

Université de Sherbrooke

**Efficacité comparée du lavage pulmonaire thérapeutique par ventilation liquidienne totale et par solution diluée de surfactant exogène dans un modèle ovin de syndrome d'inhalation méconiale**

Par  
SAGE Michaël  
Programme de physiologie et département de pédiatrie

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  
Mai 2016

Membres du jury d'évaluation :  
Évaluateur interne du programme : Dr François-Pierre Counil MD. PhD.  
Évaluateur externe au programme : Dr Arnaud Gagneur MD. PhD.  
Hervé Walti, MD, M.Sc., département de pharmacologie-physiologie et  
département de pédiatrie  
Philippe Micheau, ing., PhD., département de génie mécanique

© SAGE Michaël, 2016

## RÉSUMÉ

### **Efficacité comparée du lavage pulmonaire thérapeutique par ventilation liquidienne totale et par solution diluée de surfactant exogène dans un modèle ovin de syndrome d'inhalation méconiale**

Par

Michaël Sage

Programme d'études supérieures 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, FMSS, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada J1H 5N4.

**Introduction** : Le syndrome d'aspiration méconiale (SAM) est une pathologie respiratoire du nouveau-né qui, dans les cas les plus sévères, peut rester réfractaire aux traitements couramment utilisés et nécessiter in fine le recours à une oxygénation membranaire extracorporelle. Le développement d'un ventilateur liquidien par l'équipe Inolivent a ouvert une nouvelle voie thérapeutique en rendant possible l'utilisation de la ventilation liquidienne totale (VLT) qui utilise un perfluorocarbène liquide afin d'assurer les échanges gazeux tout en effectuant un lavage pulmonaire thérapeutique. En 2011, l'équipe Inolivent a montré la supériorité de la VLT pour retirer le méconium et assurer les échanges gazeux de façon plus efficace que le traitement contrôle, le lavage thérapeutique avec une solution diluée de surfactant exogène (S-LBA). À ce jour, il n'a jamais été montré la possibilité de ramener des agneaux en respiration spontanée au décours d'une VLT pour le traitement d'un SAM sévère. Les objectifs de cette étude sont i) montrer la possibilité de ramener des agneaux nouveau-nés en respiration spontanée sans aide respiratoire après le traitement d'un SAM sévère par VLT, ii) comparer l'efficacité avec le lavage par S-LBA.

**Méthodes** : 12 agneaux nouveau-nés anesthésiés et curarisés ont été instrumentés chirurgicalement. Après l'induction d'un SAM sévère, les agneaux ont subi un lavage pulmonaire thérapeutique soit par VLT (n = 6) ou par S-LBA (n = 6). Les agneaux ont été sevrés de toute ventilation mécanique et suivit en respiration spontanée durant 36 h.

**Résultats** : Il est possible de ramener en respiration spontanée des agneaux nouveau-nés traités par VLT pour le traitement d'un SAM sévère. Le temps nécessaire au sevrage de la ventilation mécanique conventionnelle a été plus court chez le groupe S-LBA.

**Conclusion** : Notre étude met en lumière pour la première fois connue à ce jour, la possibilité de ramener en respiration spontanée des agneaux nouveau-nés suivant une VLT dans le traitement d'un SAM sévère. Ces résultats très importants ouvrent la voie à des études sur l'utilisation de la VLT dans le traitement de détresses respiratoires aiguës.

**Mots clés** : Ventilation liquidienne totale, retour à la respiration spontanée, syndrome d'aspiration méconiale, perfluorocarbène, agneau nouveau-né.

## TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ .....	1
LISTE DES TABLEAUX.....	6
LISTE DES FIGURES .....	7
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	8
INTRODUCTION .....	10
Chapitre 1. SYNDROME D’ASPIRATION MÉCONIALE .....	11
I. Méconium.....	11
II. Inhalation méconiale.....	12
III. Physiopathologie du syndrome d’inhalation méconiale .....	12
III.1 Obstruction mécanique .....	13
III.2 Inflammation.....	14
III.3 Toxicité du méconium et inactivation du surfactant.....	15
III.4 Hypertension artérielle pulmonaire persistante .....	16
IV. Diagnostic du syndrome d’aspiration méconiale .....	16
Chapitre 2. TRAITEMENTS DU SYNDROME D’ASPIRATION MÉCONIALE ....	17
I. Oxygène .....	17
II. Ventilation mécanique .....	18
II.1 Ventilation non invasive.....	18
II.2 Ventilation mécanique conventionnelle .....	18
II.2 Ventilation haute fréquence par oscillations .....	18
III. Surfactant.....	19
IV. Lavage pulmonaire avec solution de surfactant dilué .....	19
V. Monoxyde d’azote .....	20
VI. Oxygénation par membrane extracorporelle .....	21
Chapitre 3. LA VENTILATION LIQUIDIENNE .....	22
I. Les perfluorocarbones .....	22
I.1 Caractéristiques générales des PFC .....	22
I.2 Propriétés anti-inflammatoire et cytoprotecteur des PFC.....	22
I.3 Les PFC de grade médical .....	23
II. Ventilation liquidienne partielle .....	24
III. Ventilation liquidienne totale et applications .....	25
III.1 Ventilation alvéolaire.....	26
III.2 Administration médicamenteuse.....	26

III.3 Croissance et développement pulmonaire .....	26
III.4 Induction ultrarapide d'hypothermie thérapeutique.....	27
III.5 Lavage pulmonaire thérapeutique.....	28
Chapitre 4. VENTILATEUR LIQUIDIEN : INOLIVENT .....	28
I.1 Description du prototype Inolivent-6 .....	30
I.2 Réglages des paramètres de ventilation .....	31
I.3 Déroulement d'une ventilation liquidienne totale.....	32
Chapitre 5. CHOIX DU MODÈLE NÉONATAL OVIN .....	32
I. L'agneau comme modèle néonatal de syndrome d'aspiration méconiale.....	32
II. Avantage du modèle néonatal ovin de syndrome d'aspiration méconiale.....	33
III. Étude précédente du laboratoire .....	34
Chapitre 6. OBJECTIFS ET HYPOTHÈSE .....	35
I. Objectifs .....	35
I.1 Objectif principal.....	35
I.2 Objectif secondaire.....	35
II. Hypothèses de recherche.....	35
II.1 Hypothèse principale.....	35
II.2 Hypothèse secondaire.....	35
MATÉRIEL & MÉTHODES .....	36
I. Animaux.....	36
II. Devis expérimental.....	36
II.1 Instrumentation chirurgicale (J1).....	37
II.1.1 Prémédication.....	37
II.1.2 Ventilation mécanique conventionnelle (VMC) .....	37
II.1.3 Médications .....	38
II.1.4 Chirurgie.....	38
II.2 État basal .....	38
II.3 Syndrome d'aspiration méconiale.....	39
II.4 Randomisation .....	39
II.5 Lavage thérapeutique pulmonaire.....	39
II.5.1 S-LBA (n=6) .....	39
II.5.2 VLT (n=6) .....	40
II.5.3 Paramètres de ventilation en début de traitement.....	41
II.6 Sevrage de la ventilation mécanique conventionnelle .....	41

II.6.1 Support respiratoire après traitement (VMC-1) .....	41
II.6.2 Sevrage de la ventilation mécanique (VMC-2).....	42
II.7 Respiration spontanée .....	42
II.7.1 Suivi de l'état respiratoire .....	42
II.8 Euthanasie et nécropsie.....	42
III. Analyse des résultats .....	43
III.1 Évolution des échanges gazeux, de l'hémodynamique et des paramètres de ventilation .....	43
III.2 Retour à la respiration spontanée .....	43
IV. Analyse statistique .....	44
RÉSULTATS .....	45
I. Échanges gazeux.....	45
I.1. Oxygénation .....	45
I.1.1 PaO <sub>2</sub> .....	45
I.1.2 PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> .....	46
I.2 Ventilation alvéolaire .....	47
I.2.1 PaCO <sub>2</sub> .....	47
I.2.2 pH .....	48
II. Suivi des paramètres hémodynamiques et physiologiques .....	49
III. Paramètres de ventilation .....	49
III.1 Comparaison des paramètres de ventilation entre les deux groupes .....	49
IV. Analyse des radiographies .....	50
V. Tableau cumulatif des résultats VLT vs S-LBA .....	52
DISCUSSION.....	53
I. L'agneau nouveau-né comme modèle de SAM sévère.....	53
I.1 Justification du modèle de SAM sévère.....	53
I.2 Avantage du modèle ovin nouveau-né.....	54
II. Retour en respiration spontanée suivant une VLT pour traitement d'un SAM sévère .....	55
III. Efficacité comparée du traitement.....	58
III.1 Échanges gazeux.....	58
III.2 Temps nécessaire au retour à la respiration spontanée.....	59
III.3 État respiratoire en fin d'expérimentation .....	60
V. Limites de l'étude.....	60
VI. Perspectives.....	62

CONCLUSION.....	63
REMERCIEMENTS.....	64
RÉFÉRENCES .....	66

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques des deux PFC certifiés grade médical. ....	24
Tableau 2. Paramètres ventilatoires lors des traitements. ....	41
Tableau 3. Sommaire des résultats physiologiques et respiratoires à chaque étape de l'expérimentation. ....	52

## LISTE DES FIGURES

Figure 1. Schéma de la physiopathologie du syndrome d'aspiration méconiale. (Tiré de Fanaroff 2008).....	13
Figure 2. Présence d'air emprisonné derrière une bronche obstruée par du méconium causant une surdistension.....	14
Figure 3. Radiographie d'un patient atteint d'un syndrome d'aspiration méconiale (Tiré de Whitfield et al. 2009).....	17
Figure 4. Évolution des prototypes Inolivent de 2001 à aujourd'hui .....	29
Figure 5. Schéma du ventilateur liquidien Inolivent-6 .....	31
Figure 6. Approche expérimentale de l'étude. ....	37
Figure 7. Évolution de la PaO <sub>2</sub> à chaque étape de l'expérimentation. ....	46
Figure 8. Évolution de la PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> à chaque étape de l'expérimentation .....	47
Figure 9. Évolution de la paCO <sub>2</sub> à chaque étape de l'expérimentation .....	48
Figure 10. Évolution du pH à chaque étape de l'expérimentation.....	49
Figure 11. Radiographies effectuées après 36 heures de respiration spontanée. ....	51



## LISTE DES ABRÉVIATIONS

AI	Aide inspiratoire
CPAP	Ventilation en pression positive continue
CRF	Capacité résiduelle fonctionnelle
ECMO	Oxygénation membranaire extracorporelle
EEPP	Pression de pause de fin d'expiratoire
EIPP	Pression de pause de fin d'inspiration
ELSO	<i>Extracorporeal Life Support Organisation guidelines</i>
ET-1	Endothéline 1
FC	Fréquence cardiaque
FgO <sub>2</sub>	Fraction d'oxygène bullé dans le PFC
Fr	Fréquence respiratoire
I.M.	Intramusculaire
I.V.	Intraveineux
I:E	Ratio inspiration sur expiration
IO	Index d'oxygénation
LBA	Lavage bronchoalvéolaire
NO	Monoxyde d'azote
PaCO <sub>2</sub>	Pression partielle artérielle en dioxyde de carbone
PAM	Pression artérielle moyenne
PaO <sub>2</sub>	Pression partielle artérielle en oxygène
PEEP	Pression positive de fin d'expiration
PFC	Perfluorocarbone
PFDEC	Perfluorodécalin
PFOB	Bromure de perfluorooctyle / Perflubron
PGE 2	Prostaglandine E2
pH	Potentiel hydrogène
PPI	Pression positive d'inspiration
PRVC	Pression régulée à volume contrôlé
SAM	Syndrome d'aspiration méconiale
S-LBA	Lavage pulmonaire thérapeutique avec surfactant dilué
SpO <sub>2</sub>	Saturation en oxygène par oxymétrie de pouls
SPONT	Respiration spontanée sans aide respiratoire
Ti	Temps inspiratoire
T <sup>o</sup> PFC	Température du PFC inspiré
Trec	Température rectale
TXA2	Thromboxane A2

Vci/Pce	Volume contrôlé à l'inspiration / Pression contrôlé à l'expiration
VLP	Ventilation liquidienne partielle
VLt	Ventilation liquidienne totale
VMC	Ventilation mécanique conventionnelle
Vmin	Ventilation minute
VNI	Ventilation non invasive
VHFO	Ventilation haute fréquence par oscillation
Vt	Volume courant

## INTRODUCTION

Le syndrome d'aspiration méconiale (SAM) est une détresse respiratoire du nouveau-né à terme ou proche du terme. Souvent associé à une asphyxie périnatale qui explique l'émission de méconium dans le liquide amniotique, elle est la conséquence de l'inhalation *pre ou per partum* de liquide amniotique contenant anormalement du méconium. En effet, la présence de méconium dans les voies aériennes et les alvéoles induit une alvéolite chimique, une nécrose épithéliale, s'accompagne d'une inactivation du surfactant pulmonaire, d'une obstruction des voies aériennes avec des phénomènes « *d'air trapping* », et d'atélectasie et se complique souvent d'une hypertension artérielle pulmonaire. La conséquence de ce SAM est une détresse respiratoire hypoxémiante avec une compliance pulmonaire basse qui est le plus souvent légère ou modérée, mais dont la forme la plus sévère va nécessiter une ventilation mécanique. Malgré l'avancement des traitements disponibles tels que les bolus de surfactants exogènes, le lavages pulmonaire thérapeutique avec une solution diluée de surfactant exogène, la ventilation haute fréquence par oscillations (VHFO) et le monoxyde d'azote (NO), le SAM demeure une cause significative de décès et la principale indication d'une oxygénation extracorporelle (ECMO) chez les nouveau-nés les plus sévèrement atteints. Les conséquences respiratoires à moyen et long terme sont fréquentes chez ces patients avec des tableaux d'hyper-réactivité bronchiques auxquels vont s'ajouter des séquelles neurologiques à type de paralysie cérébrale et de retards globaux du développement liés en grande partie à l'asphyxie périnatale (Beligere et al. 2008).

La ventilation liquidienne totale, où les échanges gazeux sont assurés par un perfluorocarbone (PFC), est une option thérapeutique intéressante pour le SAM. La possibilité d'agir comme support respiratoire et comme vecteur de lavage thérapeutique pulmonaire est un atout considérable par rapport à la ventilation gazeuse conventionnelle. Malheureusement, les défis techniques reliés à la mise au point d'un ventilateur liquidien utilisable en clinique ont freiné son utilisation et les tentatives de VLT en période néonatale restent anecdotiques. L'équipe INOLIVENT de l'Université de Sherbrooke développe depuis plus de 15 ans un ventilateur capable d'effectuer une VLT notamment chez le

nouveau-né. Il a été démontré que la VLT était plus efficace dans un modèle néonatal ovin de SAM pour retirer le méconium des poumons tout en assurant de meilleurs échanges gazeux en comparaison avec le lavage pulmonaire thérapeutique avec une dilution de surfactant exogène dans une étude randomisée et contrôlée (Avoine et al. 2011). Ces résultats sont encourageants, mais beaucoup reste à faire pour démontrer la sécurité de cette nouvelle technique avant de pouvoir procéder aux études cliniques et notamment de démontrer la possibilité pour ces agneaux traités par VLT pour un SAM sévère d'être sevrés totalement de tout support respiratoire.

L'objectif général de ce projet est de montrer qu'il est possible de ramener des agneaux nouveau-nés en respiration spontanée après VLT pour le traitement d'un SAM sévère. L'objectif secondaire est de comparer les performances obtenues en VLT avec celles obtenues par le S-LBA chez un modèle d'agneau nouveau-né atteint d'un SAM sévère.

## **Chapitre 1. SYNDROME D'ASPIRATION MÉCONIALE**

### **I. Méconium**

Les premières selles d'un nouveau-né, appelées méconium, sont composées de 75 à 80% d'eau, de liquide amniotique, de cellules mortes, de mucus gastro-intestinal de glycoprotéines sanguines, de protéines et de lipides (Harries, 1978). L'ensemble pouvant être divisé en deux parties, une partie liposoluble et une partie hydrosoluble. La partie liposoluble contient les acides gras libres, les triglycérides et le cholestérol. Les acides gras sont principalement l'acide palmitique, stéarique et oléique (Terasaka et al. 1986). La partie hydrosoluble, pour sa part est composée d'acide biliaire, de bilirubine, de fibre et de molécules inorganiques. L'ensemble forme une substance épaisse aux propriétés élastiques qui était jadis considérée comme étant stérile (Saugstad et al. 2008) mais qui a été récemment démontré comme pouvant contenir un microbiome important dans certains cas (Ardissonne et al. 2014). Le méconium est normalement expulsé après la naissance à 98,5% dans les premières 24 heures et à 100% dans les premières 48 heures (Clark 1977). Comme on le retrouve que très rarement dans le liquide amniotique avant la 34<sup>e</sup> semaine,

l'aspiration méconiale survient seulement chez les nouveau-nés à terme, proche du terme et surtout lorsque le terme est dépassé. Ainsi on retrouve du liquide amniotique teinté de méconium dans 8-20% des accouchements et dans 23 à 52% des naissances après 42 semaines de gestation (Swarnam et al. 2012).

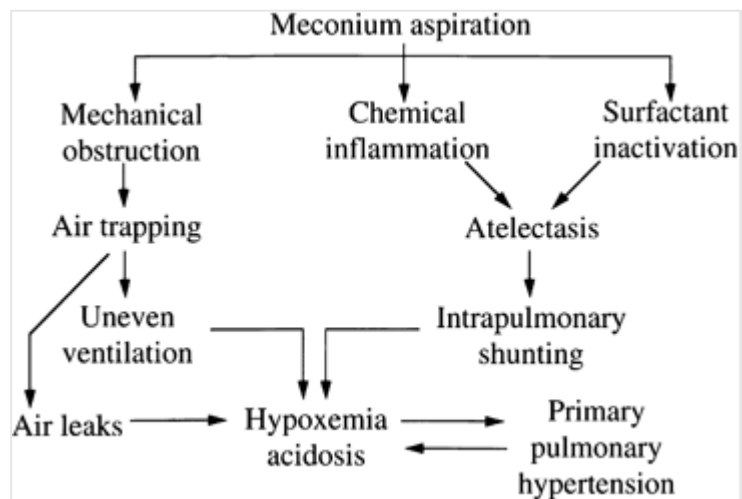
## **II. Inhalation méconiale**

Le passage de méconium dans le liquide amniotique est souvent associé aux naissances post-termes et à l'hypoxie fœtale, mais survient également en l'absence de facteur de risque (Dargaville et al. 2006). L'hypoxie a pour effet de promouvoir le péristaltisme gastro-intestinal et la relaxation du sphincter anal (Klingner et al. 1999). Elle cause aussi un réflexe de « *gasping* » permettant le passage du contenu méconial dans les voies aériennes supérieures et, dans les cas plus sévères, jusque dans l'arbre trachéobronchique et ultimement dans les alvéoles. La libération du méconium peut aussi, dans certains cas, être provoquée par une insuffisance placentaire, une pré-éclampsie ou une consommation abusive de drogue durant la grossesse (Swarnam et al. 2012). Cliniquement, le syndrome d'aspiration méconiale se définit par une détresse respiratoire chez un nouveau-né avec une anamnèse de liquide amniotique méconial et en présence d'une radiographie pulmonaire compatible. Le degré de sévérité du syndrome d'aspiration méconiale est défini comme léger lorsque le traitement implique une thérapie par oxygène avec moins de 40 % de fraction inspiré en oxygène ( $FiO_2$ ) pour moins de 48 h; modéré par un besoin en oxygène supérieur à 40 % pour 48h et sévère par le besoin de ventilation mécanique conventionnelle. Le SAM engendre souvent une hypertension artérielle pulmonaire qui complique la prise en charge néonatale et nécessite parfois une oxygénation extracorporelle. Elle est impliquée dans la vaste majorité des décès en lien avec un SAM (Ghidini et al. 2001).

