

UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

**ÉTUDE DE LA PROCÉDURE DE SEVRAGE DE LA VENTILATION
LIQUIDIENNE TOTALE CHEZ L'AGNEAU NOUVEAU-NÉ À POUMONS
SAINS**

Par

Marie-Ève Rochon

Département de Pédiatrie

Mémoire présenté à la Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé

En vue de l'obtention d'un grade de maître ès sciences (M.Sc.)

en physiologie

Sherbrooke, Québec, Canada

Juin 2012

Membres du jury d'évaluation

Dr Philippe Jovet, Département de Pédiatrie, Université de Montréal

Pr Éric Rousseau, Département de Physiologie-Biophysique, Université de Sherbrooke

Dr Hervé Walti, Département de Pédiatrie, Université de Sherbrooke

© Marie-Ève Rochon, 2012



Library and Archives
Canada

Published Heritage
Branch

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Direction du
Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence

ISBN: 978-0-494-93322-0

Our file Notre référence

ISBN: 978-0-494-93322-0

NOTICE:

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

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

AVIS:

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

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

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

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

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

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

Canada

RÉSUMÉ

ÉTUDE DE LA PROCÉDURE DE SEVRAGE DE LA VENTILATION LIQUIDIENNE TOTALE CHEZ L'AGNEAU NOUVEAU-NÉ À POUMONS SAINS

Par Marie-Ève Rochon, Département de Pédiatrie

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de l'obtention du diplôme de maître ès sciences (M.Sc.) en physiologie

Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4

Le but de cette étude était d'étudier la procédure de sevrage de la ventilation liquidienne totale (VLT) au cours de laquelle deux types de perfluorocarbones (PFC), soit le Perfluorodecalin (PFDEC) et le Perflubron (PFOB) ont été utilisés et ce à l'aide d'un modèle néonatal ovin.

Méthodes: Dix agneaux nouveau-nés à terme étaient d'abord ventilés, anesthésiés et paralysés. Une instrumentation chirurgicale permettait un suivi des gaz artériels et d'index ventilatoires ainsi que de l'état hémodynamique par des techniques de thermodilution (Pulsion Medical System, Allemagne). Puis, les agneaux étaient randomisés en deux groupes selon le type de PFC utilisé lors de la VLT, soit le PFDEC (F2 chemicals, UK) (n=5) ou le PFOB (Fluoromed L.P., USA) (n=5). Pour les deux groupes, une VLT d'une heure a été effectuée à l'aide de ces paramètres: $V_t=25$ mL/kg, $FR=6,5$ /min, $PEEP=1$ cm H_2O . Puis, le passage en ventilation liquidienne partielle (VLP) se faisait en fin d'expiration à l'aide de notre prototype Inolivent-4. Le V_t , la PEEP et la FiO_2 étaient ensuite ajustés périodiquement pendant 12 h et une technique de succion était employée au besoin pour évacuer le mucus du tube endotrachéal.

Principaux résultats: Lors de la VLT, les gaz artériels des agneaux ventilés avec le PFOB et avec le PFDEC étaient comparables. Par contre, une baisse de la pression artérielle systémique moyenne (APm) et de la pression pulmonaire artérielle moyenne (PAPm) ont été notées dans le groupe PFDEC. Lors du sevrage de la VLT, les pressions de ventilation étaient plus basses dans le groupe PFOB, mais sans autre différence statistiquement significative. La ventilation alvéolaire était normale dans les deux groupes, mais l'oxygénation s'est graduellement détériorée. Les analyses histologiques ont démontré une bonne préservation de l'architecture pulmonaire globale.

Conclusions: Le sevrage de la VLT chez des sujets sains a été effectué en préservant une bonne ventilation alvéolaire, mais avec un niveau d'oxygénation se dégradant au cours des 12h de sevrage et ce peu importe le type de PFC utilisé. Notre hypothèse principale serait une anomalie du rapport ventilation/perfusion lors de la phase de sevrage. Par ailleurs, la phase de VLT a été plus efficace lorsque PFOB était employé comparativement au PFDEC.

