_MeetingAbstract.636
- Partridge, E. A., Davey, M. G., Hornick, M. A., & Flake, A. W. (2017). An EXTrauterine environment for neonatal development: EXTENDING fetal physiology beyond the womb. *Semin Fetal Neonatal Med*, 22(6), 404-409. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.04.006>
- Patwa, A., & Shah, A. (2015). Anatomy and physiology of respiratory system relevant to anaesthesia. *Indian J Anaesth*, 59(9), 533-541. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.165849>
- Penn, R. B., Wolfson, M. R., & Shaffer, T. H. (1988). Effect of ventilation on mechanical properties and pressure-flow relationships of immature airways. *Pediatr Res*, 23(5), 519-524. <https://doi.org/10.1203/00006450-198805000-00017>

- Petersson, J., & Glenny, R. W. (2014). Gas exchange and ventilation-perfusion relationships in the lung. *Eur Respir J*, 44(4), 1023-1041. <https://doi.org/10.1183/09031936.00037014>
- Pham, T., Brochard, L. J., & Slutsky, A. S. (2017). Mechanical Ventilation: State of the Art. *Mayo Clinic Proceedings*, 92(9), 1382-1400. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.05.004>
- Pillow, J. (2016). *High-Frequency Oscillatory Ventilation: Theory and Practical Applications*. Drägerwerk AG & Co. KGaA.
- Pillow, J. J. (2005). High-frequency oscillatory ventilation: mechanisms of gas exchange and lung mechanics. *Crit Care Med*, 33(3 Suppl), S135-141. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000155789.52984.b7>
- Pillow, J. J. (2012). Tidal volume, recruitment and compliance in HFOV: same principles, different frequency: Figure 1-. *European Respiratory Journal*, 40(2), 291-293. <https://doi.org/10.1183/09031936.00020012>
- Polglase, G. R., Wallace, M. J., Morgan, D. L., & Hooper, S. B. (2006). Increases in lung expansion alter pulmonary hemodynamics in fetal sheep. *J Appl Physiol (1985)*, 101(1), 273-282. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01544.2005>
- Praud, J.-P., Miura, Y., & Frasch, M. G. (2017). Chapter 31 - Animal Models for the Study of Neonatal Disease. In P. M. Conn (Ed.), *Animal Models for the Study of Human Disease (Second Edition)* (pp. 805-837). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809468-6.00031-0>
- Rambaud, J., Lidouren, F., Sage, M., Kohlhauer, M., Nadeau, M., Fortin-Pellerin, E., Micheau, P., Zilberstein, L., Mongardon, N., Ricard, J. D., Terada, M., Bruneval, P., Berdeaux, A., Ghaleh, B., Walti, H., & Tissier, R. (2018). Hypothermic total liquid ventilation after experimental aspiration-associated acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*, 8(1), 57. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0404-8>
- Reoma, J. L., Rojas, A., Kim, A. C., Khouri, J. S., Boothman, E., Brown, K., Grotberg, J., Cook, K. E., Bartlett, R. H., Hirschl, R. B., & Mychaliska, G. B. (2009). Development of an artificial placenta I: pumpless arterio-venous extracorporeal life support in a neonatal sheep model. *Journal of Pediatric Surgery*, 44(1), 53-59. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2008.10.009>
- Riess, J. G. (2005). Understanding the fundamentals of perfluorocarbons and perfluorocarbon emulsions relevant to in vivo oxygen delivery. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol*, 33(1), 47-63. <https://doi.org/10.1081/bio-200046659>
- Robert, R., Micheau, P., & Walti, H. (2009). Optimal expiratory volume profile in tidal liquid ventilation under steady state conditions, based on a symmetrical lung model. *ASAIO J*, 55(1), 63-72. <https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e3181911821>
- Rodriguez-Roisin, R., & Roca, J. (2005). Mechanisms of hypoxemia. *Intensive Care Med*, 31(8), 1017-1019. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-2678-1>
- Roth, C. J., Förster, K. M., Hilgendorff, A., Ertl-Wagner, B., Wall, W. A., & Flemmer, A. W. (2018). Gas exchange mechanisms in preterm infants on HFOV – a computational approach. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30830-x>