## **III. Physiopathologie du syndrome d'inhalation méconiale**

La physiopathologie du syndrome d'aspiration méconiale (aussi appelé syndrome d'inhalation méconiale) se divise d'abord en trois composantes, tout d'abord l'obstruction mécanique, ensuite l'inflammation pulmonaire et l'inactivation du surfactant. Ultimement,

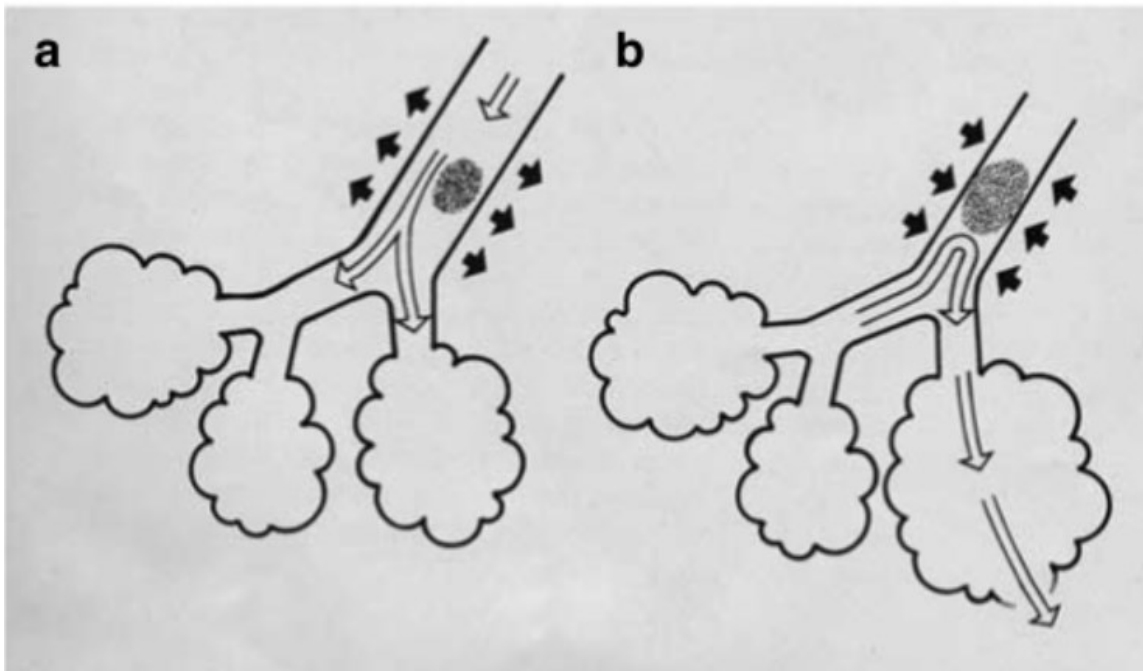
ses composantes peuvent mener à l'augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire et induire l'hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAPP).



**Figure 1. Schéma de la physiopathologie du syndrome d'aspiration méconiale. (Tiré de Fanaroff 2008)**

### ***III.1 Obstruction mécanique***

L'obstruction mécanique est causée par le blocage partiel ou complet des bronches par le méconium. Cela fait en sorte que l'air peut se retrouver piégé en aval de ces régions. Ce phénomène, appelé « *air trapping* », cause des anomalies de type ventilation / perfusion (V/Q) menant à une hypoxémie. Le méconium peut également engendrer des effets de valve qui peuvent mener à des vols traumatiques des régions en aval (Wiswell et al. 1993) ou encore à des fuites d'air pulmonaires (Goldsmith 2008), voir figure 2.



**Figure 2. Présence d'air emprisonné derrière une bronche obstruée par du méconium causant une surdistension.**

**a.** À l'inspiration le calibre des bronches augmente et laisse passer l'air, mais **b.** à l'expiration alors que le calibre des bronches diminue l'air est trappé en aval. Tiré de (Goldsmith 2008).

### ***III.2 Inflammation***

L'inflammation cause une altération du parenchyme vasculaire menant à une diminution du calibre artériel et donc une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires qui se traduit par une hypertension artérielle pulmonaire conséquente qui, dans les pires cas, peut devenir persistante (Steinhorn 2010). Il a aussi été démontré que le méconium pouvait induire la sécrétion par la cellule endothéliale d'agents vasoconstricteurs comme l'endothéline-1 (ET-1), le thromboxane A2 (TXA2) et la prostaglandine E2 (PGE 2) (Soukka et al. 1998).

Le méconium a aussi la capacité d'activer la cascade du complément et d'induire l'apoptose cellulaire. Les fractions liposolubles et hydrosolubles ont toutes les deux des propriétés inflammatoires, néanmoins, seule la fraction lipidique provoque la production

d'interleukine-8 (Saugstad et al. 2008). L'infiltration leucocytaire et le relargage de molécules pro-inflammatoires viennent aussi altérer la propriété tensioactive du surfactant endogène. La pneumonie chimique de même que l'inactivation du surfactant cause ensemble l'atélectasie des alvéoles menant à un shunt intra pulmonaire. Celui-ci est caractérisé par une région qui n'est plus ventilée, mais toujours perfusée. Ce défaut du ratio (V/Q) contribue à l'hypoxémie et à l'acidose qui favorise l'hypertension artérielle pulmonaire (Fanaroff 2008).

### ***III.3 Toxicité du méconium et inactivation du surfactant***

Le méconium est toxique seulement lorsqu'il est inhalé; un liquide amniotique teinté de méconium n'est donc pas toujours synonyme de complication. La toxicité du méconium vient de sa composition en partie liposoluble et hydrosoluble ayant la capacité d'altérer les propriétés tensioactives du surfactant. De plus, il a la capacité d'induire l'inflammation menant au recrutement de cellules pro-inflammatoires dans les poumons.

Il a longtemps été cru que les effets délétères du méconium sur le surfactant provenaient du cholestérol. En effet, ce dernier semble souvent impliqué dans les cas de détresse respiratoire aigüe, tant chez le nouveau-nés que chez l'adulte (Markart et al. 2007). Cependant, une étude récente a montré qu'à lui seul le cholestérol ne peut reproduire les effets du méconium sur le surfactant (Lopez-Rodriguez et al. 2011). Ce serait plutôt la présence de l'acide biliaire qui permettrait l'entrée de cholestérol dans la membrane de surfactant pour altérer son intégrité moléculaire et diminuer sa tension de surface.

Par ailleurs, l'intégrité du surfactant peut aussi être compromise par la présence anormale de molécules inactivatrices du surfactant comme l'albumine, le fibrinogène et l'hémoglobine dans l'alvéole en raison de l'alvéolite hémorragique et de l'œdème pulmonaire causé par la rupture de la barrière alvéolo-capillaire (Almaas et al. 2000).

La toxicité du méconium sur le surfactant n'est donc plus à être démontrée, cependant des études sont encore nécessaires pour identifier et comprendre tous les éléments responsables de cette cascade menant à l'inactivation de ce dernier et à l'activation du système immunitaire responsable des complications majeures dans les cas de SAM sévères.

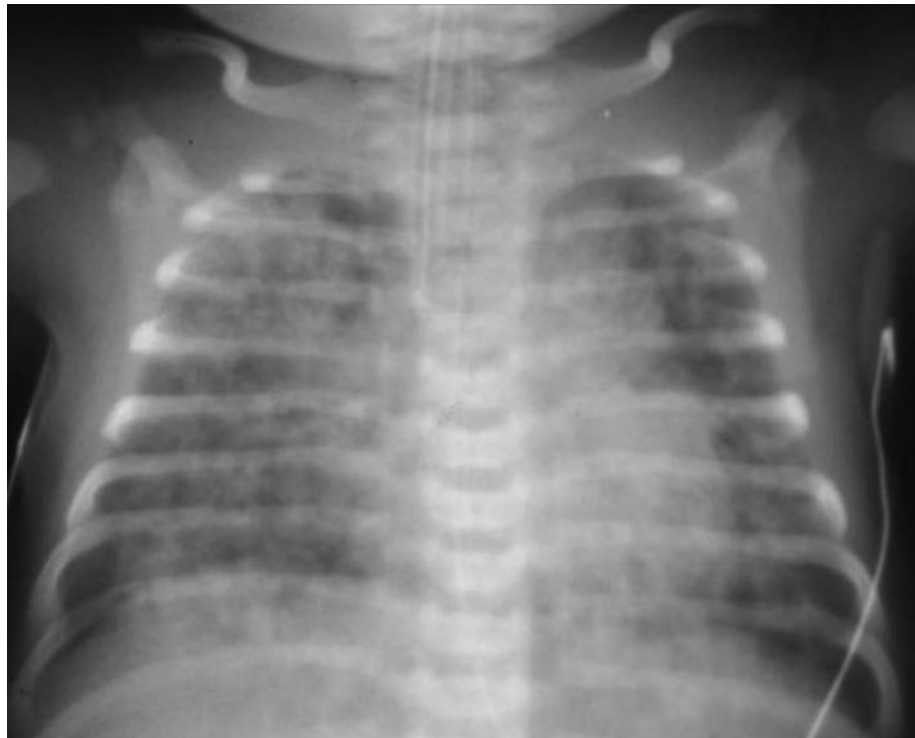


### ***III.4 Hypertension artérielle pulmonaire persistante***

L'induction de l'hypertension artérielle pulmonaire persistante est multifactorielle et elle peut donc être la conséquence d'hypoxie, d'acidose, d'asphyxie périnatale et directement ou indirectement de la présence du méconium. Dans les cas sévères de SAM, l'obstruction de voies aériennes diminue le ratio V/Q avec un shunt intrapulmonaire auquel s'ajoute un shunt extra pulmonaire droite vers gauche à travers le foramen ovale et le canal artériel qui contribue alors à l'aggravation de l'hypoxémie (Nair et al. 2014). Tel que mentionné précédemment, l'hypertension artérielle pulmonaire est une cause majeure de complication des SAM sévères présente dans 100% des patients ayant recours à l'oxygénation membranaire extracorporels (Ghidini et al. 2001).

## **IV. Diagnostic du syndrome d'aspiration méconiale**

Le syndrome d'aspiration méconiale est d'abord suspecté lorsqu'un nouveau-né à terme ou proche du terme souffre d'une détresse respiratoire hypoxémiante et qu'il a un antécédent de liquide amniotique méconial, souvent dans le cadre d'une asphyxie périnatale. Une radiographie pulmonaire montrant des infiltrats alvéolaires diffus et hétérogènes ainsi que des zones d'hyperinflation viendront appuyer le diagnostic, voir figure 3. L'état clinique du patient ainsi que les valeurs de la gazométrie guident les choix en matière de support respiratoire (administration d'oxygène, support non invasif ou ventilation mécanique) et des autres traitements disponibles.



**Figure 3. Radiographie d'un patient atteint d'un syndrome d'aspiration méconiale  
(Tiré de Whitfield et al. 2009)**

## **Chapitre 2. TRAITEMENTS DU SYNDROME D'ASPIRATION MÉCONIALE**

### **I. Oxygène**

L'administration d'un supplément d'oxygène est l'approche la plus communément utilisée pour traiter les cas de SAM léger. Dans la plupart des cas aucun autre traitement n'est nécessaire (Singh et al. 2009). La  $FiO_2$  est ajustée constamment en fonction de la saturation en oxygène mesurée par oxymétrie de pouls ( $SpO_2$ ). Seulement dans les cas très sévères, une voie artérielle est installée et permet le prélèvement de sang pour effectuer une mesure de pression partielle artérielle en oxygène préductale ( $PaO_2$  entre 60-85 mmHg) (Dargaville 2012).

## **II. Ventilation mécanique**

### ***II.1 Ventilation non invasive***

Parmi les cas de SAM, 10-20 % sont traité par ventilation en pression positive continue (CPAP) ou biphasique. Ce traitement consiste à appliquer une interface nasale qui maintient une pression positive typiquement entre 5 et 8 cmH<sub>2</sub>O pendant le cycle respiratoire pour permettre de maintenir l'ouverture des voies aériennes durant l'expiration (Victor 2011). Comme cette méthode n'implique pas l'utilisation d'une sonde endotrachéale, on parle de ventilation non invasive (VNI) (Mehta et al. 2001). Cette méthode s'est avérée efficace pour le traitement des détresses respiratoires sévères comme le SAM tout en diminuant les effets néfastes de la ventilation invasive comme la pneumonie nosocomiale (Girou et al. 2000).

### ***II.2 Ventilation mécanique conventionnelle***

L'intubation endotrachéale devient indispensable lorsque la détresse respiratoire est importante avec un besoin d'oxygène > 80 %, la présence d'une acidose avec un pH < 7,25, une HTAPP et des troubles hémodynamiques significatifs. Le but de la ventilation mécanique conventionnelle (VMC) est d'assurer une ventilation alvéolaire suffisante afin de maintenir de bons échanges gazeux pour éviter l'hypoxie et l'acidose respiratoire. Approximativement 40 % des nourrissons souffrant de SAM ont besoin d'être intubé et ventilé par VMC (Goldsmith 2008). Le défi a priori avec la VMC dans le traitement de SAM est l'hétérogénéité du poumon, de sorte que certaines régions plus affectées par le méconium peuvent être atelectasiées, redistribuant l'air dans les régions plus compliantes où soumis à l'effet de valve avec le risque de surdistension alvéolaire. Ainsi la ventilation doit être ajustée pour maintenir une oxygénation suffisante en évitant de créer des baro traumatismes par une trop grande pression inspiratoire (PPI > 30 cmH<sub>2</sub>O) et des volo traumatismes par l'utilisation d'un volume courant trop élevé. Il est suggéré, dans la littérature, d'utiliser un Vt entre 5 et 6 ml /Kg et une pression positive de fin d'expiration (PEEP) entre 4 et 10 cmH<sub>2</sub>O (Dargaville 2012).

### ***II.2 Ventilation haute fréquence par oscillations***

La ventilation haute fréquence par oscillations (VHFO) est un type de ventilation invasive. Elle réduit les risques de baro traumatismes et de volo traumatismes (Chen et al.

2015). La VOHF se caractérise par l'utilisation de volume courant ( $V_t$ ) égal ou inférieur à l'espace mort avec une fréquence supra-physiologique typiquement entre 6 et 10 Hz en cas de SAM permettant d'améliorer la ventilation et l'oxygénation (Slutsky et al. 1980). Elle permet d'avoir moins d'effets délétères sur les poumons en réduisant les dommages alvéolaires par cisaillement et en évitant la répétition de cycles d'ouverture et de fermeture des alvéoles (Chen et al. 2015). Elle est principalement indiquée dans les SAM sévères en cas d'échec de la VMC et de la présence d'une HTAPP nécessitant un traitement par NO inhalé.

### **III. Surfactant**

Normalement présent à la surface des alvéoles, le surfactant pulmonaire permet de maintenir les alvéoles ouvertes en fin d'expiration grâce à sa faible tension de surface. Comme vu précédemment, c'est la présence du méconium et de substances anormales (albumine, hémoglobine et fibrinogène) qui mène à son inactivation et qui aggrave la détresse respiratoire encourue par les cas de SAM (Polin et al. 2014).

L'administration de bolus de surfactant exogène naturel est utilisée dans 30 à 50 % des cas de SAM sévères et elle contribue à rétablir les fonctions tensio-actives du surfactant. Cependant, près de 40 % des patients ne répondent pas à cette thérapie (Dargaville 2012). La société canadienne de pédiatrie (SCP) la recommande chez les nouveau-nés atteints de SAM sévère avec un besoin en oxygène supérieur à 50 % (Davis et al. 2015). Une méta-analyse a finalement mis en évidence que l'utilisation de bolus de surfactant avait permis de réduire le recours à l'ECMO (El Shahed et al. 2014).

### **IV. Lavage pulmonaire avec solution de surfactant dilué**

Le lavage pulmonaire thérapeutique (LBA) est une technique qui consiste à instiller dans les voies aériennes du sérum physiologique pour ensuite le «réaspirer» dans le but de soustraire des substances endogènes accumulées anormalement dans les poumons (par exemple dans la protéinose alvéolaires pulmonaires). Cette technique peut aussi être utilisée dans les pathologies où comme dans le SAM la substance accumulée dans le

poumon est d'origine exogène. L'utilisation du LBA avec pour liquide du salin seul n'a démontré aucun intérêt en clinique (Jeng et al. 2009). Cependant une variante du LBA avec l'ajout de surfactant dilué (S-LBA) est depuis quelques années étudiée pour le lavage thérapeutique dans les cas de SAM sévères. De nombreuses études précliniques et des études cliniques pilotes ont démontré le potentiel du S-LBA pour retirer le méconium et corriger au moins partiellement les conséquences de la présence de méconium dans les poumons (Dargaville 2012). Cependant, dans la seule étude randomisée et contrôlée publiée à ce jour aucun effet sur le temps de ventilation total requis n'a été démontré (Dargaville et al. 2011). En conséquence de plus amples études randomisées et contrôlées sont nécessaires afin de prouver l'efficacité et la sécurité de la procédure qui n'est pas recommandée à l'heure actuelle par les sociétés savantes (Davis et Barrington 2015). En effet, la technique qui implique de mettre les nourrissons en apnée peut causer des désaturations et promouvoir l'acidose respiratoire. Elle implique aussi de devoir retirer le liquide restant par succion ce qui peut causer des zones d'atélectasie alvéolaire. Le liquide restant dans les bronches plus distales peut aussi causer une hyperinflation des régions en aval en laissant passer l'air à l'inspiration alors que celle-ci peut rester emprisonnée à l'expiration, il y a donc des risques potentiels de baro et de volo traumatisme dans les régions plus distales.

À l'heure actuelle, il a été déterminé que la technique la plus efficace pour effectuer un S-LBA était l'utilisation de deux lavages de 15 ml/kg avec une dilution de 5 mg/kg de surfactant naturel (Jeng et al. 2009). Malgré l'optimisation des techniques de S-LBA, il n'a toujours pas été démontré que cette technique permettait d'obtenir de meilleurs résultats sur la mortalité et morbidité associée au cas de SAM sévère (El Shahed et al. 2014).

## **V. Monoxyde d'azote**

Le monoxyde d'azote inhalé (NOi) est une molécule qui agit au niveau de l'endothélium vasculaire en provoquant une vasodilatation. Une fois inhalé il permet par la vasodilatation sélective des artérioles pulmonaires de diminuer l'hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAPP), qui est comme nous l'avons vu une complication majeure associée au SAM sévère. Santé Canada a d'ailleurs approuvé le NOi pour les cas

d'hypertension artérielle pulmonaire persistante chez les nouveau-nés en 2005. Le NOi n'est cependant efficace que chez environ un tiers des patients traités. La méta analyse des essais randomisés et contrôlés montre que le NOi permet de diminuer le nombre de patients ayant recours à l'oxygénation membranaire extracorporelle, sans diminuer cependant le taux de mortalité et de morbidité associé à l'hypertension artérielle pulmonaire persistante (Steinhorn 2010). Il existe par ailleurs d'autres molécules vasodilatrices qui sont à l'heure actuelle utilisées en clinique dans le cadre des HTAPP, mais qui ont toutes des effets systémiques et dont l'intérêt dans le traitement de l'HTAPP n'a pas encore été validé dans de larges essais randomisés et contrôlés.

## **VI. Oxygénation par membrane extracorporelle**

Le traitement de dernier recours chez les patients atteints de détresse respiratoire sévère reste à ce jour l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO). Cette méthode permet de pallier au manque d'oxygène causé par un défaut d'oxygénation au niveau pulmonaire ou encore lorsque le cœur ne suffit plus à assurer la perfusion systémique. Cette technique consiste à prélever le sang du patient pour l'introduire dans un oxygénateur à membrane qui oxygène le sang et en retire le CO<sub>2</sub> puis le réchauffe avant de le retourner au patient (Frenckner 2015). Les principales indications pour l'ECMO en néonatalogie sont les cas de SAM sévère, d'hernie diaphragmatique congénitale, de sepsis et d'hypertension artérielle pulmonaire persistante. Il est suggéré de recourir à l'ECMO lorsqu'un nourrisson a un index d'oxygénation<sup>1</sup> (IO) supérieur à 40 pour au moins 4 h (ELSO 2015). Cependant beaucoup de contre-indications amènent une très grande attrition du nombre potentiel de patients admissibles. Notamment, un poids à la naissance < 2.0 kg, un âge gestationnel < 34 semaines, si le patient est atteint d'une pathologie non réversible ou toute autre comorbidité jugée non curable (ELSO 2015). La complication mécanique la plus fréquente pouvant mener à la mort du patient est la formation d'un caillot dans le système, et ce dans 17-52 % des patients. Les autres complications sont principalement des problèmes liés aux canules dans 12 % des cas et un défaut d'oxygénation dans 6 % des cas (Clement et al. 2010). De plus, très peu de centres hospitaliers offrent ce service. Bien que l'ECMO ait

---

<sup>1</sup> Index oxygénation = Pression aérienne moyenne (cmH<sub>2</sub>O) X FiO<sub>2</sub> X 100 / PaO<sub>2</sub> (mmHg)

contribué à sauver un bon nombre de vie, puisqu'à ce jour près de 95 % des enfants placés en ECMO pour un SAM sévère survivent, les complications notamment neurologiques qui y sont associées et la rareté de l'offre du service en font une thérapie peu accessible et risquée. Un traitement alternatif plus inclusif et sécuritaire pourrait améliorer le pronostic des nouveau-nés atteints de SAM sévère.

### **Chapitre 3. LA VENTILATION LIQUIDIENNE**

L'introduction d'un liquide oxygénable dans les poumons est appelée ventilation liquidienne (VL) et elle est étudiée depuis plus de 30 ans. Celle-ci se divise en 2 catégories soit la ventilation liquidienne partielle (PLV) et la ventilation liquidienne totale (VLT).

#### **I. Les perfluorocarbones**

##### ***1.1 Caractéristiques générales des PFC***

Les liquides qui sont utilisés dans la ventilation liquidienne font partie de la famille des perfluorocarbones (PFC) dont les propriétés physicochimiques, rendent possible la dissolution de près de 15 fois plus d'oxygène (O<sub>2</sub>) et 5 fois plus de gaz carbonique (CO<sub>2</sub>) que le salin à même température (voir tableau 1). Leur très faible tension de surface permet aussi d'avoir un effet semblable au surfactant sur les alvéoles en prévenant l'atélectasie. La présence de PFC dans les alvéoles permet par ailleurs de remplacer l'interface air-liquide pour une interface liquide-liquide et de diminuer les pressions alvéolaires nécessaires au recrutement alvéolaire. Le tableau 1 présente les caractéristiques des deux PFC de grade médical qui ont été utilisée soit le perfluorodécalin (PFDEC) et le bromure de perfluorooctyle connu sous le nom de perflubron (PFOB).