Mots-clés (6): Ventilation liquidienne, Ventilation mécanique, Sevrage, Perfluorocarbonate, Agneau, Nouveau-né

TABLE DES MATIERES

RÉSUMÉ	2
LISTE DES TABLEAUX.....	5
LISTE DES FIGURES	6
LISTE DES ANNEXES	7
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	8
PRÉSENTATION DE L'ÉQUIPE INOLIVENT.....	9
1.0 INTRODUCTION	12
1.1 La Physiologie cardio-respiratoire.....	12
1.1.1 La Mécanique pulmonaire	12
1.1.2 Les Échanges gazeux	15
1.1.3 Le système cardio-respiratoire du nouveau-né	17
1.2 La Ventilation Mécanique Conventionnelle.....	19
1.2.1 L'Inspiration	20
1.2.2 L'Expiration.....	20
1.2.3 Résumé des techniques	20
1.2.4 Les méthodes de sevrage	22
1.2.5 Les Effets bénéfiques.....	23
1.2.6 Les Effets délétères.....	24
1.3 La Ventilation Liquidienne (VL).....	25
1.3.1 Définition	25
1.3.2 Les Perfluorocarbones (PFC).....	26
1.3.3 Les méthodes de ventilation liquidienne (VL).....	27
1.3.4 Les méthodes de sevrage de la ventilation liquidienne totale.....	30
1.4 Résumé de la problématique et objectifs spécifiques de l'étude	36
2.0 AVANT-PROPOS.....	37
3.0 RÉSUMÉ DE L'ARTICLE	38
4.0 ARTICLE.....	40
5.0 DISCUSSION ET CONCLUSIONS	58
5.1 Étude préliminaire.....	58
5.2 Découvertes importantes.....	59

5.3 Limites de l'étude	65
5.4 Conclusions.....	67
5.5 Perspectives.....	68
6.0 ANNEXES.....	69
7.0 REMERCIEMENTS.....	70
8.0 RÉFÉRENCES	71

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques physico-chimiques de deux types de perfluorocabones; le PFDEC et le PFOB (Jeng, Yang, Hwang, Wolfson, & Shaffer, 2006) 26

LISTE DES FIGURES

Figure 1. INOLIVENT-4 (R. Robert, 2003)	9
Figure 2. Mécanique respiratoire statique : Volumes et Capacités pulmonaires (Boileau, 2008)	12
Figure 3. Compliance pulmonaire et courbe pression-volume (Boileau, 2008)	13
Figure 4. Échanges gazeux dans le poumon (Boileau, 2008)	15
Figure 5. Circulation fœtale (Université catholique de Louvain, 2009)	17
Figure 6. Oxygénation (PaO_2)	32
Figure 7. Oxygénation ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)	32
Figure 8. Ventilation (PaCO_2)	32
Figure 9. Pression artérielle moyenne (PAm)	33
Figure 10. Pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm)	33
Figure 11. Débit cardiaque indexé (CIa)	33

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1. Table 2 Ventilatory variables during weaning from TLV 69

LISTE DES ABRÉVIATIONS

CI	Capacité inspiratoire
CPT	Capacité pulmonaire totale
CRF	Capacité résiduelle fonctionnelle
CV	Capacité vitale
FiO ₂	Fraction inspirée d'oxygène
PEEP	Pression positive de fin d'expiration
PFC	Perfluorocarbone
PFDEC	Perfluorodecalin
PFOB	Perflubron
SAM	Syndrome d'aspiration méconial
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aigu
TOF	Technique des oscillations forcées
VC ou Vt	Volume courant
VR	Volume résiduel
VRE	Volume de réserve expiratoire
VRI	Volume de réserve inspiratoire
VALI, VILI	Lésion induite par la ventilation
VLP	Ventilation liquidienne partielle
VLT	Ventilation liquidienne totale
VMC	Ventilation mécanique conventionnelle

PRÉSENTATION DE L'ÉQUIPE INOLIVENT

D'abord, INOLIVENT vient de « Innovative Liquid Ventilator ». Cette équipe qui compte maintenant plus de dix ans de recherche en ventilation liquidienne totale est issue d'un partenariat entre le Département de Pédiatrie du Centre Hospitalier de l'Université de Sherbrooke (CHUS), la Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé et la Faculté de Génie Mécanique, toutes deux de l'Université de Sherbrooke.