- Sage, M., Nadeau, M., Forand-Choiniere, C., Mousseau, J., Vandamme, J., Berger, C., Tremblay-Roy, J. S., Tissier, R., Micheau, P., & Fortin-Pellerin, E. (2018). Assessing the impacts of total liquid ventilation on left ventricular diastolic function in a model of neonatal respiratory distress syndrome. *PLoS One*, *13*(1), e0191885. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191885>
- Sage, M., See, W., Nault, S., Morin, C., Michalski, C., Chabot, B., Marouan, S., Lavoie, P. M., Micheau, P., Praud, J. P., & Fortin-Pellerin, E. (2020). Effect of Low Versus High Tidal-Volume Total Liquid Ventilation on Pulmonary Inflammation. *Front Physiol*, *11*, 603. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00603>
- Sage, M., Stowe, S., Adler, A., Forand-Choiniere, C., Nadeau, M., Berger, C., Marouan, S., Micheau, P., Tissier, R., Praud, J. P., & Fortin-Pellerin, E. (2018). Perflubron Distribution During Transition From Gas to Total Liquid Ventilation. *Front Physiol*, *9*, 1723. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01723>
- Samson, N., Fortin-Pellerin, E., & Praud, J. P. (2018). The contribution of ovine models to perinatal respiratory physiology. *Front Biosci (Landmark Ed)*, *23*, 1195-1219. <https://doi.org/10.2741/4639>
- Sant'Anna, G. M., & Keszler, M. (2012). Weaning infants from mechanical ventilation. *Clin Perinatol*, *39*(3), 543-562. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2012.06.003>
- Scheerlinck, J.-P. Y., Snibson, K. J., Bowles, V. M., & Sutton, P. (2008). Biomedical applications of sheep models: from asthma to vaccines. *Trends in Biotechnology*, *26*(5), 259-266. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.02.002>
- Schindelin, J., Arganda-Carreras, I., Frise, E., Kaynig, V., Longair, M., Pietzsch, T., Preibisch, S., Rueden, C., Saalfeld, S., Schmid, B., Tinevez, J. Y., White, D. J., Hartenstein, V., Eliceiri, K., Tomancak, P., & Cardona, A. (2012). Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nat Methods*, *9*(7), 676-682. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2019>
- Schittny, J. C. (2017). Development of the lung. *Cell and Tissue Research*, *367*(3), 427-444. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2545-0>
- Schmidt, B., Roberts, R. S., Davis, P., Doyle, L. W., Barrington, K. J., Ohlsson, A., Solimano, A., & Tin, W. (2006). Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *New England Journal of Medicine*, *354*(20), 2112-2121. <https://doi.org/10.1056/nejmoa054065>
- Schutt, E. G., Klein, D. H., Mattrey, R. M., & Riess, J. G. (2003). Injectable Microbubbles as Contrast Agents for Diagnostic Ultrasound Imaging: The Key Role of Perfluorochemicals. *Angewandte Chemie International Edition*, *42*(28), 3218-3235. <https://doi.org/10.1002/anie.200200550>
- See, W., Morin, C., Sage, M., Stowe, S., Gohier, C., Nault, S., Micheau, P., Adler, A., & Fortin-Pellerin, E. (2021). Air distribution within the lungs after total liquid ventilation in a neonatal ovine model. *Respir Physiol Neurobiol*, *290*, 103666. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2021.103666>
- Shaffer, T. H., Foust, R., 3rd, Wolfson, M. R., & Miller, T. F., Jr. (1997). Analysis of perfluorochemical elimination from the respiratory system. *J Appl Physiol (1985)*, *83*(3), 1033-1040. <https://doi.org/10.1152/jappl.1997.83.3.1033>
- Shevade, M. (2019). Time constant: What do we need to know to use it? [Review Article]. *Indian Journal of Respiratory Care*, *8*(1), 4-7. https://doi.org/10.4103/ijrc.ijrc_7_18