##### ***1.2 Propriétés anti-inflammatoire et cytoprotectrice des PFC***

L'étude des PFC dans la VL a permis d'identifier qu'ils possèdent des effets anti-inflammatoires et que leur présence dans les poumons permettait d'obtenir un effet de cytoprotection. En effet, il a été démontré que la présence de PFC intrapulmonaire permet de réduire la leucostase, l'adhésion cellulaire et la production endogène de même que la concentration plasmatique en cytokine pro-inflammatoire (Thomassen et al. 1997; Rotta et

al. 1998; Woods et al. 2000). Elle réduit aussi l'activation des granulocytes connus pour induire des stress oxydatifs et au final permet de réduire l'oxydation des lipides et protéines intra pulmonaires (Smith et al. 1995). Ses effets ont été montrés tant *in vitro* qu'*in vivo* et démontrent bien les effets anti-inflammatoires et cytoprotecteurs des PFC sur le système pulmonaire. Bien que de plus en plus connus, les mécanismes moléculaires comme les facteurs de transcription impliqués restent à être élucidés.

### ***1.3 Les PFC de grade médical***

Le PFOB semble un candidat à prioriser comme il permet de solubiliser davantage d'O<sub>2</sub> et de CO<sub>2</sub> que le PFDEC (voir tableau 1.). Il est par ailleurs moins visqueux ce qui facilite son administration et son retrait. Cependant, avec une tension de surface de 18 dyn/cm en comparaison avec le 15 dyn/cm du PFDEC, il est légèrement plus tensioactif, mais cela est considéré comme négligeable en comparaison avec le salin à 72 dyn/cm. De plus, le PFOB possède un atome de brome ce qui lui confère une radio opacité le rendant facilement détectable. Cela présente ses avantages notamment lors de sevrage post-VLT en permettant la mise en lumière des régions où on noterait toujours la présence de PFOB (Wolfson et al. 2004). Bien que les PFC n'aient pas d'effet néfaste connu sur l'organisme, il a été montré qu'il était possible de retrouver des traces de PFC dans l'organisme pendant des années suivant une simple VLP. Principalement éliminé lors de l'expiration, une partie du PFC sera cependant capté par le système réticulo-endothélial pulmonaire formé par les monocytes et macrophages. L'étude de Weers en 1992 a d'ailleurs montré que le PFOB avait une demi-vie très courte dans les organes et que, malgré une perfusion directe des organes viscéraux, aucun effet indésirable n'a été démontré. Par exemple chez la rate on notait une splénomégalie et une hypertrophie du foie à court terme, mais aucune différence significative avec les contrôles lors de l'euthanasie 6 mois plus tard. De plus, la méthode de production du PFOB permet l'obtention d'une pureté avoisinant les 99,9 % ce qui n'est pas le cas avec le PFDEC. Ainsi, le PFOB est donc le candidat idéal pour être utilisé dans la ventilation liquidienne en raison de sa plus grande solubilité pour les gaz, sa plus faible viscosité, sa radio-opacité et sa faible demi-vie dans les organes en comparaison avec les autres PFC étudiés.



CARACTÉRISTIQUES	SALIN	PFDEC C <sub>10</sub> F <sub>18</sub>	PFOB C <sub>8</sub> F <sub>17</sub> Br
Solubilité de l'O <sub>2</sub> (ml/100 ml, 37°C)	3	49	53
Solubilité du CO <sub>2</sub> (ml/100ml, 37°C)	57	140	210
Densité (g/ml, 25°C)	1	1.95	1.93
Viscosité (Cs, 25°C)	1	2.61	1
Pression de vapeur (mmHg, 37°C)	47	6.25	5.20
Tension de surface (dyn/cm, 25°C)	72	15	18

**Tableau 1. Caractéristiques des deux PFC certifiés grade médical. Tirée de (Wolfson et al. 2004)**

## II. Ventilation liquidienne partielle

Ce type de ventilation liquidienne consiste à instiller du PFC dans les voies aériennes jusqu'à l'obtention de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) caractérisée par la présence d'un ménisque à l'extrémité de la sonde endotrachéale en fin d'expiration. Cette technique requiert l'utilisation d'un ventilateur conventionnel pour assurer les échanges gazeux via des volumes courants gazeux. Alors qu'en fin d'expiration le poumon est rempli de PFC, durant l'inspiration, avec l'augmentation du volume pulmonaire, on assiste alors à une hétérogénéité des zones d'échanges gazeux. En effet, les zones dépendantes ont tendance à se remplir de liquide en formant une interphase liquide-liquide par laquelle la diffusion de l'O<sub>2</sub> et du CO<sub>2</sub> est assurée. À l'inverse, dans les zones non dépendantes, étant moins soumise à l'effet de la gravité, on retrouvera toujours une interphase air-liquide ou un mélange d'interphases liquide-liquide et air-liquide. La VLP a été expérimentée comme traitement dans les cas de détresse respiratoire aiguë, et ce tant chez le nouveau-né que chez l'adulte avec des résultats très prometteurs sur l'oxygénation et la mécanique respiratoire (Leach et al. 1995). Il a été démontré dans un modèle de rat adulte de SAM que la VLP était plus efficace pour délivrer le surfactant que la VMC (Chappell et al. 2001). On note un meilleur rapport V/Q en VLP qu'en VMC qui serait associé à la présence du PFC dense dans les régions dépendantes redistribuant le flux sanguin pulmonaires vers les zones non dépendantes (Lowe et al. 1986). La VLP a aussi été étudiée dans les cas d'hernie diaphragmatique où un défaut du diaphragme cause la

migration de l'estomac et des intestins dans la cage thoracique interférant grandement avec le développement normal du poumon. La présence du PFC dans le poumon vient alors amener une pression positive qui améliore la croissance pulmonaire du poumon comprimé (Herber-Jonat et al. 2014).

La VLP est plus simple à appliquer que la VLT puisqu'elle requiert seulement l'instillation de PFC et une VMC standard à même titre que lors d'une instillation d'un bolus de surfactant, elle a ainsi été beaucoup plus étudiée dans les 20 dernières années. (Wolfson et al. 2004). Le principal défi avec la VLP consiste à identifier et comprendre la distribution du PFC dans les différentes zones pulmonaires (Wolfson et al. 2005). Bien que lors de l'instillation initiale, le PFC soit préalablement oxygéné et exempt de  $\text{CO}_2$ , il n'est toujours pas connu à ce jour comment évolue sa charge en  $\text{PO}_2$  et  $\text{PCO}_2$  après quelques cycles respiratoires.

### **III. Ventilation liquidienne totale et applications**

La ventilation liquidienne totale consiste à utiliser un liquide de la famille des perfluorocarbones comme vecteurs d'échange gazeux plutôt que l'air. Pour ce faire, un ventilateur dédié doit être utilisé pour assurer des volumes courants liquides afin d'introduire du PFC oxygéné et en retirer le PFC riche en  $\text{CO}_2$  à l'expiration. Puisque la totalité du poumon est remplie de PFC, la ventilation est considérée comme étant beaucoup plus homogène qu'en VLP car une interphase liquide-liquide est présente dans tout le poumon. On profite alors des effets bénéfiques du PFC sur la mécanique respiratoire et sur l'inflammation dans la totalité du poumon tout en permettant de retirer les débris pulmonaires lors de l'expiration. Malgré les bénéfices démontrés de la ventilation liquidienne totale et l'espoir placé en celle-ci, son utilisation a toujours été limitée par l'absence d'un ventilateur liquidien efficace et sécuritaire jusqu'au développement du respirateur liquidien Inolivent dont il sera question dans le chapitre 4. Ce dernier ouvre la voie à des études expérimentales sur diverses applications thérapeutiques alliant les bénéfices des PFC et de la ventilation liquidienne totale pour des applications comme la ventilation alvéolaire, l'introduction ciblée de médicaments dans le poumon, la croissance

pulmonaire, le lavage pulmonaire thérapeutique et l'induction ultrarapide de l'hypothermie thérapeutique, dont il sera question dans les sections suivantes.

### ***III.1 Ventilation alvéolaire***

Grâce à son potentiel d'oxygénation et sa capacité anti-atélectasique, la VLT semble très prometteuse pour traiter les cas de détresse respiratoire sévère où la VMC et la ventilation haute fréquence par oscillation ne sont plus suffisantes pour assurer des échanges gazeux adéquats (Leach et al. 1995) . La VLT a ainsi montrée qu'elle était efficace dans des modèles de détresse respiratoire chez les nouveau-nés et chez les adultes (Hirschl, Parent et al. 1995; Hirschl et al. 1996). Dans tous les essais, on remarque une diminution marquée du dommage pulmonaire, une diminution de l'effet de shunt, une amélioration de l'oxygénation et une amélioration du flux sanguin dans les groupes VLT.

### ***III.2 Administration médicamenteuse***

Étant donné l'énorme surface de contact entre le PFC et les capillaires sanguins, la ventilation liquidienne ouvre la voie à beaucoup d'options thérapeutiques normalement inaccessibles en ventilation gazeuse. C'est dans l'optique d'utiliser ce potentiel qu'il a été essayé d'introduire des vasodilatateurs, des antibiotiques et des agents anti-inflammatoires dans le PFC afin de le délivrer directement dans le système pulmonaire sans avoir les effets systémiques associés aux autres voies d'administration notamment intraveineuse (Li et al. 2007). Bien que le PFC ne soit pas miscible avec les produits pharmaceutiques délivrés, le maintien en turbulence de la mixture permet tout de même de garder en suspension les molécules d'intérêts (Wolfson et al. 1996). Afin d'améliorer la bio-distribution pulmonaire, une technique utilisant les nano-cristaux permet maintenant de maintenir en suspension des agents pharmaceutiques dans le PFC. Cette dernière approche a permis de montrer qu'il était plus efficace de délivrer les agents actifs directement dans les poumons que par voie intraveineuse, et ce dans un modèle néonatal animal (Cullen et al. 1999). Ainsi, la VLT ouvre la voie aux possibilités d'administrer efficacement et sélectivement les médicaments au niveau pulmonaire.

### ***III.3 Croissance et développement pulmonaire***

La VLT, grâce à sa capacité à assurer les échanges gazeux tout en permettant le recrutement alvéolaire à de plus faibles pressions inspiratoires qu'en VMC et en améliorant

le ratio V/Q, en fait un choix thérapeutique favorable pour traiter les cas d'hernies diaphragmatiques congénitales et d'hypoplasies pulmonaires. En effet, il a été montré que l'administration de PFC permet d'améliorer les échanges gazeux tout en obtenant un meilleur score histologique de croissance pulmonaire dans un modèle néonatal ovin de hernie diaphragmatique congénitale. Cependant, la technique n'a pas permis de sauver les cas plus sévères et il est à noter que cet essai était effectué en VLP et non en VLT, de sorte qu'elle nécessite toujours l'utilisation d'une VMC (Major et al. 1995). Néanmoins, l'utilisation de la VLT dans le but de réduire les pressions inspiratoires pourrait permettre de diminuer les effets associés au baro traumatisme chez les patients atteints d'hypoplasie pulmonaire. Des études plus récentes ont aussi montré que l'instillation endotrachéale de PFC permettait de promouvoir la croissance cellulaire et le développement pulmonaire chez ces mêmes patients. En effet, les agneaux étudiés présentaient une accélération de la croissance pulmonaire en comparaison avec les agneaux contrôles tout en obtenant un score histologique normal (Major et al. 1997). De plus, la présence de PFC permet ainsi d'améliorer la mécanique respiratoire et le remodelage de la matrice extracellulaire qui seraient dus à une augmentation de l'expression de metalloprotéase-2 sans interférer avec la synthèse de surfactant (Herber-Jonat et al. 2014).

#### ***III.4 Induction ultrarapide d'hypothermie thérapeutique***

L'utilisation de l'importante surface de contact entre les capillaires sanguins et les alvéoles a un très grand potentiel pour contrôler la température corporelle (Nadeau et al. 2014). En effet, l'administration de PFC froid permet très rapidement de réduire la température corporelle afin d'induire une hypothermie thérapeutique modérée qui se caractérise par une température corporelle autour de 33 °C. L'hypothermie thérapeutique est reconnue et recommandée en clinique chez l'adulte pour réduire les conséquences cardiaques et neurologiques d'un arrêt cardiaque récupéré. Elle est également recommandée chez le nouveau-né à terme pour réduire les conséquences neurologiques d'une asphyxie périnatale sévère. Les techniques actuellement utilisées en clinique sont reconnues comme efficaces, mais restent très lentes (de l'ordre de l'heure) pour induire l'hypothermie. À l'inverse, l'utilisation de la ventilation liquidienne totale permet d'introduire un PFC pré refroidi dans les poumons tout en permettant les échanges gazeux et d'induire ultra rapidement une hypothermie. Cette méthode permet de refroidir la

température à l'artère fémorale entre 32 et 34 °C dans un délai de 5 min tant chez le nouveau-né que chez l'adulte (Hutin et al. 2015, Nadeau et al. 2015). Par ailleurs une étude a récemment montré qu'en refroidissant très rapidement après une insulte la température systémique autour de 32-34 °C il était possible de diminuer la cascade apoptotique au niveau cérébral et ainsi de prévenir les séquelles neurologiques (Kohlhauer et al. 2015). De plus elle permet de réduire la taille des infarctus chez un modèle adulte d'infarctus du myocarde chez le lapin (Tissier et al. 2009). Il a aussi été montré que l'instillation d'un liquide froid n'avait pas d'impact sur la compliance pulmonaire statique de même que sur les paramètres hémodynamiques (Sage et al, 2016). L'utilisation de la VLT pour induire une hypothermie ultra-rapide est donc une technique prometteuse afin de réduire le taux de mortalité et morbidité associé aux arrêts cardiaques chez l'adulte et l'enfant et peut être les séquelles neurologiques chez le nouveau-né asphyxié.

### ***III.5 Lavage pulmonaire thérapeutique***

L'utilisation de volume courant de liquide permet de retirer les débris endogènes et exogènes présents dans les poumons. On parle alors de lavage thérapeutique par ventilation liquidienne (Wolfson et al. 2005). Il a été démontré que l'utilisation de PFC dans la ventilation liquidienne tant partielle que totale permettait d'obtenir une meilleure compliance pulmonaire, une prévention de l'atélectasie et de réduire l'infiltration leucocytaire (Hirschl et al. 1995). Il a par ailleurs été démontré par notre équipe en 2011 que la VLT, pendant une période de 4 h, permettait de retirer plus de 40 % du méconium instillé tout en assurant des échanges gazeux adéquats et de diminuer les lésions pulmonaires en comparaison avec le lavage pulmonaire thérapeutique avec surfactant dilué dans un modèle néonatal ovin de syndrome d'aspiration méconiale sévère induit par une instillation intratrachéale de méconium humain (Avoine et al. 2011).

## **Chapitre 4. VENTILATEUR LIQUIDIEN : INOLIVENT**

C'est avec l'objectif de créer un respirateur liquidien efficace et sécuritaire pour la clinique humaine que l'équipe multidisciplinaire des Professeurs Walti, Praud et Micheau a débuté ses travaux il y a maintenant plus de 10 ans. Formée d'étudiants en ingénierie et

d'étudiants en médecine et physiologie, l'équipe est parvenue à mettre au point un prototype de respirateur liquidien nommé Inolivent pour « *Inovative Liquid Ventilation* ». Au cours des années, les prototypes se sont succédés devenant de plus en plus efficaces et sécuritaires. En date d'aujourd'hui, le prototype Inolivent-6 a été décrit comme étant le plus avancé mondialement au 7<sup>e</sup> symposium de ventilation liquide en 2012 à Paris (voir figure 4).



**Figure 4. Évolution des prototypes Inolivent de 2001 à aujourd'hui**

### **I.1 Description du prototype Inolivent-6**

Le respirateur liquidien Inolivent-6 (figure 4), élaboré par notre équipe, consiste en un système de deux pompes qui assure les volumes courants, d'une unité de filtration de  $0,2 \mu\text{m}$ , d'un oxygénateur à bulle qui permet d'oxygéner le PFC tout en retirant le dioxyde de carbone, un mélangeur air/oxygène permettant de faire varier la concentration du PFC en oxygène, d'un condensateur qui permet de condenser le PFC gazeux pour éviter les pertes, d'un connecteur au patient de type « Y » muni d'une valve qui permet de choisir entre la VMC et la VLT le système étant contrôlé par un ordinateur intégré et réglé à partir d'une interface machine/utilisateur. Tout le cycle respiratoire se passe en circuit fermé. Le  $V_t$  de PFC inspiré par le patient provient d'un réservoir placé directement à la sortie de l'oxygénateur et est insufflé par la pompe inspiratoire selon les paramètres fixés par l'utilisateur. L'expiration au contraire de la VMC est active, la pompe expiratoire se remplit avec le  $V_t$  expiré de PFC et va alors faire circuler le PFC pauvre en  $\text{O}_2$  et riche en  $\text{CO}_2$  dans le filtre pour en retirer les débris cellulaires avant d'être ré-introduit dans l'oxygénateur pour être débarrassé de son  $\text{CO}_2$  et être ré-oxygéné. Par un système de trop-plein, l'oxygénateur se vide dans le réservoir où il sera alors aspiré par la pompe inspiratoire avant d'être ré-introduit riche en  $\text{O}_2$  et pauvre en  $\text{CO}_2$  dans le patient par cette même pompe. La figure 5 montre le schéma des différentes composantes du ventilateur liquidien Inolivent-6.

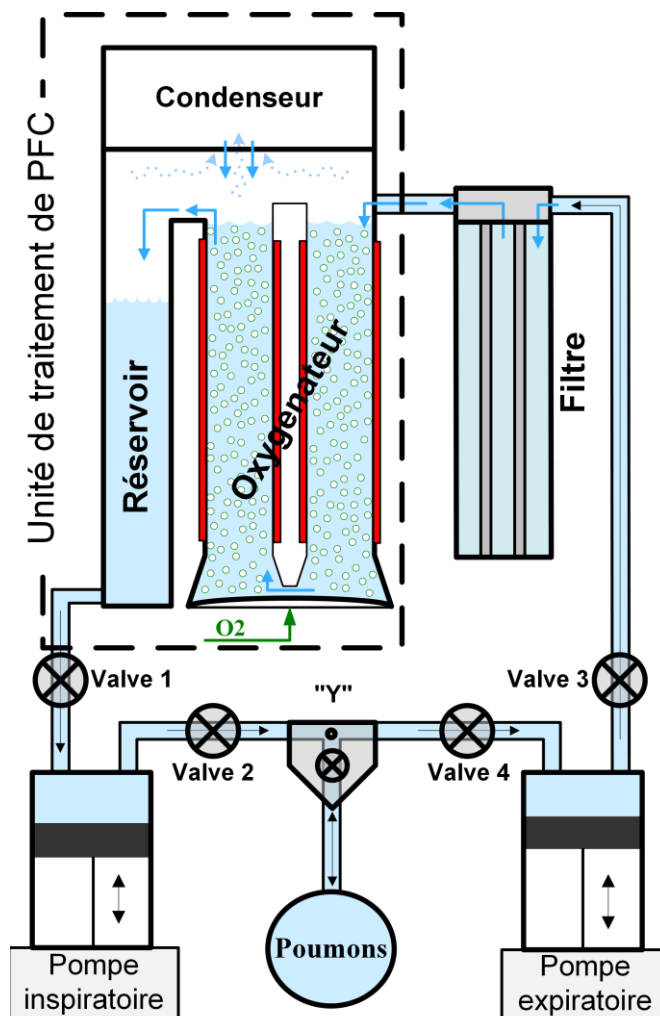


Figure 5. Schéma du ventilateur liquidien Inolivent-6

## I.2 Réglages des paramètres de ventilation

Avant de commencer, l'opérateur doit fixer ses différents paramètres de ventilations. D'abord, un volume et un temps de remplissage, généralement autour de la CRF (soit environ 25 ml/kg) en 10 à 20 secondes. Ensuite, il fixe un volume courant ( $V_t$ ) autour de 15-20 ml/kg, un temps inspiratoire ( $T_i$ ) autour de 2-3 secondes, une fréquence respiratoire ( $Fr$ ) entre 6 et 10 respirations/ minute, la température du PFC ( $T^{\circ}_{PFC}$ ) inspiré autour de 39 °C, la pression de pause de fin d'expiration (EEPP) généralement autour de 4- 5 cmH<sub>2</sub>O et finalement un taux qui représente la pente avec lequel le débit inspiratoire et expiratoire sera modulé. En ventilation liquidienne on parle de pression de pause de fin



d'expiration plutôt que pression positive de fin d'expiration (PEEP) comme en gazeux, car l'utilisation d'un liquide plutôt qu'un gaz fait en sorte qu'on ne peut maintenir une pression positive à l'expiration. Il n'est donc pas possible en liquidien de maintenir une pression positive dans le circuit tout en retirant le PFC. Ainsi la EEPP est mesurée à la fin de l'expiration lorsque le ventilateur effectue une pause permettant de dissiper les ondes acoustiques qui se propagent aisément dans le liquide et d'y effectuer une prise de mesure en condition stable.