But de l'équipe

L'équipe INOLIVENT a pour but de développer un ventilateur liquidien fiable et fonctionnel dans un contexte expérimental, mais aussi clinique. Ce prototype permettra d'étudier la ventilation liquidienne totale (VLT) à l'aide d'un modèle ovin néonatal et de démontrer que celle-ci apporte de nombreux avantages tout en minimisant les risques dans le traitement de certaines pathologies pulmonaires. Concrètement, d'ici quelques années, le but est d'amener cette nouvelle technique de ventilation en clinique, principalement pour le traitement du syndrome d'aspiration méconial (SAM) en néonatalogie.

Champ d'activité

Du côté médical, INOLIVENT étudie l'efficacité et les conséquences de la VLT lors d'études précliniques. L'équipe se penche principalement sur l'utilisation de la VLT en néonatalogie et plus particulièrement sur son utilisation pour le traitement du SAM (Avoine et al., 2011), mais reste ouverte aux possibles applications de celle-ci en pédiatrie ou chez l'adulte, comme pour le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (Wolfson et al., 2008) ou l'hypothermie thérapeutique lors d'un arrêt cardiaque (Tissier et al., 2009).

Du côté biomédical, l'équipe travaille à la mise au point et au perfectionnement du ventilateur liquidien (R. Robert, 2003), (R. Robert, Micheau, Cyr, Walti, & Praud, 2004), (R. Robert et al., 2006), (R. Robert, Micheau, & Walti, 2007), (R. Robert et al., 2009). Récemment, sur le quatrième prototype, un contrôleur en pression à l'inspiration et à l'expiration a été mis au point permettant une ventilation plus efficace et sécuritaire. Également, l'ajout d'un filtre permet maintenant d'éliminer le mucus et autres débris ainsi que toute bactérie du liquide et ce entre chaque cycle respiratoire.

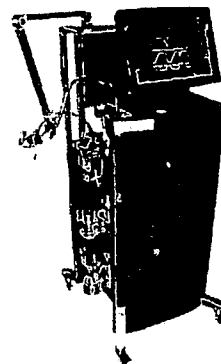


Figure 1. INOLIVENT-4

Le quatrième prototype de ventilateur liquidien de l'équipe INOLIVENT

Projets de recherche en cours

Actuellement, l'équipe travaille activement sur la mise au point d'une procédure de sevrage de la VLT vers la VMC, une étape délicate et qui n'a pas été décrite jusqu'à présent dans la littérature, et ce tant chez l'agneau nouveau-né à poumons sains que chez celui souffrant du SAM. Également, une méthode d'analyse de la mécanique pulmonaire utilisée en VMC, la technique des oscillations forcées (TOF), a été transposée à la VLT et l'équipe travaille à son optimisation (Bossé et al., 2010). Finalement, l'équipe travaille afin de mettre au point le cinquième prototype qui permettra une VLT optimale et qui sera utilisé pour les études précliniques et cliniques à venir.

Mon rôle au sein d'INOLIVENT

Mon rôle, dans le cadre de ma maîtrise, a été de faire une première étude détaillée de la procédure de sevrage de la VLT. En effet, notre équipe ayant démontré que la VLT est efficace et bien tolérée lorsqu'utilisée pour le traitement du SAM (Avoine et al., 2011), nous en sommes maintenant à étudier, puis à optimiser, le retour à la VMC. Aucune étude de ce délicat processus qu'est le sevrage de la VLT n'ayant été publiée

jusqu'à ce jour, j'ai donc dû faire une revue très détaillée de la littérature afin de trouver tous les indices nous permettant de construire un protocole de sevrage utilisé d'abord sur des agneaux sains ayant subi une courte période de VLT, puis adapté pour sevrer des agneaux souffrant d'un SAM induit, puis traité par la VLT. Plusieurs ajustements ont dû être faits étant donné le peu d'information connue concernant ce délicat processus. Nous avons choisi de comparer deux groupes ayant subi une courte VLT avec deux types de PFC, soit le Perfluorodecalin (PFDEC), utilisé depuis quelques années dans notre laboratoire et le Perflubron (PFOB), utilisé par plusieurs équipes travaillant sur la ventilation liquidienne. Les raisons expliquant ce choix seront détaillées un peu plus loin, à la suite de la présentation des résultats obtenus lors de notre étude préliminaire.