- Short, E. J., Klein, N. K., Lewis, B. A., Fulton, S., Eisengart, S., Kerckmar, C., Baley, J., & Singer, L. T. (2003). Cognitive and Academic Consequences of Bronchopulmonary Dysplasia and Very Low Birth Weight: 8-Year-Old Outcomes. *Pediatrics*, *112*(5), e359-e359. <https://doi.org/10.1542/peds.112.5.e359>
- Sobotka, K. S., Hooper, S. B., Allison, B. J., Te Pas, A. B., Davis, P. G., Morley, C. J., & Moss, T. J. (2011). An initial sustained inflation improves the respiratory and cardiovascular transition at birth in preterm lambs. *Pediatr Res*, *70*(1), 56-60. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31821d06a1>
- Society, A. C. (1947). Fluorine Nomenclature. *Industrial & Engineering Chemistry*, *39*(3), 241-242. <https://doi.org/10.1021/ie50447a004>
- Spence, R. K., McCoy, S., Costabile, J., Norcross, E. D., Pello, M. J., Alexander, J. B., Wisdom, C., & Camishion, R. C. (1990). Fluosol DA-20 in the treatment of severe anemia: randomized, controlled study of 46 patients. *Crit Care Med*, *18*(11), 1227-1230. <https://doi.org/10.1097/00003246-199011000-00008>
- Stavis, R. L., Cox, C. A., Wolfson, M. R., Cullen, A. B., Roache, R., Hipp, S., & Shaffer, T. H. (1998). Tidal Liquid Ventilation (TLV) Transition to Spontaneous Breathing(SB): 24 Hour Follow-up of Physiologic and Radiographic Correlates 1748. *Pediatric Research*, *43*(4), 298-298. <https://doi.org/10.1203/00006450-199804001-01770>
- Stoll, B. J., Hansen, N. I., Bell, E. F., Walsh, M. C., Carlo, W. A., Shankaran, S., Laptook, A. R., Sánchez, P. J., Van Meurs, K. P., Wyckoff, M., Das, A., Hale, E. C., Ball, M. B., Newman, N. S., Schibler, K., Poindexter, B. B., Kennedy, K. A., Cotten, C. M., Watterberg, K. L., . . . Higgins, R. D. (2015). Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*, *314*(10), 1039. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10244>
- Supinski, G. S., Deal, E. C., Jr., & Kelsen, S. G. (1984). The effects of caffeine and theophylline on diaphragm contractility. *Am Rev Respir Dis*, *130*(3), 429-433. <https://doi.org/10.1164/arrd.1984.130.3.429>
- SUPPORT. (2010). Early CPAP versus Surfactant in Extremely Preterm Infants. *New England Journal of Medicine*, *362*(21), 1970-1979. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0911783>
- Taskar, V., John, J., Evander, E., Robertson, B., & Jonson, B. (1997). Surfactant dysfunction makes lungs vulnerable to repetitive collapse and reexpansion. *Am J Respir Crit Care Med*, *155*(1), 313-320. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.1.9001330>
- Taylor, G. I. (1953). Dispersion of soluble matter in solvent flowing slowly through a tube. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A. Mathematical and Physical Sciences*, *219*(1137), 186-203. <https://doi.org/doi:10.1098/rspa.1953.0139>
- Thomas, N. J., Shaffer, M. L., Willson, D. F., Shih, M. C., & Curley, M. A. (2010). Defining acute lung disease in children with the oxygenation saturation index. *Pediatr Crit Care Med*, *11*(1), 12-17. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181b0653d>
- Thome, U. H., & Ambalavanan, N. (2009). Permissive hypercapnia to decrease lung injury in ventilated preterm neonates. *Semin Fetal Neonatal Med*, *14*(1), 21-27. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2008.08.005>