### **I.3 Déroulement d'une ventilation liquidienne totale**

Après avoir effectué le zéro à pression atmosphérique sur tous les capteurs barométrique, une pause en fin d'expiration est effectuée sur le ventilateur gazeux et la valve du « Y » est alors mise en position VLT et le remplissage peut débuter. On note une phase d'instabilité dans la prise de mesure comme la EEPP en début de VLT causée par le dégazage qui nuit alors à la prise de mesure par les différents capteurs de pression barométrique nécessaire au contrôle des paramètres préalablement fixés. Après 15 minutes de VLT alors qu'il n'y a plus de gaz à retirer en provenance des poumons, la ventilation devient généralement très stable et peut alors être maintenue durant des heures sans que la gazométrie ne se détériore. À la fin de la VLT, une fonction du respirateur dite sevrage permet de retirer un maximum de liquide en forçant une expiration continue tout en suivant le débit jusqu'à ce que celui-ci devienne presque nul. La valve du « Y » est alors mise en position VMC et ainsi débute une phase de ventilation liquidienne partielle qui est la conséquence de la persistance de PFC résiduel dans les poumons.

## **Chapitre 5. CHOIX DU MODÈLE NÉONATAL OVIN**

### **I. L'agneau comme modèle néonatal de syndrome d'aspiration méconiale**

L'utilisation de l'agneau nouveau-né est très répandue dans les études portant sur le système cardiorespiratoire. En effet, leur système pulmonaire et cardiaque est très similaire en taille et en fonction en comparaison avec les nouveau-nés humains. Pour des

raisons entre autres de méthodologie, il est plus facile d'étudier les fonctions respiratoires chez les gros animaux en comparaison avec les rongeurs, car bon nombre d'appareils et de méthodes d'études dédiées à l'homme sont applicables (Meeusen et al. 2009). De plus, il est beaucoup plus facile de mimer ce qui se passe dans les unités de soins intensifs néonataux avec des animaux plus grands qu'avec de plus petits animaux comme les rongeurs (Albertine 2015).

## **II. Avantage du modèle néonatal ovin de syndrome d'aspiration méconiale**

Bien que la physiopathologie du syndrome d'aspiration méconiale soit difficile à reproduire puisque bien souvent elle implique un stress *in utero* et le moment où il est détecté est très variable d'un individu à l'autre, il serait donc très difficile de mettre au point un SAM qui soit identique à ce qui se passe réellement chez les nourrissons (voir section inhalation méconiale du chapitre 1). Un modèle précédemment mis au point permet d'obtenir un SAM très sévère et reproductible (Foust et al. 1996). Ainsi, l'administration de 2 à 3 ml/kg d'une solution de 25 % de méconium humain non filtré permet d'induire un SAM sévère ( $\text{PaO}_2 < 100 \text{ mmHg}$ ) en 30 minutes d'induction. Cette façon de procéder permet de reproduire les effets néfastes du SAM de façon très fidèle avec ce que l'on retrouve normalement chez le nouveau-né; soit une détérioration de la gazométrie artérielle avec une hypoxémie majeure et une normo ou une discrète hypercapnie et une acidose mixte métabolique et respiratoire, une augmentation des pressions inspiratoires nécessaire pour obtenir un  $V_t$  identique signant une diminution de la compliance pulmonaire, et une augmentation de la pression artérielle pulmonaire (Dargaville et al. 2006).

Dans notre cas, ce modèle est très bien adapté, car il est facilement reproductible et très bien standardisé. Il représente donc un modèle de détresse respiratoire aiguë nous permettant de comparer l'efficacité du lavage pulmonaire thérapeutique par la ventilation liquidienne totale et par lavage pulmonaire thérapeutique avec surfactant dilué.

### III. Étude précédente du laboratoire

En 2011, notre équipe a montré que la ventilation liquidienne totale présentait un avantage dans le traitement d'un modèle néonatal ovin de SAM sévère en permettant une meilleure oxygénation dès les premières minutes suivant le traitement avec une saturation ( $\text{SaO}_2$ ) de  $99.2 \pm 0.3$  % en comparaison avec  $80.1 \pm 18,8$  %. Cette meilleure saturation était maintenue pendant les 4 heures dans le groupe VLT par rapport au groupe d'animaux traité par lavage pulmonaire thérapeutique avec solution de surfactant exogène (S-LBA). De plus, cette étude a aussi permis de mettre en lumière que le lavage thérapeutique assuré par VLT permettait de retirer davantage de méconium en % du poids instillé, soit  $43.3 \pm 13.8$  % chez le groupe VLT en comparaison avec  $27.5 \pm 10.4$  % chez le groupe S-LBA (Avoine et al. 2011). Il apparaissait donc clair à ce moment que la VLT était bien toléré et efficace durant les 4h de ventilation liquidienne chez l'agneau nouveau-né.

Au niveau du score histologique total, l'analyse ne révéla aucune différence significative entre les zones dépendantes et non dépendantes entre les deux groupes. Cependant, la présence d'une discrète surdistension pulmonaire a été détectée comme étant significativement plus élevée chez le groupe VLT. À l'inverse, chez le groupe S-LBA on notait de façon statistiquement significative davantage de dépôt de méconium résiduel, d'inflammation interstitielle et d'hémorragie alvéolaire. Cela aura donc, une fois de plus, permis de mettre en évidence le potentiel de la VLT pour le lavage thérapeutique de même que les effets anti-inflammatoires et antihémorragiques des PFC (Hirschl et al. 1995).

Du point vu hémodynamique, cette étude aura montré qu'une hypertension artérielle pulmonaire induite par le SAM était maintenue durant la VLT alors qu'elle s'estompait dans le groupe S-LBA. Cette HTAPP montre qu'une vasoconstriction des artérioles pulmonaires peut certes être associée à la présence de PFC dans les alvéoles, mais potentiellement aussi à l'utilisation de volumes courants liquidiens trop élevés. Rajouté à cela la faible surdistension notée durant l'analyse histologique, la question de l'utilisation d'un  $V_t$  moins important devient légitime. Bien qu'il soit déjà connu dans la littérature que l'augmentation du volume pulmonaire en ventilation liquidienne peut induire une augmentation de la pression intrathoracique et conséquemment une augmentation de la pression dans les capillaires alvéolaires (Curtis 1991), les conséquences

hémodynamiques et les dommages pulmonaires associés à l'utilisation de volumes courants importants en VLT restent toujours en suspens et demande à être clarifié.

Bien que l'étude d'O. Avoine ait clairement démontré l'efficacité de la VLT pour traiter la phase aigüe du SAM tout en retirant d'avantage le méconium, la possibilité que ces agneaux puissent de nouveau respirer de façon spontanée sans avoir recours à aucune aide respiratoire n'a pas été démontrée. Ce manque de connaissances sur les effets à moyen terme de la VLT est un sérieux obstacle aux études cliniques dans le traitement des détresses respiratoires sévères et doit impérativement être adressé avant de poursuivre sur cette voie.

## **Chapitre 6. OBJECTIFS ET HYPOTHÈSE**

### **I. Objectifs**

#### ***I.1 Objectif principal***

L'objectif principal de cette étude est de montrer que des agneaux nouveau-nés traités par ventilation liquidienne totale pour un SAM sévère peuvent être ramenés en respiration spontanée sans aucun support respiratoire en suivant la gazométrie artérielle tout au long de l'expérimentation.

#### ***I.2 Objectif secondaire***

L'objectif secondaire de cette étude est de comparer les résultats d'un lavage pulmonaire thérapeutique avec la ventilation liquidienne totale ou avec solution de surfactant dilué en comparant les résultats de la gazométrie artérielle entre les deux groupes.

### **II. Hypothèses de recherche**

#### ***II.1 Hypothèse principale***

Il est possible de ramener en respiration spontanée des agneaux nouveau-nés atteints de SAM sévère traité par VLT.

#### ***II.2 Hypothèse secondaire***

Les résultats d'un lavage pulmonaire thérapeutique avec la ventilation liquidienne totale sont supérieurs en termes de devenir respiratoire après 36 h à ceux obtenus avec un lavage avec une solution de surfactant dilué.

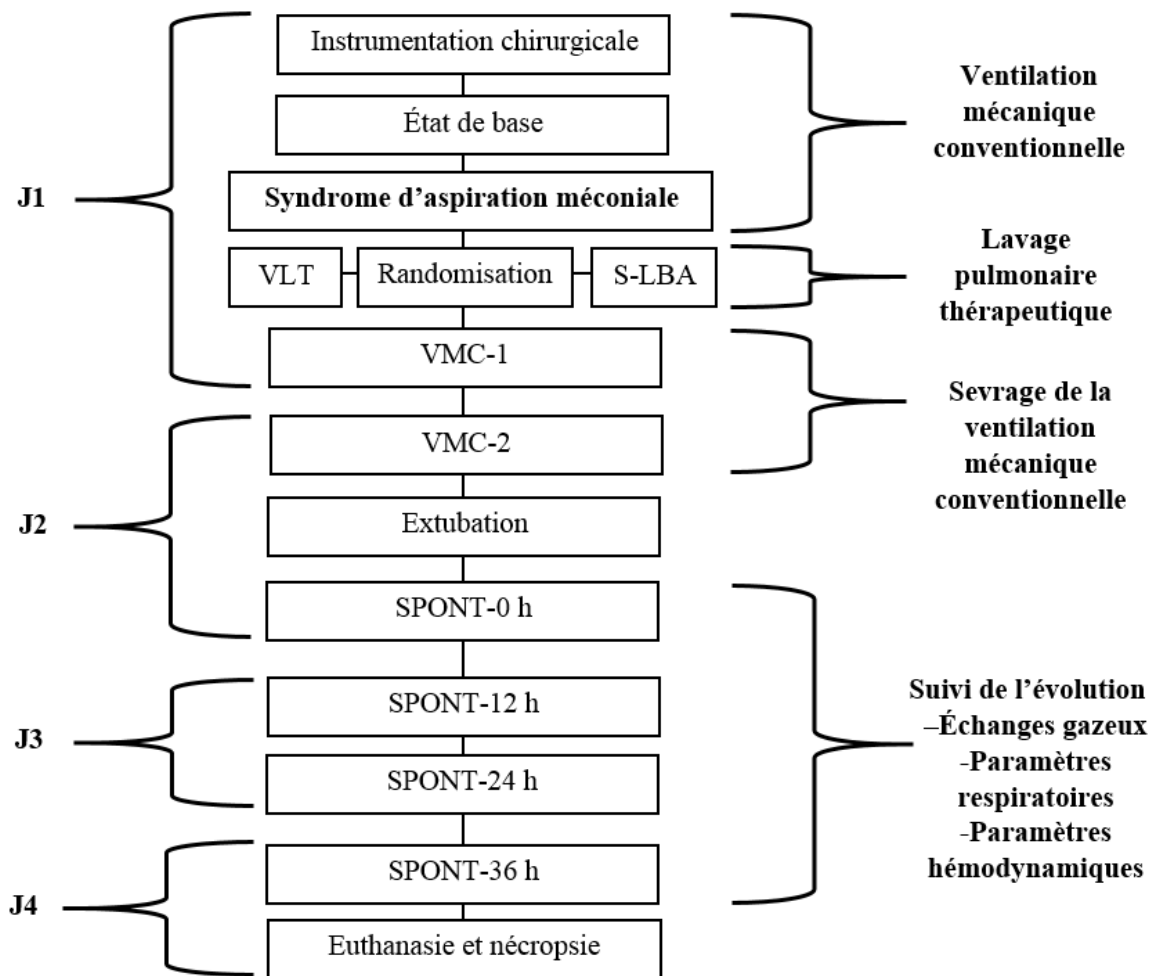
## **MATÉRIEL & MÉTHODES**

### **I. Animaux**

Le protocole (Protocole # 326-13) utilisé et présenté ci-dessous a été approuvé par le comité éthique institutionnel de protection et d'expérimentation de protection des animaux de l'université de Sherbrooke. Les 12 agneaux utilisés étaient âgés entre 2-4 jours avec un poids moyen de  $3.4 \pm 0.7$  kg.

### **II. Devis expérimental**

Le devis expérimental présenté dans ce mémoire s'étend sur 4 jours et a été réalisé dans le laboratoire INOLIVENT de la faculté de médecine et des sciences de la santé de l'université de Sherbrooke. Les différentes phases du protocole sont schématisées dans la figure 6 et seront détaillées dans la section suivante.



**Figure 6. Approche expérimentale de l'étude.**

VLT : Lavage thérapeutique par ventilation liquidienne totale, S-LBA : Lavage thérapeutique avec surfactant dilué

VMC : Ventilation mécanique conventionnelle, SPONT : Respiration spontanée sans aide respiratoire

## **II.1 Instrumentation chirurgicale (J1)**

### ***II.1.1 Prémédication***

Une prémédication a été effectuée avec une injection de 10 mg/kg de kétamine par voie intramusculaire (I.M.).

### ***II.1.2 Ventilation mécanique conventionnelle (VMC)***

Les agneaux ont été intubés avec une sonde endotrachéale à ballonnet de 4.5 mm (Mallinckrodt, St. Louis, MO) et maintenus en décubitus ventral sous une lampe radiante pour maintenir la température à  $39 \pm 1$  °C. Les agneaux ont été ventilés en ventilation

mécanique conventionnelle (VMC) (Servo 300, Siemens-Elcoma AB, Solna, Suède) en mode pression régulée à volume contrôlé (PRVC) avec les paramètres de ventilation suivants : Volume courant ( $V_t$ ) à 8 ml/kg, Pression positive de fin d'expiration (PEEP) à 4 cmH<sub>2</sub>O, Fréquence respiratoire (Fr) à 60 respirations/minute, Ratio inspiration/expiration (I :E) de 1:2 et une limite de pression supérieure à 30 cmH<sub>2</sub>O avec une fraction inspirée en oxygène ( $FiO_2$ ) de 0.30. La saturation en oxygène était surveillée par un oxymètre de pouls placé à la base de la queue (Radical, Masimo, Irvine, CA, E-U). La  $FiO_2$  était ajustée tout au long de l'expérimentation afin de maintenir une saturation entre 90 et 98 %.

### ***II.1.3 Médications***

Après la pose dans la jugulaire droite d'un cathéter transcutané de 18 gauges, les agneaux ont été : anesthésiés par une dose de charge de 4 mg/kg I.V. de Propofol, maintenue avec une dose d'entretien de 16 mg/kg/h I.V. ; paralysés avec une dose initiale de 0,6 mg/kg de bromure de Rocuronium maintenue avec des bolus de 0,2 mg/kg I.V. toutes les 90 minutes. Les antibiotiques (5 mg/kg de gentamicine et 5 mg/kg d'ampicilline sodiques) et un anti-inflammatoire (kétoprofène 5 mg/kg) ont été administrés I.V. toute les 12h. Une perfusion de 2 mg/kg/h I.V. de kétamine a été maintenue jusqu'à la fin du lavage thérapeutique et une perfusion de 6 ml/kg/h I.V. de dextrose 10 % supplémenté avec 25 mEq/L de gluconate de calcium et 40 mEq/L de chlorure de potassium était maintenue jusqu'à l'extubation. La glycémie est mesurée toutes les 12 heures pour maintenir une valeur entre 4 et 8 mM/L.

### ***II.1.4 Chirurgie***

Les animaux étaient placés en décubitus dorsal. Un cathéter de 12 cm (20G) était introduit dans l'artère carotidienne gauche pour permettre le prélèvement des gaz du sang artériel et la surveillance hémodynamique de la pression artérielle moyenne (PAM) via un capteur de pression hydraulique (Pulsion Medical System, Munich, Allemagne)

## **II.2 État basal**

Après 30 minutes de récupération, la  $FiO_2$  était ajustée à 1 pour 30 minutes suivant lesquelles la gazométrie, l'hémodynamique et les paramètres ventilatoires étaient notés et constituaient alors la valeur de base des agneaux.

### **II.3 Syndrome d'aspiration méconiale**

Le syndrome d'aspiration méconiale sévère était obtenu par l'instillation d'une solution de 25% homogénéisée et non filtrée de méconium dilué dans du salin. Le méconium était obtenu chez des nouveau-nés humains en santé avec le consentement signé des parents. Une quantité de 2 ml/kg a été instillée via l'introduction d'un tube de 5 Fr (#36214, Qosina, Ronkonkoma, NY, E-U) dans la sonde endotrachéale en deux aliquotes successives de 1 ml/kg selon la méthode décrite précédemment (Avoine et al. 2011). D'abord avec un proclive vers la droite puis avec un proclive vers la gauche pour assurer la distribution du méconium dans les deux poumons. Des vibrations répétées sur le thorax étaient effectuées manuellement pour assurer une distribution homogène de la solution méconiale dans les poumons. Le but de la procédure était d'atteindre le critère de SAM sévère qui est une  $PaO_2 < 100$  mmHg après 30 minutes d'induction avec une  $FiO_2$  de 1. Si les conditions n'étaient pas atteintes, la procédure était répétée en utilisant des aliquotes de 0.5 ml/kg de la solution de méconium dilué à 25 % suivit d'une seconde induction de 30 minutes.

### **II.4 Randomisation**

Une fois la validation du SAM effectuée, une randomisation (enveloppe cachetée) était effectuée pour déterminer quel traitement était appliqué (VLT ou S-LBA).

### **II.5 Lavage thérapeutique pulmonaire**

#### ***II.5.1 S-LBA (n=6)***

Le groupe S-LBA a été traité par lavage pulmonaire avec une solution diluée de surfactant exogène en ventilation mécanique conventionnelle avec un mode volume contrôlé à pression régulée (VCRP) et les paramètres de ventilation suivants : PEEP à 4 cmH<sub>2</sub>O, V<sub>t</sub> à 8 ml/kg,  $FiO_2$  à 1, fréquence respiratoire à 60 et I:E à 1:2. Suite à la déconnexion du ventilateur, un tube de 5 Fr (#36214, Qosina, Ronkonkoma, NY, E-U) a été introduit dans la sonde endotrachéale et un bolus de 15 ml/kg d'une dilution de 5 mg/ml de surfactant BLES (Bles Biochemical Inc, London, ON, Canada) dans du salin a été



administré. La procédure était effectuée en surélevant légèrement la tête et le thorax avec une inclinaison vers la gauche puis vers la droite. Après l'instillation, le ventilateur était rebranché et une vibration du thorax effectuée de façon manuelle. Une succion trachéale de -150 mmHg était effectuée via un cathéter de succion 7 Fr pour retirer le maximum de liquide de lavage (Dargaville et al. 2007). Si les agneaux ne retrouvaient pas une saturation supérieure à 80% après le premier lavage, le deuxième lavage n'était pas effectué.

### ***II.5.2 VLT (n=6)***

Le deuxième groupe a été traité par lavage pulmonaire en ventilation liquidienne totale avec notre prototype de ventilateur liquidien; Inolivent-6. Suite à une pause expiratoire en VMC avec une PEEP de 4 cmH<sub>2</sub>O, le remplissage en VLT a été effectué avec 25 ml/kg de PFOB (Exflor, Round Rock, TX, E-U) préchauffés à 39°C et préoxygénés à 100% dans un mode volume contrôlé. Les paramètres de ventilation initiaux en VLT ont été réglés comme suit : Vt à 17 ml/kg, fréquence respiratoire à 7.5 respirations/minute, I/E à 1/3, et la pression de pause de fin d'expiration (EEPP) à 4 cmH<sub>2</sub>O. Après la stabilisation de la VLT, le mode ventilatoire a été changé pour un mode volume contrôlé à l'inspiration et pression régulée à l'expiration. Le ventilateur introduisait donc le volume demandé à l'inspiration et à l'expiration il retirait jusqu'à ce qu'il atteigne sa valeur de EEPP. Les paramètres de ventilation de même que la fraction bullée en oxygène (FgO<sub>2</sub>) étaient ajustés de façon à maintenir une bonne ventilation alvéolaire avec des GDS qui respectaient les critères suivants; PaCO<sub>2</sub> ≤ 55 mmHg, pH ≥ 7.25, et une PaO<sub>2</sub> ≥ 60 mmHg. La durée totale de VLT était de 4 h et le retrait du PFOB était assuré par un mode automatisé qui fixe une pression négative à -16 cmH<sub>2</sub>O jusqu'à ce que le volume expiré devienne nul. Les agneaux étaient ensuite replacés en VMC pour la procédure de sevrage qui est détaillée ci-dessous.