1.0 INTRODUCTION

1.1 La Physiologie cardio-respiratoire

Le poumon est l'organe où prennent place les échanges gazeux et est donc essentiel pour permettre le maintien d'une bonne oxygénation sanguine et l'évacuation du dioxyde de carbone.

Le cœur, quant à lui, pompe le sang qui a été oxygéné par les poumons et l'envoie vers les divers organes cibles où l'oxygène sera utilisé et le dioxyde de carbone évacué. Également, il assure, toujours via le sang, le transport des nutriments essentiels à l'organisme et des divers déchets produits par celui-ci.

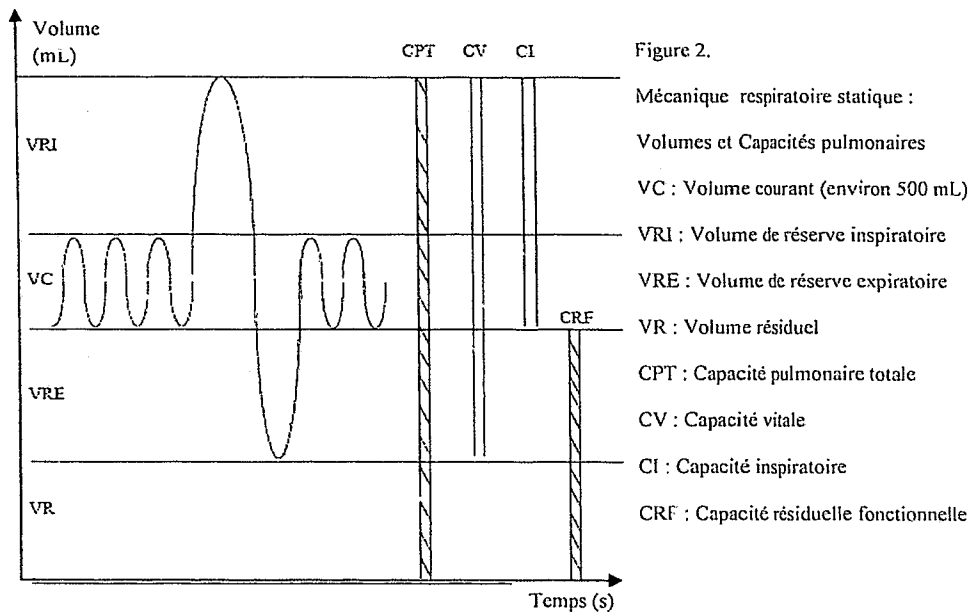
Ces deux organes travaillent donc en étroite collaboration afin de répondre aux besoins de notre corps et il est donc important d'en détailler leur physiologie dans un contexte où leur fonctionnement pourrait être altéré par nos interventions.

1.1.1 La Mécanique pulmonaire (Boileau, 2008) et (John B. West, 2003)

La mécanique pulmonaire est l'étude des forces qui permettent à un certain volume d'air d'entrer dans les poumons ainsi que des résistances combattues. La mécanique statique étudie la compliance pulmonaire ou dynamique, soit une variation de volume se produisant lorsqu'une pression est appliquée. La mécanique dynamique étudie la résistance, soit une variation de débit lorsqu'une pression appliquée. C'est la mécanique pulmonaire statique qui nous intéressera principalement dans notre cas.

1.1.1 a) Les Propriétés statiques

La mécanique statique est l'étude des volumes pulmonaires et de leur variation en fonction de la pression pulmonaire ce qui, nous le verrons, représente la compliance pulmonaire. Leurs subdivisions sont illustrées dans la figure 2.



Ainsi, une capacité pulmonaire est la somme d'au moins 2 subdivisions de volume. Parmi ces subdivisions, on note le volume courant (VC ou V_t) qui représente le volume d'air qui est inspiré et expiré lors d'un cycle respiratoire normal. Puis, il y a le volume de réserve inspiratoire (VRI) qui représente le volume d'air maximal qui peut être inspiré suite à une inspiration normale. En l'additionnant au VC, on obtient la capacité inspiratoire (CI). De façon transposable, le volume de réserve expiratoire (VRE) est le volume maximal qui peut être expiré après une expiration normale. En y additionnant le VC et le VRI, on obtient la capacité vitale (CV). Même à la suite d'une expiration maximale, il reste toujours un certain volume d'air dans les poumons que l'on appelle le volume résiduel (VR). Ce volume d'air résiduel empêche la fermeture des voies aériennes et donc l'affaissement des alvéoles les unes sur les autres, appelé atelectasie. En additionnant le VR et le VRE on obtient la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF), soit le volume d'air restant dans le poumon à la fin d'une expiration normale. La CRF est déterminée par la pression positive dans le poumon à la fin de l'expiration (PEEP) qui est d'environ 4 cm H₂O chez un adulte, empêchant tout écoulement d'air subséquent. Finalement, le volume d'air total pouvant être contenu dans les poumons s'appelle la capacité pulmonaire totale (CPT).