- Travers, C. P., Abman, S. H., & Carlo, W. A. (2018). Control of Breathing in Preterm Infants. Neonatal ICU and Beyond. *Am J Respir Crit Care Med*, 197(12), 1518-1520. <https://doi.org/10.1164/rccm.201801-0137ED>
- Truog, W. E., Standaert, T. A., Murphy, J. H., Woodrum, D. E., & Hodson, W. A. (1984). Effects of prolonged high-frequency oscillatory ventilation in premature primates with experimental hyaline membrane disease. *Am Rev Respir Dis*, 130(1), 76-80. <https://doi.org/10.1164/arrd.1984.130.1.76>
- Tsuchida, S., Engelberts, D., Peltekova, V., Hopkins, N., Frndova, H., Babyn, P., McKerlie, C., Post, M., McLoughlin, P., & Kavanagh, B. P. (2006). Atelectasis causes alveolar injury in nonatelectatic lung regions. *Am J Respir Crit Care Med*, 174(3), 279-289. <https://doi.org/10.1164/rccm.200506-1006OC>
- van der Burg, P. S., Miedema, M., de Jongh, F. H., Frerichs, I., & van Kaam, A. H. (2014). Cross-sectional changes in lung volume measured by electrical impedance tomography are representative for the whole lung in ventilated preterm infants. *Crit Care Med*, 42(6), 1524-1530. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000230>
- van der Burg, P. S., Miedema, M., de Jongh, F. H., & van Kaam, A. H. (2014). Unilateral atelectasis in a preterm infant monitored with electrical impedance tomography: a case report. *Eur J Pediatr*, 173(12), 1715-1717. <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2399-y>
- van Kaam, A. H., de Jaegere, A., Haitzma, J. J., Van Aalderen, W. M., Kok, J. H., & Lachmann, B. (2003). Positive pressure ventilation with the open lung concept optimizes gas exchange and reduces ventilator-induced lung injury in newborn piglets. *Pediatr Res*, 53(2), 245-253. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000047520.44168.22>
- van Loenhout, R. B., Tibboel, D., Post, M., & Keijzer, R. (2009). Congenital diaphragmatic hernia: comparison of animal models and relevance to the human situation. *Neonatology*, 96(3), 137-149. <https://doi.org/10.1159/000209850>
- Vyshedskiy, A., & Murphy, R. (2012). Pendelluft in Chronic Obstructive Lung Disease Measured with Lung Sounds. *Pulmonary Medicine*, 2012, 1-6. <https://doi.org/10.1155/2012/139395>
- Wada, K., Jobe, A. H., & Ikegami, M. (1997). Tidal volume effects on surfactant treatment responses with the initiation of ventilation in preterm lambs. *J Appl Physiol (1985)*, 83(4), 1054-1061. <https://doi.org/10.1152/jappl.1997.83.4.1054>
- Walsh-Sukys, M. C., Tyson, J. E., Wright, L. L., Bauer, C. R., Korones, S. B., Stevenson, D. K., Verter, J., Stoll, B. J., Lemons, J. A., Papile, L.-A., Shankaran, S., Donovan, E. F., Oh, W., Ehrenkranz, R. A., & Fanaroff, A. A. (2000). Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in the Era Before Nitric Oxide: Practice Variation and Outcomes. *Pediatrics*, 105(1), 14-20. <https://doi.org/10.1542/peds.105.1.14>
- Wang, J., & Dong, W. (2018). Oxidative stress and bronchopulmonary dysplasia. *Gene*, 678, 177-183. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.08.031>
- Watterberg, K. L., Demers, L. M., Scott, S. M., & Murphy, S. (1996). Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics*, 97(2), 210-215. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8584379>
- Webb, H. H., & Tierney, D. F. (1974). Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive

- end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*, 110(5), 556-565. <https://doi.org/10.1164/arrd.1974.110.5.556>
- Weinberger, B., Laskin, D. L., Heck, D. E., & Laskin, J. D. (2002). Oxygen Toxicity in Premature Infants. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 181(1), 60-67. <https://doi.org/10.1006/taap.2002.9387>
- West, J. B. (2012). *Respiratory Physiology: The Essentials*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. <https://books.google.ca/books?id=eLRjk-VDF3cC>
- Wolfson, M. R., & Shaffer, T. H. (2004). Liquid ventilation: an adjunct for respiratory management. *Paediatr Anaesth*, 14(1), 15-23. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2003.01206.x>
- Wolfson, M. R., & Shaffer, T. H. (2005). Pulmonary applications of perfluorochemical liquids: ventilation and beyond. *Paediatr Respir Rev*, 6(2), 117-127. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2005.03.010>
- Woods, C. M., Neslund, G., Kornbrust, E., & Flaim, S. F. (2000). Perflubron attenuates neutrophil adhesion to activated endothelial cells in vitro. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 278(5), L1008-1017. <https://doi.org/10.1152/ajplung.2000.278.5.L1008>
- Yokoyama, K., Yamanouchi, K., & Murashima, R. (1975). Excretion of perfluorochemicals after intravenous injection of their emulsion. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 23(6), 1368-1373. <https://doi.org/10.1248/cpb.23.1368>

ANNEXES

Annexe 1 : Données supplémentaires de l'article

Table S1: Blood gas and oxygen saturation during total liquid ventilation

	20 min TLV		40 min TLV		60 min TLV	
	GV (n = 7)	HFOV (n = 8)	GV (n = 7)	HFOV (n = 8)	GV (n = 7)	HFOV (n = 8)
pH	7.31 [7.14, 7.40]	7.29 [7.15, 7.33]	7.33 [7.24, 7.34]	7.25 [7.22, 7.28]	7.31 [7.25, 7.38]	7.28 [7.25, 7.31]
PaCO ₂ (mmHg)	45.7 [41.5, 51.2]	50.5 [41.1, 54.9]	49.3 [45.8, 59.0]	54.4 [53.1, 59.0]	49.8 [45.8, 53]	49.2 [46.6, 58.9]
PaO ₂ (mmHg)	139 [91.1, 205.7]	122 [95.6, 166.4]	130 [62, 148]	116 [68, 143]	123 [119, 149]	131 [104, 166]
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	21.2 [13.6, 27.8]	20.5 [14.8, 23.8]	22.9 [19.6, 26.5]	20.6 [19.4, 21.7]	21.0 [18.3, 27.5]	21.3 [20.1, 22.7]
Sat (%)	100 [98, 100]	100 [98, 100]	99 [98, 100]	100 [99, 100]	100 [98, 100]	100 [99, 100]

No statistical analysis was performed. Data expressed as median [Q1, Q3].

Time (minutes)	GV fixed parameters		TLV				Weaning with GV (n = 7) or HFOV (n = 8)						GV fixed parameters			
	0	20	0	20	40	60	0	20	40	60	80	100	120	0		20
Respiratory Parameters			Filling													
Blood Gases																
Fluoroscopy																
Electrical Impedance Tomography	Instrumentation															
Dynamic Respiratory System Compliance																
Static Respiratory System Compliance																
PFOB Volume Collection																
Weight Scale Recordings																
Protocol Section	BASELINE		TLV				CONTINUOUS THROUGHOUT PROTOCOL						END OF PROTOCOL		Euthanasia	

Figure S1: Experimental timeline of the protocol. Gray cells represent measurement of the mentioned variable. GV: gas ventilation, HFOV: high-frequency oscillatory ventilation, TLV: total liquid ventilation, PFOB: Perflubron