### II.5.3 Paramètres de ventilation en début de traitement

Groupe	S-LBA	VLT
Type de ventilation	Gazeuses	Liquidienne
Ventilateur	Servo-300	Inolivent-6
Mode de ventilation	Inspiration	Volume contrôlé
	Expiration	Pression régulée
Fréquence respiratoire (Fr)	60 /min	7.5 /min
FiO <sub>2</sub> (VMC) FgO <sub>2</sub> (Liquidien)	100 %	100 %
Volume courant (Vt)	8 ml/kg	17 ml/kg
Ventilation minute (Vmin)	480 ml/kg/min	140 ml/kg/min
PEEP (VMC) / EEPP (liquidien)	4 cmH <sub>2</sub> O	4 cmH <sub>2</sub> O

**Tableau 2. Paramètres ventilatoires lors des traitements.**

PEEP : pression positive de fin d'expiration, EEPP : pression de pause de fin d'expiration, FiO<sub>2</sub> : fraction inspirée en oxygène, FgO<sub>2</sub> : fraction bullée en oxygène.

## II.6 Sevrage de la ventilation mécanique conventionnelle

### II.6.1 Support respiratoire après traitement (VMC-1)

Les agneaux ont été repassés en VMC suivant les mêmes paramètres de ventilation que ceux initiaux et le même mode ventilatoire en PRVC excepté pour la PEEP qui était alors fixée à 8 cmH<sub>2</sub>O afin de favoriser l'évaporation du liquide pulmonaire (Trevisanuto et al. 2003). La curarisation est maintenue durant les 4 premières heures et l'anesthésie est maintenue tout au long de cette phase. Un retournement de ¼ de tour est effectué à tous les 1h30 jusqu'à concurrence de 2 retournements complets. Une succion de -150 mmHg était effectuée avec un cathéter pour succion de 7 Fr suivant chaque retournement du premier tour complet. La PEEP était par la suite augmentée pour obtenir des pressions de crête entre 28-30 cmH<sub>2</sub>O pour 30 secondes afin de favoriser le recrutement alvéolaires. Après les 6 premières heures, la PEEP était diminuée à 7 cmH<sub>2</sub>O et maintenue 6 heures à la fin desquels la décurarisation était effectuée par une injection I.V. de 50 µmg/kg de néostigmine et 10 µmg/kg de glycopyrrolate. La PEEP est diminuée à 6 cmH<sub>2</sub>O et la perfusion de propofol était réduite de façon graduelle jusqu'au réveil de l'animal qui était ensuite placé dans un hamac adapté. T o

### ***II.6.2 Sevrage de la ventilation mécanique (VMC-2)***

Le mode ventilatoire est changé pour un mode en pression contrôlée avec aide inspiratoire permettant à l'agneau de respirer à son rythme en maintenant une PEEP de 4 cmH<sub>2</sub>O avec une pression d'aide sur la PEEP. La pression d'aide inspiratoire était réglée de façon à obtenir des Vt expirés de 8 ml/kg puis était diminuée de façon graduelle en s'assurant que les Vt soient maintenus. Après 1h où la pression d'aide inspiratoire était à 0 cmH<sub>2</sub>O, que la PaCO<sub>2</sub> < 55, le pH > 7.25 et la PaO<sub>2</sub> > 60 mmHg, les agneaux étaient extubés.

## **II.7 Respiration spontanée**

### ***II.7.1 Suivi de l'état respiratoire***

Après l'extubation, les agneaux étaient placés dans un caisson (60 cm X 60 cm X 92 cm) où la FiO<sub>2</sub> était ajustée pour obtenir une SpO<sub>2</sub> > 90 %. Une mesure des GDS, de la fréquence respiratoire et la PAM était effectuée 15 minutes suivant l'extubation puis toutes les 12 heures durant 36 heures. Les agneaux étaient euthanasiés après 36 h ou avant si des signes de détresse ou de souffrance apparaissaient.

## **II.8 Euthanasie et nécropsie**

Les agneaux étaient euthanasiés par une injection IV de 90 mg/kg de pentobarbital sodique. Suite à l'euthanasie, des radiographies étaient effectuées avec l'agneau positionné en décubitus dorsal, latéral droit puis gauche. Une nécropsie était effectuée dans le but d'observer les cavités pleurales pour détecter la présence anormale de liquide (PFOB, sécrétion sérofibrineuse ou sanglante). Le poumon droit était retiré, rincé avec du salin, photographié et conservé dans le formaldéhyde 10 % pour une analyse histologique subséquente. Toutes les anomalies macroscopiques (zones nécrotiques, apparence hétérogène, zones atelectasiés, zones surdistendues et apparence congestive) étaient répertoriées.

### III. Analyse des résultats

#### *III.1 Évolution des échanges gazeux, de l'hémodynamique et des paramètres de ventilation*

Afin d'obtenir le reflet des échanges gazeux pulmonaires, les paramètres sanguins artériels suivants;  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$  et le pH ont été mesurés à chaque étape de l'expérimentation et leurs valeurs ajustées en fonction de la température rectale des agneaux. La pression artérielle systémique moyenne (PAM) et la fréquence cardiaque (FC) constituent les seuls reflets de l'hémodynamique dans cette étude et une mesure a été effectuée aussi à chaque étape. Il en est de même pour les paramètres de ventilation qui ont été collectés en temps réel sur le prototype Inolivent durant la VLT et sur une station d'acquisition durant la VMC et analysés en post-traitement via le logiciel informatique Matlab V8.2 (Mathworks, Natick, MA, E-U) .

Les mesures citées ci-haut sont donc effectuées d'abord à l'état de base constituant le point de départ de tous les agneaux. Ensuite après que le SAM ai été validé ( $\text{PaO}_2 < 100$  mmHg sous une  $\text{FiO}_2$  de 100 %). Le lavage pulmonaire avec surfactant (groupe S-LBA) prenait environ 15 minutes et la prise de mesure était effectuée seulement 15 min après la fin du lavage. Bien que la procédure de lavage pulmonaire par VLT (Groupe VLT) fût d'une durée de 4 heures, seules les valeurs obtenues à 30 min après le début de la VLT sont présentées afin de comparer l'état des agneaux après 30 minutes du début du traitement. Pour la VMC-1 et la VMC-2, seule la dernière mesure de chacune de ces étapes est présentée. Pour le suivi des échanges gazeux en respiration spontanée (après extubation et sans aide respiratoire) une mesure a été effectuée à ; 15 min (Spont-0h), 12h (Spont-12h), 24h (Spont-24h) et 36h (Spont-36h). Le prélèvement Spont-0h a été faite 15 min post-extubation pour laisser le temps aux agneaux de récupérer de la période de transition entre le retrait de la sonde endotrachéale et le transfert dans le caisson enrichi en  $\text{O}_2$ .

#### *III.2 Retour à la respiration spontanée*

Le temps total nécessaire au sevrage des agneaux des deux groupes a été calculé de la fin de chacun des traitements (VLT / S-LBA) jusqu'au retrait de la sonde endotrachéale (extubation). Cela avait pour but de comparer l'impact de chacun des traitements sur la durée totale du sevrage (en heure) nécessaire au retour à la respiration spontanée.

#### **IV. Analyse statistique**

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne  $\pm$  écart-type. Un test U de Mann-Whitney a été utilisé afin d'évaluer s'il y avait des différences significatives entre les deux groupes et ce à l'aide du logiciel Matlab V.8.2 (Mathworks, Natick, MA, E-U). Ce test permet la comparaison des valeurs obtenues entre deux groupes à un moment précis. Ainsi pour répondre à l'objectif secondaire #1, les valeurs obtenues à chaque étape de l'expérimentation ont été comparées entre les deux groupes pour évaluer s'il y avait une différence significative.

Un test de Friedman a été utilisé pour évaluer s'il y avait des différences significatives entre les valeurs intra-groupes obtenues à l'état de base et à Spont 36h.

Les résultats sont jugés significatifs lorsque  $p < 0.05$  et une tendance est suggérée lorsque  $p < 0.1$ .

## RÉSULTATS

Douze (12) agneaux ont atteint les critères d'admissibilités du SAM, soit une  $\text{PaO}_2 < 100$  mmHg. Deux agneaux du groupe VLT ont été secondairement exclus de l'analyse, car ils avaient eu besoin de 3 instillations de méconium avant de répondre au critère. La décision a été prise après le début du protocole par souci de la comparabilité du SAM entre les deux groupes. Cette situation et le hasard du tirage au sort a fait en sorte qu'au moment de terminer les agneaux du groupe S-LBA, il restait toujours 3 agneaux du groupe VLT à effectuer qui n'ont alors pas été randomisés. Ils ont, par la suite, été traités par lavage pulmonaire thérapeutique par VLT durant 4 heures ou par lavage pulmonaire thérapeutique avec solution de surfactant exogène dilué. Un agneau du groupe VLT (VLT-5) a dû être euthanasié avant la fin de l'expérimentation due à un choc septique dans les heures suivant l'extubation. Il a été comptabilisé dans le total jusqu'au temps Spont 0 h soit 15 minutes après l'extubation. Tous les autres agneaux ont survécu jusqu'à la fin de l'expérimentation. Les agneaux du groupe S-LBA ont été extubés après  $9 \pm 5$  h alors que les agneaux du groupe VLT ont été extubés après  $20 \pm 3$  h ( $p < 0.05$ ).

### I. Échanges gazeux

#### I.1. Oxygénation

##### *I.1.1 PaO<sub>2</sub>*

Aucune différence significative n'a été relevée entre les deux groupes au moment d'effectuer la mesure de base de même que pour la validation du SAM (figure 7). Après l'instillation de méconium, les agneaux du groupe VLT avaient une  $\text{PaO}_2$  de  $81 \pm 19$  mmHg et ceux du groupe S-LBA une  $\text{PaO}_2$  de  $72 \pm 22$  mmHg permettant de les classer comme souffrant de SAM sévère. Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été notée à ce moment de l'expérimentation avec une  $p > 0.1$ . 30 minutes après le début du traitement la  $\text{PaO}_2$  s'était rétablie à  $139 \pm 36$  mmHg chez le groupe VLT alors que chez le groupe S-LBA elle est restée à  $81 \pm 10$  mmHg ( $p < 0.05$ ). Aucune autre différence significative n'a été décelée au niveau de l'oxygénation durant le reste de

l'expérimentation, mise à part une tendance à une meilleure oxygénation du groupe VLT après 24 h de ventilation spontanée (Spont 24h) avec un  $p < 0.1$ .

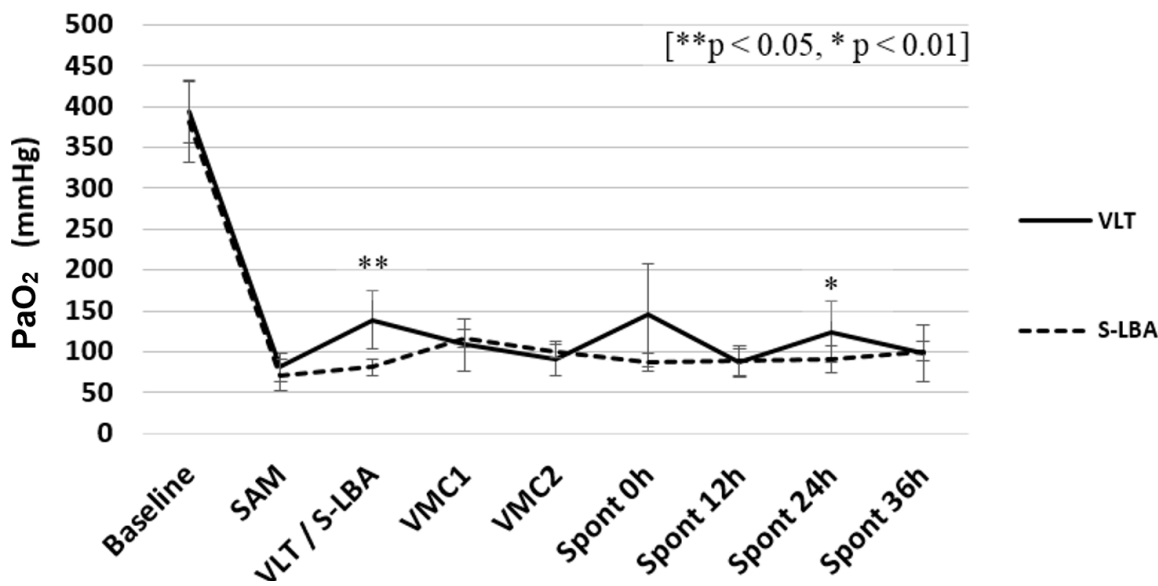


Figure 7. Évolution de la PaO<sub>2</sub> à chaque étape l'expérimentation.

### 1.1.2 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>

La PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> durant la phase traitement (VLT/ S-LBA), bien que difficilement comparable en raison de la différence entre l'air et le PFOB, était tout de même significativement supérieure chez le groupe VLT avec une valeur de  $168 \pm 30$  en comparaison avec  $81 \pm 12$  chez le groupe S-LBA ( $p < 0.05$ ). Cependant, durant les premières phases de sevrage, la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> est significativement supérieure chez le groupe S-LBA avec une valeur de  $402 \pm 120$  et  $466 \pm 43$  en VMC-1 et VMC-2 respectivement en comparaison avec  $222 \pm 78$  et  $286 \pm 61$  pour le groupe VLT. En respiration spontanée, on remarque aux étapes Spont 12h et 36h un index significativement supérieur pour le groupe S-LBA avec des valeurs de  $422 \pm 89$  et  $473 \pm 46$  respectivement alors que chez le groupe VLT il se situe à  $258 \pm 64$  et  $288 \pm 52$  aux pareils temps. Avec un  $p < 0.1$ , une tendance à l'avantage du groupe S-LBA est notée à 24 heures post-extubation et avec une PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de  $433 \pm 75$  contre  $341 \pm 63$ . Voir figure 8. À la fin de l'expérimentation, soit à Spont 36h, les agneaux du groupe S-LBA avaient besoin d'une FiO<sub>2</sub> de  $22 \pm 1$  % alors que les agneaux

du groupe VLT avaient un besoin en oxygène significativement supérieur avec une  $FiO_2$  de  $34 \pm 10 \%$  ( $p < 0.05$ ). Par ailleurs, l'analyse statistique (Friedman) n'a montré aucune différence significative entre l'état de base et Spont 36h.

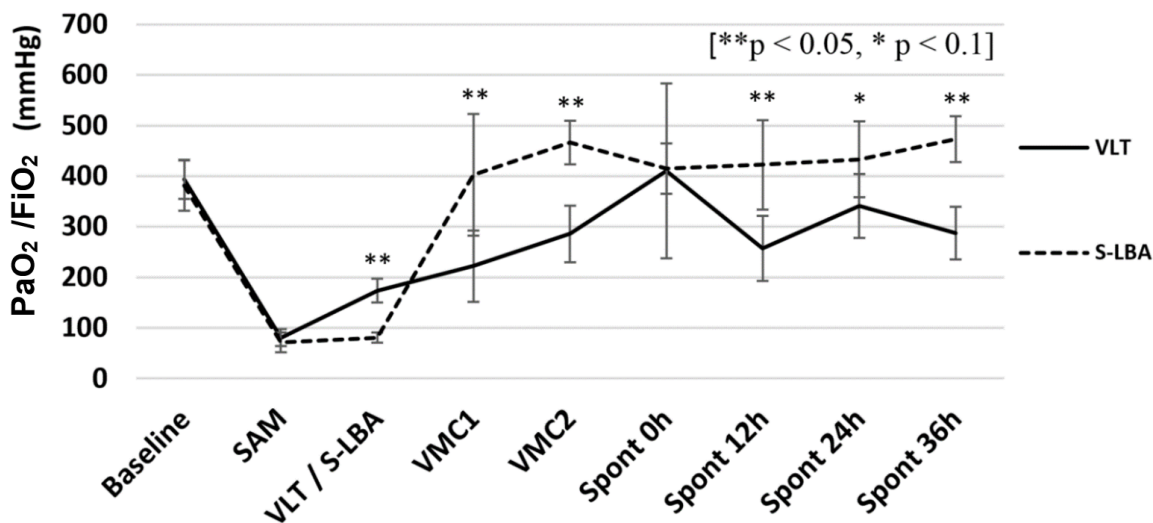


Figure 8. Évolution de la  $PaO_2/FiO_2$  à chaque étape de l'expérimentation

## I.2 Ventilation alvéolaire

### I.2.1 $PaCO_2$

Suite à l'administration du méconium, on remarque une augmentation de la  $PaCO_2$  chez les deux groupes de façon équivalente sans différence statistique (voir figure 9) La  $PaCO_2$  était significativement inférieure à Spont-0h suivant l'extubation avec une valeur de  $37 \pm 5$  mmHg pour le groupe S-LBA en comparaison à  $48 \pm 7$  mmHg pour le groupe VLT de même qu'à 36 heures suivant l'extubation avec une valeur de  $36 \pm 5$  mmHg et une valeur de  $47 \pm 2$  mmHg pour le groupe VLT. Il semble y avoir une tendance aux temps Spont 12h et 24h suivant l'extubation avec une  $p < 0.1$ . Aucune autre différence significative n'a été mise en évidence. Il est cependant important de noter que suite au traitement jusqu'à la fin de l'expérimentation, les agneaux avaient tous une  $PaCO_2$  dans des valeurs acceptables, et ce même en respiration spontanée sans aide respiratoire.



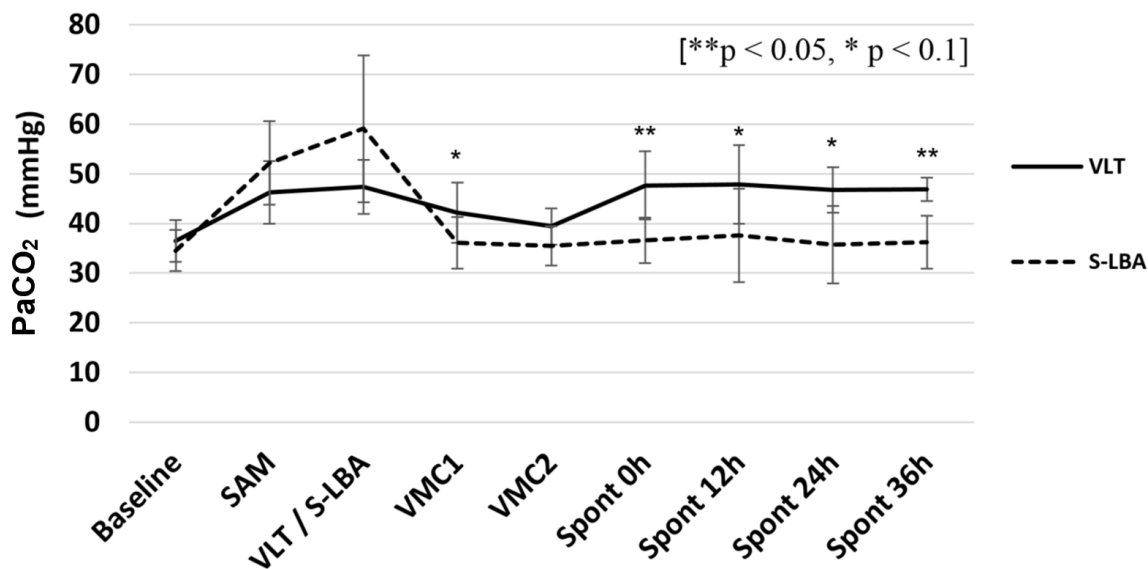


Figure 9. Évolution de la paCO<sub>2</sub> à chaque étape de l'expérimentation

### 1.2.2 pH

En liens avec la PaCO<sub>2</sub> le pH était supérieur durant la VMC-1 avec une valeur de  $7.36 \pm 0.03$  en comparaison avec  $7.30 \pm 0.04$  pour le groupe VLT de même qu'au temps Spont 0h avec des valeurs de  $7.39 \pm 0.05$  pour le groupe S-LBA et  $7.30 \pm 0.049$  pour le groupe VLT (Figure 10). Le plus faible pH durant le traitement par S-LBA serait plutôt associé à un défaut ventilatoire que métabolique puisque les HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> à ce moment étaient de  $19.4 \pm 2.0$  mM. À titre comparatif, les HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> du groupe VLT étaient de  $19.5 \pm 3.0$  mM à ce moment (résultat non montré). Ainsi à partir du traitement, les valeurs de pH obtenus dans les deux groupes étaient toutes considérées comme étant normales. Aucune autre différence significative n'a été relevée jusqu'à la fin de l'expérimentation.