Le paramètre le plus étudié en mécanique pulmonaire statique est la compliance pulmonaire. Celle-ci représente la variation du volume pulmonaire en fonction de la pression appliquée. Elle représente l'inverse de l'élasticité qui est la tendance du poumon à retrouver sa forme initiale après avoir été gonflé. Ce sont les forces déployées par les muscles respiratoires ainsi que la compliance (ou encore l'élasticité) qui permettent les changements du volume pulmonaire. Trois facteurs déterminent l'élasticité du poumon, soit la nature et la structure des constituants ainsi que la tension de surface. La nature, par exemple le collagène, et la structure, donc les liens entre les constituants, peuvent être modifiées dans certaines pathologies qui provoquent un remodelage du tissu pulmonaire ou lors d'un traumatisme entraînant cicatrisation. La tension de surface, quant à elle, représente la tendance d'un liquide à réduire sa surface de contact au minimum. Elle est déterminée par le surfactant présent à la surface des alvéoles et qui est en contact avec l'air. La tension de surface du surfactant varie en fonction de son rayon selon la loi de Laplace ($P=2T/r$ où P =Pression, T =Tension, r =rayon) et en fonction du mouvement de l'alvéole.

La compliance pulmonaire peut donc être mesurée en traçant la courbe pression-volume telle qu'illustrée par la figure 3 et en calculant sa pente.

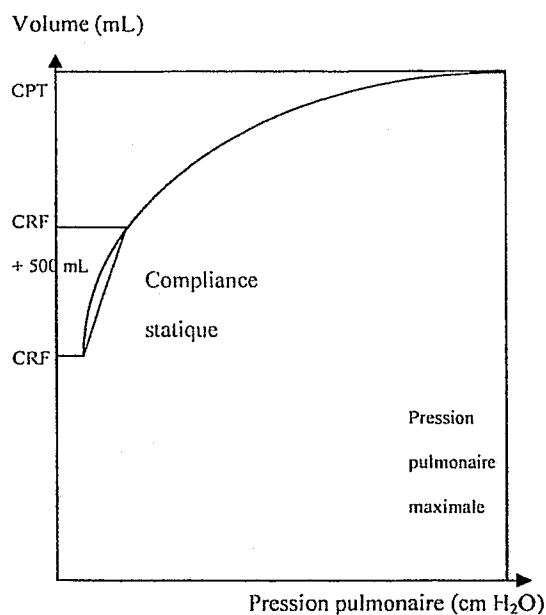


Figure 3.

Compliance pulmonaire et courbe pression-volume.

La compliance pulmonaire statique est la pente du graphique qui a comme abscisse la pression pulmonaire en cm H₂O et en ordonnée le volume pulmonaire en cc et ce entre le point représentant la CRF et celui représentant la CRF + 500 mL.

1.1.2 Les Échanges gazeux

Le rôle des poumons est d'assurer les échanges gazeux, soit d'oxygène et de dioxyde de carbone, entre l'air et le sang. Pour que ceux-ci se fassent de manière efficace, il doit y avoir un équilibre entre les quantités d'air et de sang qui parviennent aux poumons. Les poumons sont séparés en zones dépendantes et indépendantes. Les zones dépendantes sont, en position debout ou assise, les bases et les régions postérieures, puisqu'elles dépendent de la gravité. Par contre, en position couchée à plat sur le dos, les zones dépendantes seront les régions postérieures uniquement. Les zones indépendantes, toujours en position debout ou assise, sont les apex (le haut) et les régions antérieures puisqu'elles ne dépendent pas de la gravité. En position couchée à plat sur le dos, ce seront donc les régions antérieures uniquement.