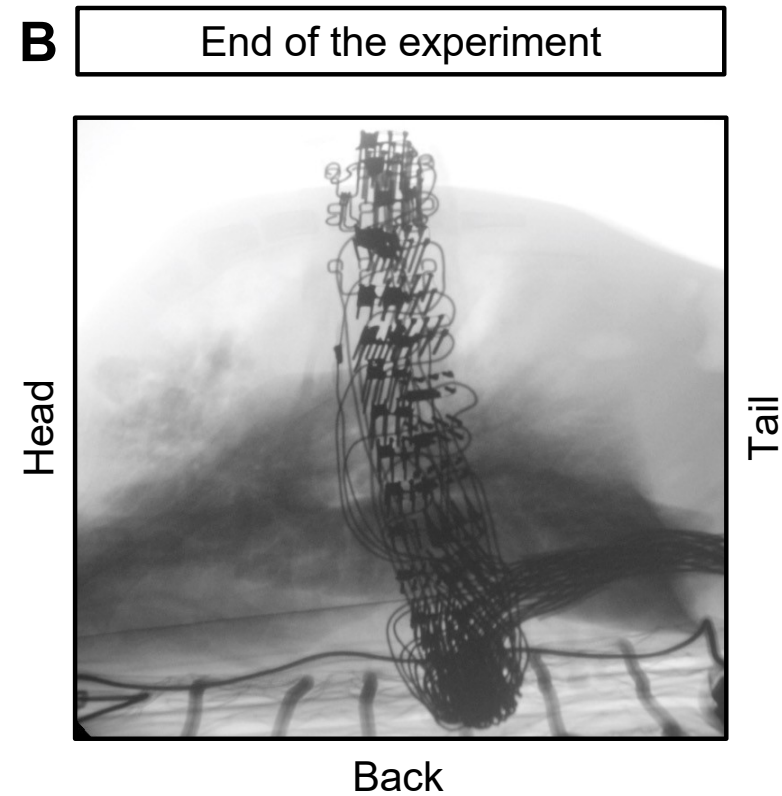
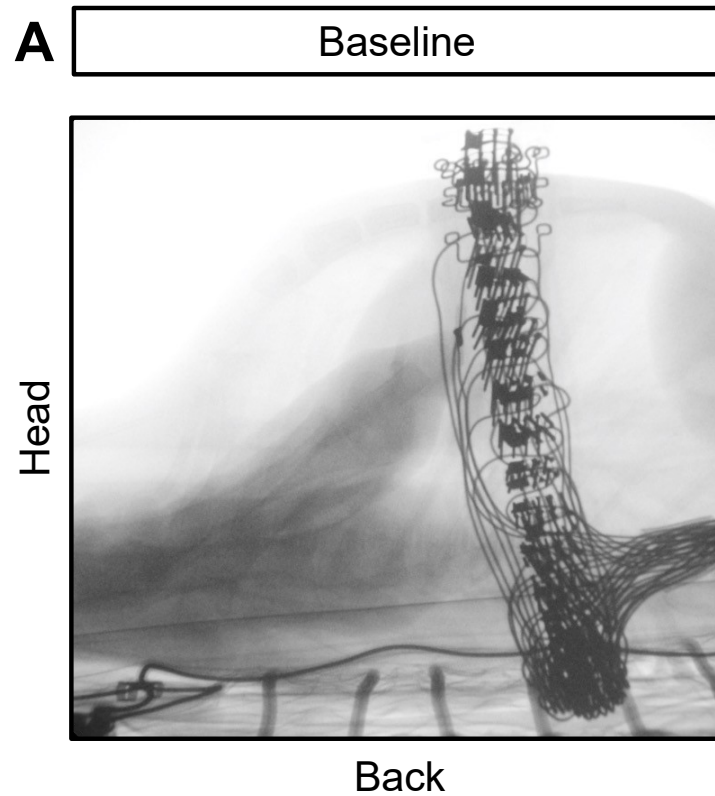


Figure S2: Lateral fluoroscopy of a lamb prior and after weaning from total liquid ventilation. (A): Frame recorded prior to filling lungs with Perflubron following baseline measurements, (B): Frame recorded at the end of the experiment, following 2 h of weaning. Animal is placed on its back; head and tail are out of the frame. Electrical impedance belt is visible around the thorax. Perflubron is radiopaque and appears dark in the frame (B). Following weaning from TLV, some Perflubron remains in the dependent regions.