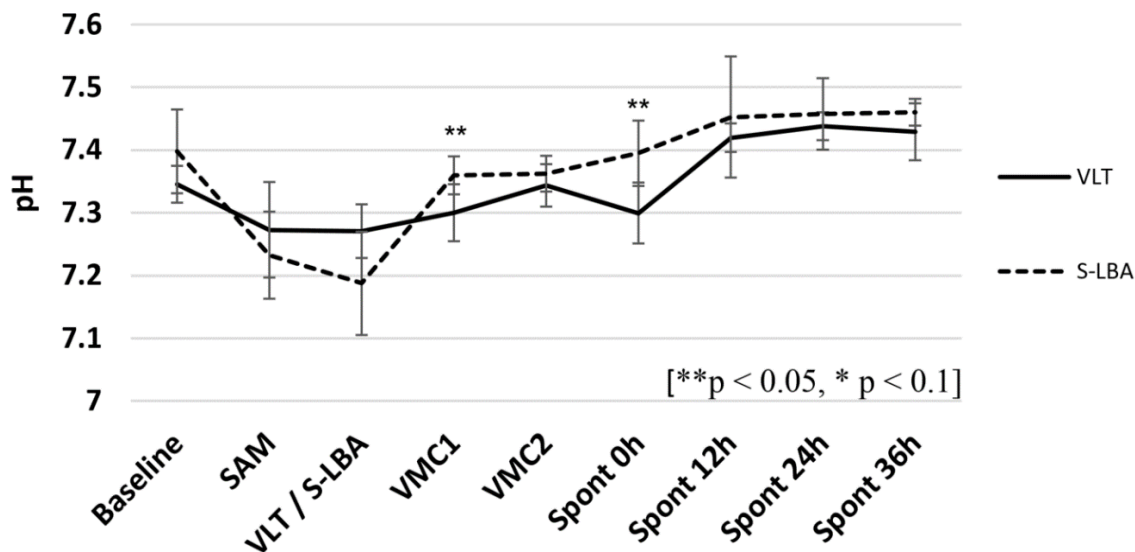


Figure 10. Évolution du pH à chaque étape de l'expérimentation

## II. Suivi des paramètres hémodynamiques et physiologiques

Aucune différence significative n'a été mise en lumière entre la fréquence cardiaque (FC) des deux groupes durant toute l'expérimentation de même que pour la pression artérielle moyenne (PAM) voir tableau 3. On ne note pas non plus de différence entre la température chez les deux groupes et ainsi durant toute l'étude, les agneaux ont été maintenus en normothermie avec des valeurs de  $39 \pm 1$  °C. On note cependant une augmentation de la natrémie chez le groupe VLT à partir de VMC-2 jusqu'à Spont 24h ce qui fait en sorte qu'elle était significativement plus élevée par rapport au groupe S-LBA ( $p < 0.05$ ). Cela n'était plus le cas à Spont 36h où on ne note aucune différence significative entre les deux groupes ( $p > 0.1$ ). La glycémie chez les deux groupes a été maintenue entre 4 et 8 mM tout au long de l'étude (résultats non montrés).

## III. Paramètres de ventilation

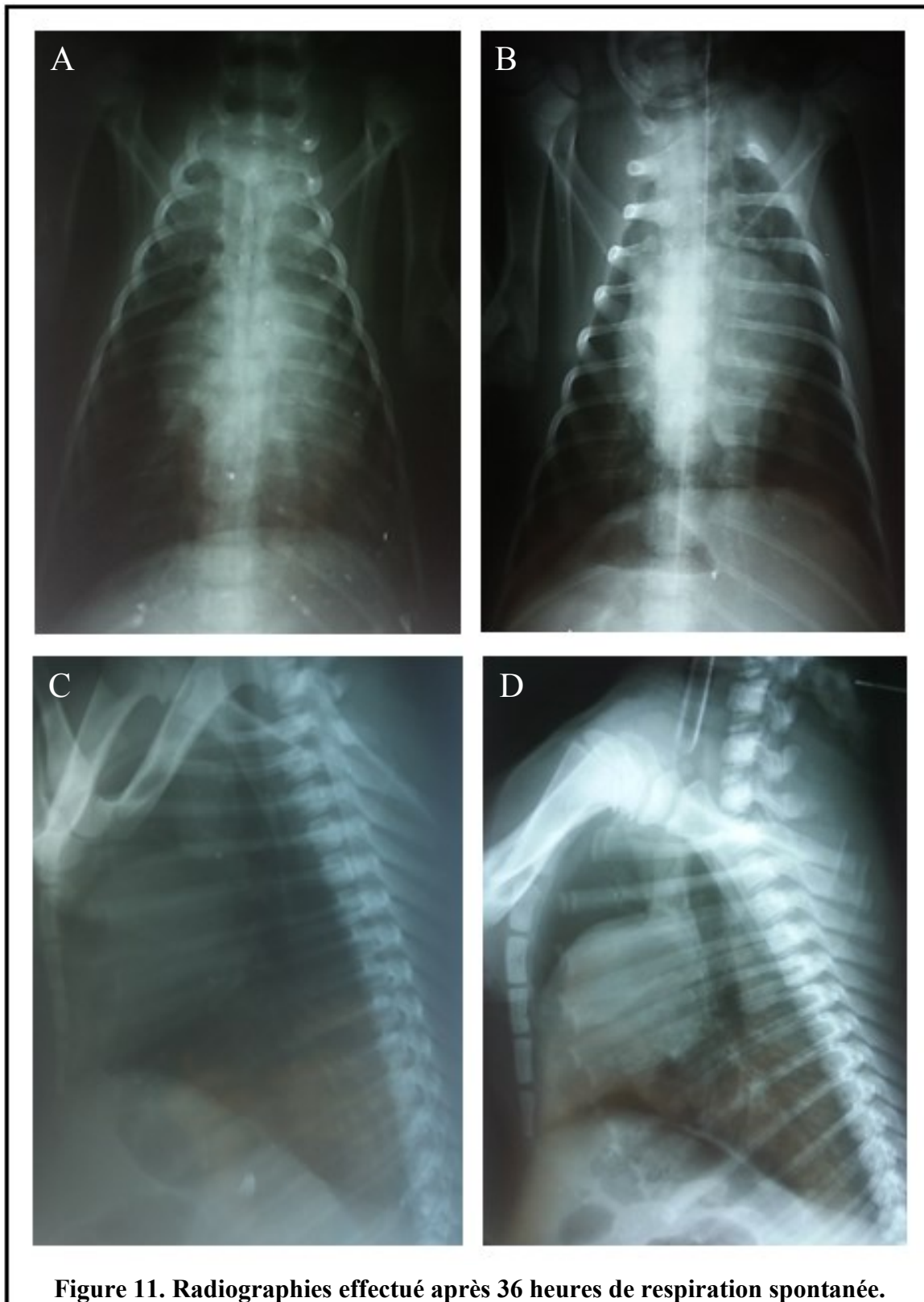
### III.1 Comparaison des paramètres de ventilation entre les deux groupes

L'analyse statistique des paramètres de ventilation au moment de l'état de base n'a montré aucune différence significative entre les deux groupes (voir tableau 2).

L'augmentation de la pression positive d'inspiration (PPI) dans les deux groupes, lors de la validation du SAM, est proportionnelle pour les deux groupes en et signe la diminution de la compliance du système respiratoire en lien avec le SAM. Comme attendu, en relation avec les paramètres réglés pour les deux types de ventilation durant le traitement, les volumes courants étaient significativement supérieurs pour le groupe VLT avec une moyenne de  $17.3 \pm 1.6$  ml/kg en comparaison avec  $7.0 \pm 1.0$  ml/kg. Les VT à l'étape VMC-1 chez les agneaux du groupe S-LBA était de  $9 \pm 1$  ml/kg en comparaison avec  $8 \pm 1$  ml/kg chez le groupe VLT ce qui est statistiquement significatif ( $p < 0.05$ ). Au niveau des fréquences respiratoires, à partir de l'aide inspiratoire (VMC-2) les agneaux du groupe VLT ont maintenu des fréquences respiratoires plus élevées jusqu'à la fin de l'expérimentation. La différence était considérée comme étant statistiquement significative à partir de Spont-12 h jusqu'à Spont-36 h (Tableau 3).

#### **IV. Analyse des radiographies**

Les figures 11 et 12 montrent les radiographies prises avec les agneaux en position dorsale suite à l'euthanasie après 36 heures de respiration spontanée. Sur la figure 11 (agneau du groupe VLT) et la figure 12 (agneau du groupe S-LBA), représentant une radiographie prise sur un agneau du groupe VLT, on ne note pas visuellement de zone d'opacité pouvant être associé à la présence de PFOB résiduel n'y même de zones d'inflammation. Sur les figures 13 et 14, représentant des radiographies prises en décubitus latéral droit, on note chez l'agneau du groupe VLT (Figure 13) la présence de zones d'opacités rendant visible l'arbre pulmonaire. On ne peut conclure si cela était davantage associé à la présence de PFOB résiduel dans les régions pulmonaires plus distales ou à de l'inflammation. Chez la radiographie d'un agneau du groupe S-LBA, on note la forte présence de zones d'opacités diffuses qui serait alors associée à la présence d'inflammation. Les figures ont été effectuées à partir de radiographies provenant d'un agneau de chaque groupe qui représentait bien l'ensemble du groupe.



**Figure 11. Radiographies effectués après 36 heures de respiration spontanée.**

Radiographie à Spont 36h du thorax; A. groupe VLT et B. groupe S-LBA.

Radiographies à Spont 36h en décubitus latéral droit ; C. groupe VLT et D. groupe S-LBA.

## V. Tableau cumulatif des résultats VLT vs S-LBA

Type de ventilation	Groupe	Baseline	SAM	VLT / S-LBA	VMC-1	VMC-2	Spont - 0h	Spont - 12h	Spont - 24h	Spont - 36h
		PRVC	PRVC	Vci/Pce	PRVC	AI	Respiration Spontané			
<b>Température</b>										
<i>T<sub>rec</sub></i> (° C)	VLT	39.0 ± 0.7	39.2 ± 0.6	38.8 ± 0.3	38.9 ± 0.6	38.5 ± 0.5	38.7 ± 0.5	39.3 ± 0.4	39.2 ± 0.3	39.5 ± 0.2
	S-LBA	38.7 ± 0.7	38.6 ± 0.5	38.7 ± 0.7	39.3 ± 0.3	38.9 ± 0.6	39.0 ± 0.4	39.3 ± 0.5	39.1 ± 0.2	39.4 ± 0.3
<b>Échanges Gazeux</b>										
SaO <sub>2</sub> (%)	VLT	100 ± 0	89 ± 10	98 ± 1**	96 ± 2*	94 ± 5	95 ± 5	92 ± 5	96 ± 4	94 ± 6
	S-LBA	100 ± 0.0	84 ± 12	89 ± 4	97 ± 1	97 ± 1	95 ± 2	93 ± 11	95 ± 6	97 ± 1
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	VLT	394 ± 42	81 ± 19	147 ± 21**	108 ± 35	91 ± 23	145 ± 69	80 ± 19	124 ± 42*	106 ± 43
	S-LBA	382 ± 54	72 ± 22	81 ± 12	117 ± 12	101 ± 10	88 ± 12	90 ± 21	91 ± 17	100 ± 13
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	VLT	394 ± 42	81 ± 19	168 ± 30**	222 ± 78**	286 ± 61**	411 ± 189	244 ± 83**	341 ± 71*	308 ± 69**
	S-LBA	382 ± 54	72 ± 22	81 ± 12	403 ± 132	467 ± 47	419 ± 59	429 ± 98	434 ± 82	465 ± 55
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	VLT	37 ± 5	46 ± 7	48 ± 6	42 ± 7*	39 ± 4	48 ± 8**	49 ± 7*	47 ± 5*	47 ± 3**
	S-LBA	35 ± 5	52 ± 9	59 ± 16	36 ± 6	35 ± 4	37 ± 5	38 ± 10	36 ± 9	36 ± 6
pH	VLT	7.35 ± 0.03	7.27 ± 0.08	7.26 ± 0.05	7.30 ± 0.05**	7.34 ± 0.04	7.30 ± 0.05**	7.40 ± 0.05	7.44 ± 0.02	7.43 ± 0.05
	S-LBA	7.40 ± 0.07	7.23 ± 0.08	7.19 ± 0.09	7.36 ± 0.03	7.36 ± 0.03	7.38 ± 0.03	7.46 ± 0.11	7.46 ± 0.06	7.46 ± 0.02
<b>Hémodynamiques</b>										
Fréquence cardiaque (battements/min)	VLT	208 ± 33	206 ± 35	225 ± 15	216 ± 29	229 ± 12	224 ± 17	177 ± 26	157 ± 42	174 ± 16
	S-LBA	195 ± 44	219 ± 33	212 ± 40	232 ± 9	233 ± 13	233 ± 11	188 ± 44	185 ± 23	157 ± 84
PAM (mmHg)	VLT	71.0 ± 10.0	66.2 ± 11.9	61.8 ± 6.6	55.7 ± 19.7	62.2 ± 7.8	58.3 ± 4.4	61.4 ± 14.2	62.0 ± 11.6	65.2 ± 14.7
	S-LBA	59.7 ± 12.2	63.2 ± 12.2	63.7 ± 15.4	63.7 ± 5.6	62.0 ± 5.9	58.2 ± 8.4	54.3 ± 15.1	55.3 ± 11.4	44.3 ± 24.6
<b>Paramètres ventilatoires</b>										
Fréquence respiratoire (respiration/min)	VLT	58 ± 4	59	8.1 ± 0.6**	49 ± 7**	77 ± 16*	82 ± 44	89 ± 12**	111 ± 30**	105 ± 3**
	S-LBA	60 ± 0	62 ± 4	60 ± 0	60 ± 0	53 ± 18	57 ± 29	58 ± 11	58 ± 8	70 ± 16
EIPP / PPI (cmH <sub>2</sub> O)	VLT	14 ± 1	20 ± 2	11 ± 1**	15 ± 1	12 ± 1	-	-	-	-
	S-LBA	14 ± 1	22 ± 2	21 ± 1	14 ± 3	10 ± 5	-	-	-	-
Volume courant (ml/kg)	VLT	8 ± 1	6 ± 2	17.3 ± 1.6**	8 ± 1**	6 ± 1*	-	-	-	-
	S-LBA	9 ± 1	6 ± 1	7.0 ± 1.0	9 ± 1	8 ± 4	-	-	-	-
Ventilation minute (ml/min/kg)	VLT	453 ± 70	375 ± 114	139 ± 18	371 ± 61	469 ± 107	-	-	-	-
	S-LBA	519 ± 41	397.3 ± 92	424 ± 41	519 ± 41	504 ± 194	-	-	-	-
<b>Électrolytes</b>										
Na <sup>+</sup> (mM)	VLT	148 ± 3	148 ± 3	148 ± 3	150 ± 2	157 ± 4**	157 ± 3**	154 ± 2**	153 ± 2*	151 ± 2
	S-LBA	146 ± 5	147 ± 4	146 ± 4	149 ± 4	150 ± 4	150 ± 4	149 ± 3	149 ± 3	148 ± 3
K <sup>+</sup> (mM)	VLT	2.71 ± 0.45	2.99 ± 0.58	2.86 ± 0.34	3.36 ± 0.79	3.19 ± 0.42	3.02 ± 0.44	3.09 ± 0.63	3.19 ± 0.52	3.50 ± 0.72
	S-LBA	2.68 ± 0.16	2.71 ± 0.18	2.80 ± 0.23	2.71 ± 0.62	2.74 ± 0.37	2.79 ± 0.08	3.43 ± 0.41	3.19 ± 0.55	3.31 ± 0.38
Ca <sup>++</sup> (mM)	VLT	0.85 ± .21	0.95 ± 0.20	0.81 ± 0.12	0.87 ± 0.21	0.78 ± 0.17	0.89 ± 0.17	0.82 ± 0.18	0.74 ± 0.18	0.77 ± 0.17
	S-LBA	0.87 ± 0.19	0.89 ± 0.21	0.97 ± 0.22	0.84 ± 0.22	0.85 ± 0.14	0.92 ± 0.02	0.89 ± 0.11	0.82 ± 0.20	0.89 ± 0.14

**Tableau 3. Sommaire des résultats physiologiques et respiratoires à chaque étape de l'expérimentation.**

Spont, respiration spontanée sans aucun support respiratoire, Trec, température rectale, PRVC, pression régulée à volume contrôlé, Vci/Pce, volume contrôlé à l'inspiration / pression contrôlée à l'expiration, AI, Aide inspiratoire, PAM, pression artérielle moyenne, PPI, pression positive d'inspiration (gazeux), EIPP, pression de pause en fin d'inspiration (liquide). \*\* = p < 0.05, \* = p < 0.1 selon le test U de Mann-Whitney.

## DISCUSSION

La discussion de ce mémoire est divisée en plusieurs sections. Tout d'abord un bref rappel sur l'utilisation du modèle néonatal ovin de SAM pour l'étude du lavage pulmonaire thérapeutique et ses avantages. Ensuite, les résultats obtenus et les limites de l'étude seront discutés pour aborder enfin les perspectives ouvertes par ces résultats.

En 2011, l'étude d'Avoine et al., avait montré que la ventilation liquidienne totale permettait d'effectuer le lavage pulmonaire thérapeutique dans un modèle ovin de SAM sévère. Cette étude avait, à ce moment, montré qu'il était avantageux d'utiliser la VLT pour le lavage thérapeutique puisqu'elle permettait de retirer davantage de méconium tout en assurant de meilleurs échanges gazeux durant le traitement, et ce en comparaison avec le lavage thérapeutique avec une solution diluée de surfactant. Bien que cette étude ait démontré l'efficacité de la VLT à court terme, les questions suivantes restaient posées : 1) un retour en respiration spontanée sans aucun support respiratoire est-il possible chez ces agneaux ? 2) les résultats à moyen terme sur l'état respiratoire sont-ils aussi bons avec la VLT qu'avec le lavage pulmonaire thérapeutique avec une solution diluée de surfactant ?

Pour la première fois dans la littérature, le travail présent montre que : 1) il est possible de ramener ces agneaux en respiration spontanée et sans aucun support respiratoire après une VLT pour le traitement d'un SAM sévère; 2) le sevrage de toute forme de support respiratoire a été plus rapide chez les agneaux du groupe S-LBA.

### **I. L'agneau nouveau-né comme modèle de SAM sévère**

#### **I.1 Justification du modèle de SAM sévère**

Le modèle de SAM sévère utilisé dans cette étude est identique à celui déjà utilisé pour une première étude dans notre laboratoire (Avoine et al. 2011) et très similaire à celui présenté dans d'autres études utilisant l'agneau nouveau-né (Foust et al. 1996; Gastiasoro-Cuesta et al. 2001) et d'autres animaux comme le porcelet (Jeng et al. 2006) et le singe rhésus (Cochrane et al. 1998). Ce modèle d'agneau nouveau-né a été tout à fait adéquat en

nous permettant d'obtenir une détresse respiratoire sévère standardisée et reproductible. Les conséquences d'un SAM sévère, comme la détérioration de la gazométrie et la diminution de la compliance pulmonaire menant à une augmentation des pressions positives d'inspirations pour un même  $V_t$  ont été reproduites chez tous les agneaux à l'étude (Dargaville et al. 2006). Bien que la pression artérielle pulmonaire n'ait pas été mesurée dans notre étude, il a été décrit qu'elle était augmentée 30 minutes après l'instillation du SAM dans ce même modèle précédemment publié par notre équipe (Avoine et al. 2011). Nous avons obtenu un SAM sévère en respectant le critère principal d'une  $PaO_2 < 100$  mmHg sous 100 % de  $FiO_2$  de façon identique dans les deux groupes à l'étude. Tel que mentionné précédemment, le modèle représentait donc bien la physiopathologie des SAM sévères qui nécessitent une prise en charge très rapide pour diminuer la mortalité et la morbidité associées (Dargaville et al. 2006). Ce modèle nous aura donc permis de montrer pour la première fois dans la littérature qu'il est possible de ramener des agneaux en respiration spontanée sans aucun support respiratoire après un SAM sévère traité par VLT.

## **I.2 Avantage du modèle ovin nouveau-né**

L'agneau nouveau-né présente plusieurs avantages pour l'étude de la physiologie pulmonaire chez les nouveau-nés, notamment le poids similaire des agneaux à la naissance et la physiologie cardiopulmonaire qui est proche de celle retrouvée chez les nouveau-nés humains (Meeusen et al. 2009). Notre laboratoire possède depuis plusieurs années une expertise importante dans l'utilisation de l'agneau nouveau-né pour l'étude de la détresse respiratoire néonatale de même que pour la validation du prototype de ventilateur liquidien Inolivent (Bosse et al. 2010, Nadeau et al. 2015). Les agneaux nouveau-nés étant physiologiquement très près de l'humain nouveau-né, nous avons pu utiliser des techniques et du matériel similaire à ceux retrouvés en clinique (Albertine 2015). De plus, avec leur poids très similaire à celui des nouveau-nés, les paramètres fixés en VMC (Goldsmith 2008) et en VLT sont très près de ce qui est ou serait utilisé dans une prise en charge clinique. Finalement, l'agneau nouveau-né étant très docile et de taille relativement petite, il a été possible d'adapter un caisson à même le laboratoire afin de garder l'agneau en

ventilation spontanée tout en assurant le maintien d'une  $FiO_2$  adéquate à l'intérieur du caisson et en permettant les mesures nécessaires de façon simple et efficace.

## **II. Retour en respiration spontanée suivant une VLT pour traitement d'un SAM sévère**

Bien que l'étude précédemment publiée par notre équipe montrait l'efficacité de la VLT pour traiter les cas de SAM sévères (Avoine et al. 2011), la possibilité que ces agneaux puissent ensuite respirer sans support respiratoire n'avait pas été démontrée. Ainsi, une incertitude persistait sur les impacts à moyen terme de la VLT sur les possibilités de la réussite d'un sevrage complet de tout support respiratoire après une VLT sur un poumon sévèrement agressé. L'étude présentée ici constitue la première preuve à ce jour que non seulement la VLT permet de laver les poumons pour retirer le méconium et donc traiter les SAM sévères en maintenant des échanges gazeux adéquats, mais qu'elle rend aussi possible un sevrage de tout support respiratoire. Ainsi comme le montrent les résultats de gazométrie sanguine durant le traitement, la VLT a été très bien tolérée durant les 4 heures où elle était appliquée et le passage en VMC-1 s'est effectué sans difficulté malgré la présence de PFOB résiduel dans les poumons. Comme mentionnée dans les études sur la PLV dans le traitement des SAM, l'étape de PLV suivant le retrait du PFOB n'a posé aucun problème de ventilation alvéolaire (Lowe et al. 1986). L'état des agneaux est ainsi resté stable et bien contrôlé durant les premières étapes de sevrage soit en VMC-1 et en VMC-2 alors que l'agneau était toujours intubé.

Cependant, après extubation, une augmentation des fréquences respiratoires a été observée. Le mécanisme impliqué n'est pas clair; deux hypothèses seront discutées. La première hypothèse est que la présence du PFOB résiduel dans les poumons cause un effet semblable à la persistance du liquide pulmonaire comme dans la tachypnée transitoire du nouveau-né. La deuxième propose qu'il soit secondaire à un déficit en surfactant.

Premièrement, le PFC résiduel pourrait avoir un effet semblable à la persistance du liquide pulmonaire comme dans la tachypnée transitoire du nouveau-né. Ce syndrome



survient lorsqu'il reste trop de liquide dans les poumons du nouveau-né réduisant par le fait même la surface d'échanges gazeux; pour pallier cela, le nourrisson doit augmenter sa fréquence respiratoire pour maintenir une bonne oxygénation. En effet, les symptômes y étant associés sont une fréquence respiratoire rapide ( $Fr > 60$  respirations/minute) avec un score de rétraction élevé (Yurdakok 2010) ce qui était le cas de nos agneaux lorsqu'ils étaient en respiration spontanée. Une étude précédente visant à déterminer la tolérance des porcs à différents PFC avait montré que le PFOB était encore présent dans les poumons, et ce de façon significativement plus élevée après 4 jours que chez le contrôle ventilé seulement par VMC. Cette étude avait été effectuée en VLP avec un remplissage de 15 ml/kg par aliquotes de 5 ml/kg (Chenoune et al. 2014). Il ne serait donc pas surprenant qu'en VLT, avec un remplissage à 25 ml/kg et des volumes courants à 17 ml/kg durant 4 h, il reste encore du PFOB dans les poumons même après quelques jours post-VLT. Cependant, le PFOB résiduel après plus de 50 heures post-VLT ( $\approx 21$  heures de VMC et 36 heures en respiration spontanée) n'a pas été quantifié dans notre étude et les radiographies du thorax effectuées après l'euthanasie permettaient seulement de mettre en évidence la présence ou l'absence visuelle de PFOB. Cette méthode qualitative ne nous permet donc pas d'assurer que l'absence visuelle soit associée à une absence absolue de PFOB résiduel. Dans un étude de VLP sur des nouveau-nés humain atteint de détresse respiratoire sévère, les auteurs ont noté la présence de PFOB résiduel pouvant aller jusqu'à 28 jours après un traitement de 24 à 48 h (Leach et al. 1996). Cela dit, à l'inverse de ce qu'on retrouve chez nos agneaux, ils n'ont pas révélé d'impact sur les fréquences respiratoires chez ces nouveau-nés lors du sevrage malgré la persistance du PFOB. On ne peut cependant pas directement comparer les résultats obtenus chez des nouveau-nés humains traités par PLV avec nos agneaux traités par VLT. Il est connu dans la littérature que le taux d'évaporation du PFOB pulmonaire est influencé par la dose instillée, ainsi en VLT on se retrouve avec une dose en théorie maximale de PFOB intrapulmonaire et donc un temps d'évaporation plus long. Le taux d'évaporation est aussi fortement influencé par le type de ventilation suivant le retour en VMC (Weis et al. 2000). Ainsi dans l'étude de Leach et al (1996) les patients étaient sous ventilation gazeuse pour plusieurs jours alors que nous étions limités à 24 h et ils ne pouvaient conclure si le PFOB résiduel qu'ils ont identifié était bien dans l'espace alvéolaire ou accumulé dans le parenchyme pulmonaire

ce qui n'aurait pas le même effet sur la respiration et l'élimination. Ainsi l'augmentation des fréquences respiratoires en respiration spontanée en liens avec le PFOB résiduel chez des poumons traités pour un SAM sévère reste une théorie qui devra faire l'objet de recherche visant à suivre l'évolution de l'évaporation en liens avec la mécanique respiratoire.

Une autre hypothèse qui pourrait expliquer cette augmentation des fréquences respiratoires dans les heures suivant l'extubation serait une possible carence en surfactant. En effet, il est connu que le méconium peut inactiver le surfactant (Lopez-Rodriguez et al. 2011). L'utilisation de PFC dans la ventilation liquidienne permet de pallier ce manque de surfactant puisque le PFC possède une activité tensio-active permettant d'éviter les atélectasies en fin d'expiration (Wolfson et al. 2005). Ainsi avec une altération du surfactant causée par le méconium suivi d'une VLT de 4h, qu'en est-il du surfactant ? L'analyse histomorphométrique de l'intégrité alvéolaire effectuée dans l'étude d'Avoine en 2011 ne décelait pas de carence en surfactant après 4h de VLT, mais au moment du prélèvement tissulaire, les poumons étaient encore remplis de PFC. Il est donc plausible que le PFC résiduel jouait le rôle de surfactant et possible que, dans les heures suivant l'extubation, l'évaporation naturelle du PFC laisse place à une situation de carence et/ou de déficit fonctionnel en surfactant. La diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle qui en résulterait ainsi que l'hypoxémie entrainerait une augmentation des fréquences respiratoires chez les agneaux accompagnés de signes de lutte. Une étude réalisée dans un modèle de déplétion en surfactant chez le lapin a montré que l'instillation de PFC chez des lapins en respiration spontanée avec une ventilation assistée proportionnelle permettait de réduire les fréquences respiratoires en comparaison avec le groupe VMC, mettant en évidence l'implication possible du PFC comme substitut du rôle tensioactif du surfactant (Thome et al. 2001). Des résultats similaires ont aussi été obtenus en ventilation spontanée avec ventilation assistée proportionnelle dans un modèle lapin adulte de syndrome d'aspiration méconiale pour lequel l'utilisation de la PLV permettait d'obtenir des fréquences respiratoires plus faibles que dans le groupe VMC (Hummler et al. 2001).

Cette étude aura donc permis de répondre à mon objectif principal et de démontrer qu'il est possible de ramener des agneaux souffrant de SAM sévère en respiration

spontanée après un traitement par VLT. L'étude n'a cependant pas permis d'identifier les causes de l'augmentation de la fréquence respiratoire suivant l'extubation et des études complémentaires devront être effectuées.

### **III. Efficacité comparée du traitement**

#### **III.1 Échanges gazeux**

L'objectif secondaire de ce mémoire était de comparer l'efficacité du lavage pulmonaire thérapeutique par VLT avec le lavage pulmonaire thérapeutique avec une dilution de surfactant (S-LBA). Ainsi, nous montrons dans cette étude qu'à court terme la VLT présente un avantage sur le S-LBA en obtenant une meilleure oxygénation tout comme l'avait montré l'étude d'O. Avoine en 2011. Par ailleurs notre étude utilisait des Vt plus faibles avec 17 ml/kg par rapport au 20 ml/kg de l'étude précédente, sans toutefois compromettre l'efficacité des échanges gazeux. Cependant, dès le début du sevrage, soit en VMC-1 et VMC-2 le groupe S-LBA avait une meilleure PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> de même qu'un pH significativement plus élevé. Néanmoins, le pH est resté supérieur à 7.25 chez le groupe VLT, donc dans une zone habituellement considérée comme sécuritaire (Goldsmith 2008). En respiration spontanée, comme les agneaux étaient placés dans un caisson où la FiO<sub>2</sub> pouvait être ajustée, aucune différence significative n'a été montrée sur la PaO<sub>2</sub>, cependant le ratio PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> était significativement plus élevé à 12 h et 24 h après l'extubation, montrant ainsi des besoins en O<sub>2</sub> plus importants dans le groupe VLT. La PaCO<sub>2</sub> était aussi significativement plus élevée à 0 et 36 h post-extubation dans le groupe VLT, traduisant un problème de ventilation alvéolaire. Il est cependant à noter que malgré ces différences, la capnie du groupe VLT est tout de même restée dans des valeurs jugées cliniquement acceptables, entre 40 et 50 mmHg jusqu'à la fin de l'expérimentation. Au final, les agneaux du groupe S-LBA ont terminé l'expérimentation avec une FiO<sub>2</sub> nécessaire de 22 ± 1 % et le groupe VLT pour sa part à 34 ± 10 %.

À la lumière de ces résultats, il apparaît clair que le lavage thérapeutique par surfactant dilué permet de meilleurs échanges gazeux lors du retour en respiration spontanée. Mais la meilleure oxygénation durant le traitement chez le groupe VLT n'est pas à négliger puisqu'il est connu dans la littérature que le lavage par surfactant dilué

aggrave temporairement les échanges gazeux avant d'obtenir les effets bénéfiques (Dargaville et al. 2007). Dans les cas sévères de SAM, l'hypoxie est un facteur pouvant contribuer à l'hypertension artérielle pulmonaire, complication majeure pouvant nécessiter le recours à l'ECMO (Fanaroff 2008).

### **III.2 Temps nécessaire au retour à la respiration spontanée**

L'utilisation de la VLT n'aura pas permis de réduire le temps nécessaire au retour en respiration spontanée par rapport au groupe S-LBA. En effet le groupe VLT aura mis près du double de temps avant d'être prêt à l'extubation (S-LBA :  $9 \pm 5$  h et VLT :  $20 \pm 3$  h). Bien que cela donne l'avantage au lavage pulmonaire thérapeutique avec surfactant dilué, il est important de noter que c'est la première fois qu'un sevrage était tenté chez des agneaux suivant un VLT institué pour traiter un SAM. Aucune ligne directrice n'avait précédemment été tracée pour guider notre prise en charge. Quelques hypothèses ont été soulevées pour expliquer cette différence. D'abord l'intensité de l'insulte et ensuite le temps d'évaporation du PFOB.

Le retour en respiration spontanée très rapide chez le groupe S-LBA soulève la question de la sévérité du SAM induit. En effet, dans les cas de SAM, il a été décrit dans la littérature que le type de méconium (dilué vs épais) pouvait avoir un lien avec la sévérité de la détresse respiratoire subséquente. Il y a ainsi plus de risques de complications (comme la tachypnée, pneumonie, fuite d'air pulmonaire) lorsque le méconium est plus épais (Goldsmith 2008). Or, notre modèle utilise une solution de méconium dilué à 25% après passage au malaxeur et donc des fines particules qui donneraient un SAM dans lequel une inactivation du surfactant serait prédominante sur les autres mécanismes et notamment l'obstruction. Dans ce cadre, un lavage pulmonaire thérapeutique avec une dilution de surfactant pourrait être d'une plus grande efficacité en raison de la présence du surfactant pour combattre l'inactivation due au méconium. Dans cette hypothèse, la VLT, qui assure, un lavage plus efficace du méconium et qui possède des propriétés anti-inflammatoires pourrait montrer des avantages plus clairs que le S-LBA dans un modèle plus sévère avec du méconium plus épais et/ou les phénomènes obstructifs et l'alvéolite seraient prépondérants sur les phénomènes d'inactivation du surfactant (Avoine et al. 2011).

Il est très difficile d'évaluer à quel rythme le PFOB s'évapore après le retour en VMC puis en respiration spontanée. À l'inverse de ce que l'on retrouve normalement dans les études de PLV où on note toujours une amélioration de la compliance et des échanges gazeux, l'étude de (Hummler et al. 2000) a montré que chez les lapins adultes sains en respiration spontanée, il y avait une diminution de la compliance de même qu'une augmentation de la résistance des voies aériennes et de l'effort respiratoire associé à une instillation de PFC. Ainsi l'étude de Hummler renforce l'importance du PFOB résiduel dans les poumons et son impact sur la respiration spontanée. En outre, le temps de VMC plus long dans le groupe VLT pourrait alors être attribuable au temps nécessaire à l'évaporation d'une plus grande quantité de PFOB résiduelle afin de permettre une respiration spontanée qui soit supportable pour les agneaux avec une résistance pulmonaire plus faible, une meilleure compliance et un effort respiratoire plus faible qu'en PLV. Ceci n'est pas un problème pour le lavage avec surfactant puisque le liquide résiduel sera réabsorbé de façon normale presque entièrement par les poumons en moins de 24 h (Cao et al. 2012).

### **III.3 État respiratoire en fin d'expérimentation**

En fin d'expérimentation, les agneaux du groupe VLT ( $Fr = 105 \pm 3$  respirations/minute) présentaient une tachypnée significativement plus élevée que ceux du groupe S-LBA ( $70 \pm 16$  respirations / minute). Les agneaux du groupe VLT avaient alors une  $PaO_2/FiO_2$  de  $308 \pm 69$ , une  $PaCO_2$  de  $47 \pm 3$  mmHg et un pH de  $7.43 \pm 0.05$  avec un besoin en  $O_2$  de  $34 \pm 10$  % en comparaison avec une  $PaO_2/FiO_2$   $465 \pm 55$ , une  $PaCO_2$  de  $36 \pm 6$  mmHg, un pH de  $7.46 \pm 0.02$  avec un besoin en  $O_2$  de  $21 \pm 2$  % chez le groupe S-LBA. Ainsi les fréquences respiratoires, la  $PaO_2 / FiO_2$  et  $PaCO_2$  étaient significativement meilleurs pour le groupe S-LBA.

## **V. Limites de l'étude**

L'utilisation de modèle complexe comme l'agneau dans l'étude du syndrome d'aspiration méconiale présente certes des avantages, comme l'obtention d'une pathologie similaire à ce qu'on retrouve en clinique (Dargaville et al. 2006) et l'utilisation de

technique mimant ce qu'on retrouve en clinique (Albertine 2015). Il possède cependant des désavantages comme le coût élevé associé aux expérimentations et les considérations éthiques qui nous contraignent à utiliser des groupes avec moins d'animaux. Ainsi, notre étude avait 6 agneaux par groupe ce qui constitue la limite rendant possible l'analyse statistique des données. Des groupes plus volumineux auraient eu plus de poids statistique et surtout plus de chance de faire ressortir des différences significatives entre les deux groupes.

Tel que mentionné précédemment, l'insulte que nous mimons dans notre étude, bien que représentative après 30 minutes de ce que l'on retrouve en clinique (Dargaville et al. 2006), utilise du méconium dilué à 25%. Cela dit, la plus grande proportion d'eau alors retrouvée dans la mixture et la présence de surfactant peut rendre le lavage pulmonaire thérapeutique avec surfactant plus efficace qu'il ne le serait en temps normal chez un nouveau-né avec un SAM sévère où le méconium est le plus souvent très épais. Cela peut ainsi nuire à l'interprétation clinique de l'efficacité comparée des deux traitements.

Une autre limite de notre étude est l'absence de données d'histomorphométrie pulmonaire et le manque de données sur l'inflammation pulmonaire qui nous auraient permis de voir si dans un premier lieu, on retrouvait moins de surdistension que l'étude d'O. Avoine, 2011 avait montrés avec des  $V_t$  de 20 ml/kg. Dans un deuxième lieu, l'analyse histologique de l'inflammation pulmonaire aurait pu aussi mettre en lumière les effets anti-inflammatoires des PFC en VLT en comparaison avec le lavage pulmonaire avec surfactant (Thomassen et al. 1997). Il est cependant à noter que les lamelles ont été préparées et reste à être analysés.

L'absence de ligne directrice sur la prise en charge du sevrage suivant une VLT pour le traitement de SAM fait de notre étude la première à ce jour à évaluer la possibilité de ramener des agneaux en respiration spontanée sans aucune aide respiratoire constituant du même coup un avancé majeur dans la littérature. Nous devons cependant rester prudents face à l'interprétation des données. En effet, une très grande variabilité a été observée entre les individus du groupe VLT, notamment au niveau des  $V_t$  durant le traitement qui diffère beaucoup entre les individus, de sorte que certains ont été ventilés à près de 15 ml/kg alors que d'autres étaient à 20 ml/kg. Par ailleurs les écarts-types très élevés obtenus dans les

variables étudiées tout au long du protocole témoignent bien de certaines variabilités intragroupe et suggèrent l'importance de mieux comprendre les effets de la VLT sur la physiologie pulmonaire et leur relation avec les fonctions respiratoires durant le retour en respiration spontanée sans aucune aide respiratoire.

## **VI. Perspectives**

La suite de notre étude consiste à étudier et optimiser le sevrage derrière le sevrage de la VLT. En effet, dans ce protocole nous avons identifié des éléments qui auraient pu aider au retour en respiration spontanée chez les agneaux traités par VLT, par exemple l'utilisation d'une VNI suite à l'extubation pour diminuer l'effort respiratoire chez les agneaux. Par ailleurs nous visons l'utilisation de la tomographie par impédance électrique pour identifier la distribution du PFOB durant le sevrage. L'étude plus poussée de l'impact des volumes courants en VLT devrait aussi être adressée afin de bien comprendre si les VT utilisés peuvent avoir un rôle à jouer avec le sevrage derrière et sur les effets délétères observés par l'étude d'Avoine en 2011. Néanmoins, les résultats de notre étude montrent bien la faisabilité de la VLT comme agent de lavage pulmonaire thérapeutique et de maintien des échanges gazeux et ouvrent la voie à des études visant l'utilisation de la VLT en clinique.

## CONCLUSION

Cette étude montre une fois de plus que la ventilation liquidienne totale permet d'assurer des échanges gazeux adéquats durant le lavage pulmonaire thérapeutique. Plus important, cette étude montre pour la première fois qu'il est possible de ramener des agneaux nouveau-nés en respiration spontanée sans aucun support respiratoire après le traitement d'un SAM sévère par ventilation liquidienne totale. Cette démonstration dans le domaine de la ventilation liquidienne totale ouvre la voie à de plus amples études sur l'utilisation de la VLT dans le lavage pulmonaire thérapeutique de même que comme support respiratoire dans les cas de détresse respiratoire aigüe du nouveau-né. Notre étude n'aura cependant pas permis de montrer que la VLT pouvait permettre un retour à la respiration plus court en comparaison avec le lavage pulmonaire avec une dilution de surfactant. À ce sujet, de plus amples études devront être adressées pour bien comprendre la cinétique et l'influence de l'évaporation du PFOB durant le sevrage. Notre étude n'aura pas non plus permis d'identifier si l'utilisation de volume courant plus faible en VLT était possible, elle a néanmoins montré que la VLT permettait une fois de plus de maintenir des échanges gazeux stables durant les 4 heures où elle est appliquée.

Nos prochaines études porteront sur l'impact des volumes courants en ventilation liquidienne sur l'intégrité pulmonaire et la qualité des échanges gazeux. Les effets anti-inflammatoires des PFC seront aussi étudiés afin d'identifier les éléments transcriptomiques impliqués dans le mécanisme et comment ils sont modulés. Le tout sera effectué dans un modèle néonatal ovin de déplétion en surfactant. Le but étant de mettre au point une méthode de ventilation liquidienne plus sûre et efficace tout en limitant les effets délétères sur l'intégrité pulmonaire. Ces études primaires devraient servir de tremplin à l'utilisation de la VLT dans des modèles plus complexes, comme chez des agneaux grands prématurés ou encore des agneaux atteints d'hernie diaphragmatique congénitale.



## REMERCIEMENTS

Tout d'abord, j'aimerais remercier mes directeurs, Pr Philippe Micheau et Pr Hervé Walti, de m'avoir fait confiance et m'avoir laissé la chance d'œuvrer dans leur laboratoire.

Hervé, merci beaucoup de m'avoir fait profiter de tes grandes connaissances, j'ai énormément profité de ton savoir et de ton expérience. Chacune de nos rencontres aura été très enrichissante et c'est un honneur pour moi d'avoir appris sous ta tutelle.

Philippe, ta disponibilité, ton dévouement, ton écoute et ton soutien tout au long de ma maîtrise auront été pour moi un phare qui m'aura permis de me dépasser tout en me sentant appuyé. Malgré ta spécialité qu'est le génie mécanique, tu as trouvé le moyen de me challenger et me pousser à faire ressortir le meilleur de mes compétences en physiologie. Pour tout ça, je te remercie et en serais toujours reconnaissant.

Je profite aussi du présent pour remercier quelqu'un qui m'aura épaulé tout au long de mon cheminement, et ce même s'il n'était absolument pas contraint de le faire. En effet, le Pr Jean-Paul Praud a été là de mon premier séminaire jusqu'au dernier point de ce mémoire pour me faire réviser, réfléchir et au final exploiter le meilleur de moi-même. Je te l'ai déjà dit et te le redit, merci beaucoup Jean-Paul. Je remercie aussi tous les gens de ton laboratoire; Nathalie Samson, Charlène Nadeau et Stéphanie Nault pour leur expertise et leur support.

Je ne peux passer sous silence, toute l'aide que j'ai obtenue de mes collègues durant ces années de dur labeur. Tout d'abord, Olivier Avoine et Raymond Robert, qui m'auront été d'une très grande aide pour la gestion des expérimentations et tout ce qui y était impliqués. Mes chers collègues et amis, Julien Mousseau et Jonathan Vandamme, qui m'ont supporté et aidé à l'occasion de mes travaux de maîtrise qui s'échelonnait sur plusieurs jours et nuit. Sans jamais compter les heures et avec le sourire, ils étaient fidèles au poste.

Je remercie tout spécialement, Mathieu Nadeau, un collègue incomparable, mais aussi un ami fidèle. Mathieu, tu fais partie des gens pour qui la dévotion au travail n'a pas

d'heure. On a rarement l'occasion de croiser et encore moins la chance de fréquenter des gens de ta trame. Merci pour tout le temps et l'effort que tu as investis dans mes succès.

Je remercie aussi la faculté de médecine et des sciences de la santé pour l'obtention d'une bourse d'études supérieures.

Pour finir, je remercie mes parents qui m'ont toujours donné la chance d'accéder à mes ambitions. Chacune de mes réussites, je vous la dédie, car sans vous, rien n'aurait été possible.

Merci aussi aux membres du jury, Pr Francois-Pierre Counil et Pr Arnaud Gagneur d'avoir accepté d'évaluer ce mémoire.

## RÉFÉRENCES

Albertine, K. H. (2015). "Utility of large-animal models of BPD: chronically ventilated preterm lambs." Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol **308**(10): L983-11001.

Almaas, R., B. Robertson, B. I. M. Linderholm, E. V. A. Lundberg, O. D. Saugstad et A. Moen (2000). "Reversal of Meconium Inhibition of Pulmonary Surfactant by Ferric Chloride, Copper Chloride, and Acetic Acid." American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **162**(5): 1789-1794.

Ardissone, A. N., D. M. de la Cruz, A. G. Davis-Richardson, K. T. Rechcigl, N. Li, J. C. Drew, R. Murgas-Torrazza, R. Sharma, M. L. Hudak, E. W. Triplett et J. Neu (2014). "Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth." PLoS One **9**(3): e90784.

Avoine, O., D. Bosse, B. Beaudry, A. Beaulieu, R. Albadine, J. P. Praud, R. Robert, P. Micheau et H. Walti (2011). "Total liquid ventilation efficacy in an ovine model of severe meconium aspiration syndrome." Crit Care Med **39**(5): 1097-1103.

Beligere, N. et R. Rao (2008). "Neurodevelopmental outcome of infants with meconium aspiration syndrome: report of a study and literature review." J Perinatol **28 Suppl 3**: S93-101.

Bosse, D., H. Walti, R. Robert, J. Lebon, O. Lesur, J. P. Praud et P. Micheau (2010). "Experimental validation of cardiac index measurement using transpulmonary thermodilution technique in neonatal total liquid ventilation." Asaio j **56**(6): 557-562.

Cao, K., G. E. Christensen, K. Ding, K. Du, M. L. Raghavan, R. E. Amelon, K. M. Baker, E. A. Hoffman et J. M. Reinhardt (2012). "Tracking regional tissue volume and function change in lung using image registration." Int J Biomed Imaging **2012**: 956248.

Chappell, S. E., M. R. Wolfson et T. H. Shaffer (2001). "A comparison of surfactant delivery with conventional mechanical ventilation and partial liquid ventilation in meconium aspiration injury." Respir Med **95**(7): 612-617.

Chen, D. M., L. Q. Wu et R. Q. Wang (2015). "Efficiency of high-frequency oscillatory ventilation combined with pulmonary surfactant in the treatment of neonatal meconium aspiration syndrome." Int J Clin Exp Med **8**(8): 14490-14496.

Chenoune, M., L. De Rochefort, P. Bruneval, F. Lidouren, M. Kohlhauer, A. Seemann, B. Ghaleh, M. Korn, R.-M. Dubuisson, A. Ben Yahmed, X. Maître, D. Isabey, J.-D. Ricard, R. E. Kerber, L. Darrasse, A. Berdeaux et R. Tissier (2014). "Evaluation of lung recovery after static administration of three different perfluorocarbons in pigs." BMC Pharmacology and Toxicology **15**(1): 1-9.

Clark, D. A. (1977). "Times of first void and first stool in 500 newborns." Pediatrics **60**(4): 457-459.

Clement, K. C., R. T. Fiser, W. P. Fiser, C. W. Chipman, B. J. Taylor, M. J. Heulitt, M. Moss, J. W. Fasules, S. C. Faulkner, M. Imamura, E. E. Fontenot et R. D. Jaquiss (2010). "Single-institution experience with interhospital extracorporeal membrane oxygenation transport: A descriptive study." Pediatr Crit Care Med **11**(4): 509-513.

Cochrane, C. G., S. D. Revak, T. A. Merritt, I. U. Schraufstatter, R. C. Hoch, C. Henderson, S. Andersson, H. Takamori et Z. G. Oades (1998). "Bronchoalveolar lavage with KL4-surfactant in models of meconium aspiration syndrome." Pediatr Res **44**(5): 705-715.

Cullen, A. B., C. A. Cox, S. J. Hipp, M. R. Wolfson et T. H. Shaffer (1999). "Intra-tracheal delivery strategy of gentamicin with partial liquid ventilation." Respir Med **93**(11): 770-778.

Curtis, S. (1991). "Perfluorocarbon-associated gas exchange: a hybrid approach to mechanical ventilation." Crit Care Med **19**(5): 600-601.

Dargaville, P. A. (2012). "Respiratory support in meconium aspiration syndrome: a practical guide." Int J Pediatr **2012**: 965159.

Dargaville, P. A. et B. Copnell (2006). "The epidemiology of meconium aspiration syndrome: incidence, risk factors, therapies, and outcome." Pediatrics **117**(5): 1712-1721.

Dargaville, P. A., B. Copnell, J. F. Mills, I. Haron, J. K. Lee, D. G. Tingay, J. Rohana, L. F. Mildenhall, M. J. Jeng, A. Narayanan, M. R. Battin, C. A. Kuschel, J. L. Sadowsky, H. Patel, C. J. Kilburn, J. B. Carlin et C. J. Morley (2011). "Randomized controlled trial of lung lavage with dilute surfactant for meconium aspiration syndrome." J Pediatr **158**(3): 383-389.e382.

Dargaville, P. A., J. F. Mills, B. Copnell, P. M. Loughnan, P. N. McDougall et C. J. Morley (2007). "Therapeutic lung lavage in meconium aspiration syndrome: a preliminary report." J Paediatr Child Health **43**(7-8): 539-545.

Davis, D. et K. Barrington (2015). "Des recommandations pour le traitement néonatal par surfactant exogène. ." Paediatr Child Health **10**(2): 119-127.

El Shahed, A. I., P. A. Dargaville, A. Ohlsson et R. Soll (2014). "Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants." Cochrane Database Syst Rev **12**: Cd002054.

ELSO. (2015). "Extracorporeal Life Support Organization guidelines. ." consulté le 1 mai 2016 au <https://www.elseo.org/Resources/Guidelines.aspx>.

Fanaroff, A. A. (2008). "Meconium aspiration syndrome: historical aspects." J Perinatol **28 Suppl 3**: S3-7.

Foust, R., N. N. Tran, C. Cox, T. F. Miller, J. S. Greenspan, M. R. Wolfson et T. H. Shaffer (1996). "Liquid assisted ventilation: An alternative ventilatory strategy for acute meconium aspiration injury." Pediatric Pulmonology **21**(5): 316-322.

Frenckner, B. (2015). "Extracorporeal membrane oxygenation: a breakthrough for respiratory failure." J Intern Med **278**(6): 586-598.

Gastiasoro-Cuesta, E., F. J. Alvarez-Diaz, A. Arnaiz-Renedo, B. Fernandez-Ruanova, Y. G. J. Lopez-de-Heredia, L. Roman-Etxebarria, L. F. Alfonso-Sanchez et A. Valls-i-Soler (2001). "The cardiovascular effects of partial liquid ventilation in newborn lambs after experimental meconium aspiration." Pediatr Crit Care Med **2**(4): 334-339.

Ghidini, A. et C. Y. Spong (2001). "Severe meconium aspiration syndrome is not caused by aspiration of meconium." Am J Obstet Gynecol **185**(4): 931-938.

Girou, E., F. Schortgen, C. Delclaux, C. Brun-Buisson, F. Blot, Y. Lefort, F. Lemaire et L. Brochard (2000). "Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients." Jama **284**(18): 2361-2367.

Goldsmith, J. P. (2008). "Continuous positive airway pressure and conventional mechanical ventilation in the treatment of meconium aspiration syndrome." J Perinatol **28 Suppl 3**: S49-55.

Harries, J. T. (1978). "Meconium in health and disease." Br Med Bull **34**(1): 75-78.

Herber-Jonat, S., A. Vuckovic, R. Mittal, A. Hilgendorff, J. C. Jani et A. W. Flemmer (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**(9): e379-388.

Hirschl, R. B., A. Parent, R. Tooley, M. McCracken, K. Johnson, T. H. Shaffer, M. R. Wolfson et R. H. Bartlett (1995). "Liquid ventilation improves pulmonary function, gas exchange, and lung injury in a model of respiratory failure." Ann Surg **221**(1): 79-88.

Hirschl, R. B., T. Pranikoff, C. Wise, M. C. Overbeck, P. Gauger, R. J. Schreiner, R. Dechert et R. H. Bartlett (1996). "Initial experience with partial liquid ventilation in adult patients with the acute respiratory distress syndrome." Jama **275**(5): 383-389.

Hummler, H. D., A. Schulze, F. Pohlandt et U. Thome (2000). "Dynamics of breathing during partial liquid ventilation in spontaneously breathing rabbits supported by elastic and resistive unloading." Pediatr Res **47**(3): 392-397.

Hummler, H. D., U. Thome, A. Schulze, R. Schnabel, F. Pohlandt et A. R. Franz (2001). "Spontaneous breathing during partial liquid ventilation in animals with meconium aspiration." Pediatr Res **49**(4): 572-580.

Hutin, A., F. Lidouren, M. Kohlhauer, L. Lotteau, A. Seemann, N. Mongardon, B. Renaud, D. Isabey, P. Carli, B. Vivien, J. D. Ricard, T. Hauet, R. E. Kerber, A. Berdeaux, B. Ghaleh et R. Tissier (2015). "Total liquid ventilation offers ultra-fast and whole-body cooling in large animals in physiological conditions and during cardiac arrest." Resuscitation **93**: 69-73.

Jeng, M. J., W. J. Soong et Y. S. Lee (2009). "Effective lavage volume of diluted surfactant improves the outcome of meconium aspiration syndrome in newborn piglets." Pediatr Res **66**(1): 107-112.

Jeng, M. J., W. J. Soong, Y. S. Lee, H. L. Chang, C. M. Shen, C. H. Wang, S. S. Yang et B. Hwang (2006). "Effects of therapeutic bronchoalveolar lavage and partial liquid ventilation on meconium-aspirated newborn piglets." Crit Care Med **34**(4): 1099-1105.

Klingner, M. C. et J. Kruse (1999). "Meconium aspiration syndrome: pathophysiology and prevention." J Am Board Fam Pract **12**(6): 450-466.

Kohlhauer, M., F. Lidouren, I. Remy-Jouet, N. Mongardon, C. Adam, P. Bruneval, H. Hocini, Y. Levy, F. Blengio, P. Carli, B. Vivien, J. D. Ricard, P. Micheau, H. Walti, M. Nadeau, R. Robert, V. Richard, P. Mulder, D. Maresca, C. Demene, M. Pernot, M. Tanter, B. Ghaleh, A. Berdeaux et R. Tissier (2015). "Hypothermic Total Liquid Ventilation Is Highly Protective Through Cerebral Hemodynamic Preservation and Sepsis-Like Mitigation After Asphyxial Cardiac Arrest." Crit Care Med **43**(10): e420-430.

Leach, C. L., J. S. Greenspan, S. D. Rubenstein, T. H. Shaffer, M. R. Wolfson, J. C. Jackson, R. De Lemos et B. P. Fuhrman (1996). "Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. The LiquiVent study group." N Engl J Med **335**.

Leach, C. L., B. Holm, F. C. Morin, 3rd, B. P. Fuhrman, M. C. Papo, D. Steinhorn et L. J. Hernan (1995). "Partial liquid ventilation in premature lambs with respiratory distress syndrome: efficacy and compatibility with exogenous surfactant." J Pediatr **126**(3): 412-420.

Li, J. T., L. A. Bonneau, J. J. Zimmerman et D. J. Weiss (2007). "Perfluorochemical (PFC) liquid enhances recombinant adenovirus vector-mediated viral interleukin-10 (AdvIL-10) expression in rodent lung." J Inflamm (Lond) **4**: 9.

Lopez-Rodriguez, E., M. Echaide, A. Cruz, H. W. Tausch et J. Perez-Gil (2011). "Meconium impairs pulmonary surfactant by a combined action of cholesterol and bile acids." Biophys J **100**(3): 646-655.

Lowe, C. A. et T. H. Shaffer (1986). "Pulmonary vascular resistance in the fluorocarbon-filled lung." J Appl Physiol (1985) **60**(1): 154-159.

Major, D., M. Cadenas, R. Cloutier, L. Fournier, M. R. Wolfson et T. H. Shaffer (1995). "Combined gas ventilation and perfluorochemical tracheal instillation as an alternative treatment for lethal congenital diaphragmatic hernia in lambs." J Pediatr Surg **30**(8): 1178-1182.

Major, D., M. Cadenas, R. Cloutier, S. Leclerc, L. Fournier, T. H. Shaffer et M. R. Wolfson (1997). "Morphometrics of normal and hypoplastic lungs in preterm lambs with gas and partial liquid ventilation." Pediatr Surg Int **12**(2/3): 121-125.

Markart, P., C. Ruppert, M. Wygrecka, T. Colaris, B. Dahal, D. Walmrath, H. Harbach, J. Wilhelm, W. Seeger, R. Schmidt et A. Guenther (2007). "Patients with ARDS show improvement but not normalisation of alveolar surface activity with surfactant treatment: putative role of neutral lipids." Thorax **62**(7): 588-594.

Meeusen, E. N., K. J. Snibson, S. J. Hirst et R. J. Bischof (2009). "Sheep as a model species for the study and treatment of human asthma and other respiratory diseases." Drug Discovery Today: Disease Models **6**(4): 6.

Mehta, S. et N. S. Hill (2001). "Noninvasive ventilation." Am J Respir Crit Care Med **163**(2): 540-577.

Nadeau, M., P. Micheau, R. Robert, O. Avoine, R. Tissier, P. S. Germim, J. Vandamme, J. P. Praud et H. Walti (2014). "Core body temperature control by total liquid ventilation using a virtual lung temperature sensor." IEEE Trans Biomed Eng **61**(12): 2859-2868.



Nadeau, M., M. Sage, M. Kohlhauer, J. Vandamme, J. Mousseau, R. Robert, R. Tissier, J. P. Praud, H. Walti et P. Micheau (2015). "Thermal Dynamics in Newborn and Juvenile Models Cooled by Total Liquid Ventilation." IEEE Trans Biomed Eng.

Nair, J. et S. Lakshminrusimha (2014). "Update on PPHN: mechanisms and treatment." Semin Perinatol **38**(2): 78-91.

Polin, R. A. et W. A. Carlo (2014). "Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress." Pediatrics **133**(1): 156-163.

Rotta, A. T. et D. M. Steinhorn (1998). "Partial liquid ventilation reduces pulmonary neutrophil accumulation in an experimental model of systemic endotoxemia and acute lung injury." Crit Care Med **26**(10): 1707-1715.

Sage, M. Nadeau, M. Kohlhauer, M. Praud, J-P. Tissier, R. Robert, R. Walti, H. et P. Micheau (2016). "Effect of ultra-fast mild hypothermia using total liquid ventilation on hemodynamics and respiratory mechanics." J Cryobiology (Soumis en mars 2016)

Saugstad, O. D., P. A. Tollofsrud, P. Lindenskov et C. A. Drevon (2008). "Toxic effects of different meconium fractions on lung function: new therapeutic strategies for meconium aspiration syndrome?" J Perinatol **28 Suppl 3**: S113-115.

Singh, B. S., R. H. Clark, R. J. Powers et A. R. Spitzer (2009). "Meconium aspiration syndrome remains a significant problem in the NICU: outcomes and treatment patterns in term neonates admitted for intensive care during a ten-year period." J Perinatol **29**(7): 497-503.

Slutsky, A. S., F. M. Drazen, R. H. Ingram, Jr., R. D. Kamm, A. H. Shapiro, J. J. Fredberg, S. H. Loring et J. Lehr (1980). "Effective pulmonary ventilation with small-volume oscillations at high frequency." Science **209**(4456): 609-671.

Smith, T. M., D. M. Steinhorn, K. Thusu, B. P. Fuhrman et P. Dandona (1995). "A liquid perfluorochemical decreases the in vitro production of reactive oxygen species by alveolar macrophages." Crit Care Med **23**(9): 1533-1539.

Soukka, H., L. Viinikka et P. Kaapa (1998). "Involvement of thromboxane A2 and prostacyclin in the early pulmonary hypertension after porcine meconium aspiration." Pediatr Res **44**(6): 838-842.

Steinhorn, R. H. (2010). "Neonatal pulmonary hypertension." Pediatr Crit Care Med **11**(2 Suppl): S79-84.

Swarnam, K., A. S. Soraisham et S. Sivanandan (2012). "Advances in the management of meconium aspiration syndrome." Int J Pediatr **2012**: 359571.

Terasaka, D., D. A. Clark, B. N. Singh et J. Rokahr (1986). "Free fatty acids of human meconium." Biol Neonate **50**(1): 16-20.

Thomassen, M. J., L. T. Buhrow et H. P. Wiedemann (1997). "Perflubron decreases inflammatory cytokine production by human alveolar macrophages." Crit Care Med **25**(12): 2045-2047.

Thome, U. H., A. Schulze, R. Schnabel, A. R. Franz, F. Pohlandt et H. D. Hummler (2001). "Partial liquid ventilation in severely surfactant-depleted, spontaneously breathing rabbits supported by proportional assist ventilation." Crit Care Med **29**(6): 1175-1180.

Tissier, R., N. Couvreur, B. Ghaleh, P. Bruneval, F. Lidouren, D. Morin, R. Zini, A. Bize, M. Chenoune, M. F. Belair, C. Mandet, M. Douheret, J. L. Dubois-Rande, J. C. Parker, M. V. Cohen, J. M. Downey et A. Berdeaux (2009). "Rapid cooling preserves the ischaemic myocardium against mitochondrial damage and left ventricular dysfunction." Cardiovasc Res **83**(2): 345-353.

Trevisanuto, D., M. J. Jeng, C. M. Weis, W. W. Fox, M. R. Wolfson et T. H. Shaffer (2003). "Positive end-expiratory pressure modulates perfluorochemical evaporation from the lungs." Biol Neonate **84**(1): 53-58.

Victor, S. (2011). "EXTUBATE: a randomised controlled trial of nasal biphasic positive airway pressure vs. nasal continuous positive airway pressure following extubation in infants less than 30 weeks' gestation: study protocol for a randomised controlled trial." Trials **12**: 257.

Weis, C. M., W. W. Fox, C. M. Philips, M. R. Wolfson et T. H. Shaffer (2000). "Perfluorochemical elimination from the lungs: effect of initial dose." Pediatr Pulmonol **30**(4): 324-329.

Whitfield, J. M., D. S. Charsha et A. Chiruvolu (2009). "Prevention of meconium aspiration syndrome: an update and the Baylor experience." Proc (Bayl Univ Med Cent) **22**(2): 128-131.

Wiswell, T. E. et R. C. Bent (1993). "Meconium staining and the meconium aspiration syndrome. Unresolved issues." Pediatr Clin North Am **40**(5): 955-981.

Wolfson, M. R., J. S. Greenspan et T. H. Shaffer (1996). "Pulmonary administration of vasoactive substances by perfluorochemical ventilation." Pediatrics **97**(4): 449-455.

Wolfson, M. R. et T. H. Shaffer (2004). "Liquid ventilation: an adjunct for respiratory management." Paediatr Anaesth **14**(1): 15-23.

Wolfson, M. R. et T. H. Shaffer (2005). "Pulmonary applications of perfluorochemical liquids: ventilation and beyond." Paediatr Respir Rev **6**(2): 117-127.

Wolfson, M. R. et T. H. Shaffer (2005). "Pulmonary applications of perfluorochemical liquids: ventilation and beyond." Paediatr Respir Rev **6**.

Woods, C. M., G. Neslund, E. Kornbrust et S. F. Flaim (2000). "Perflubron attenuates neutrophil adhesion to activated endothelial cells in vitro." Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol **278**(5): L1008-1017.

Yurdakok, M. (2010). "Transient tachypnea of the newborn: what is new?" J Matern Fetal Neonatal Med **23 Suppl 3**: 24-26.