1.1.2 a) La Ventilation

La ventilation dite alvéolaire est la quantité d'air qui parvient aux alvéoles pulmonaires, lieux d'échanges gazeux. Ce volume d'air parvenant aux poumons dépend de la pression transpulmonaire qui tient compte de tout le système respiratoire. Cette dernière est la même aux bases et aux apex pulmonaires en fin d'inspiration, mais diffère en inspiration et en expiration puisqu'il existe alors un gradient de pression pleurale entre ces deux régions pulmonaires, causé par la gravité. Ainsi, la ventilation est plus importante dans les zones dites dépendantes qui participent donc davantage aux échanges gazeux que les zones indépendantes.

1.1.2 b) La Perfusion

La perfusion pulmonaire est la quantité de sang qui passe dans les capillaires pulmonaires et donc qui sert aux échanges gazeux. Elle est également influencée par la gravité qui crée un gradient de pression hydrostatique. Ainsi, la perfusion des zones dépendantes est plus importante que celle des zones indépendantes puisque la gravité tend à redistribuer le débit sanguin de façon préférentielle vers les bases pulmonaires.

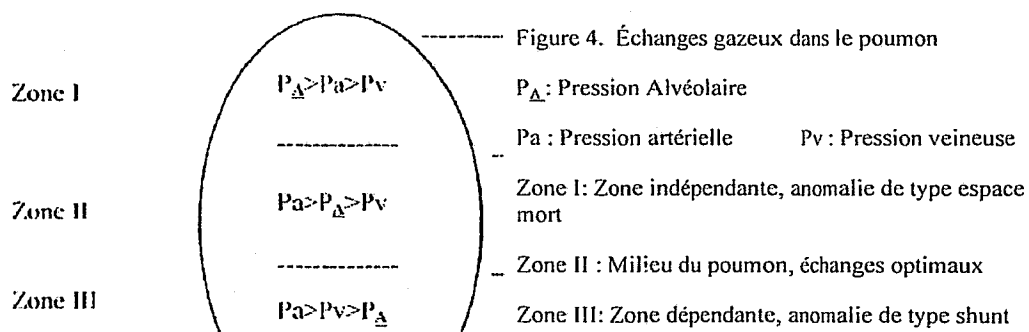
1.1.2 c) La Relation entre la Ventilation et la Perfusion

La différence de perfusion entre les zones dépendantes et indépendantes est beaucoup plus importante que la différence de ventilation puisque le gradient de pression hydrostatique créé par la « colonne d'eau » est plus important que le gradient de pression pleurale créé par la « colonne d'air ». Il existe donc une discordance entre la ventilation et la perfusion pulmonaire dans certaines zones (voir figure 4).

Ainsi, les échanges gazeux se font de façon optimale au milieu des poumons puisque la pression alvéolaire est moins importante que la pression artérielle, ce qui favorise un bon débit sanguin et ainsi de bons échanges gazeux. On peut dire que la ventilation et la perfusion y sont équivalentes.

Dans les zones dépendantes, la perfusion est plus importante que la ventilation puisque la pression artérielle est beaucoup plus importante que la pression alvéolaire. Ces zones sont donc appelées zones d'anomalies de type shunt et les échanges gazeux n'y sont pas optimaux. Un véritable shunt est un endroit où il y a perfusion, mais sans ventilation, comme dans une zone atelectasiée.

Quant aux zones indépendantes, la pression alvéolaire est plus importante que la pression artérielle et le débit sanguin y est presque nul. Il y a donc peu d'échanges gazeux dans ces régions et elles constituent des zones d'anomalies de type espace mort. En effet, un espace mort est un endroit où il y a ventilation, mais absence de perfusion, comme dans la trachée.



1.1.2 d) La Diffusion

Les échanges gazeux entre l'air contenu dans les alvéoles et les capillaires se font par diffusion à travers la membrane alvéolo-capillaire et donc ils dépendent de la conductance (soit l'inverse de la résistance) de celle-ci et du gradient de pression de chacun des gaz entre ces deux endroits. Il y a donc trois situations pathologiques où la diffusion peut être la cause de mauvais échanges gazeux : si la pression d'oxygène est trop basse dans l'air inspiré, si la conductance de la membrane est diminuée par la présence d'inflammation ou de fibrose, par exemple, et si le temps de transit du globule rouge dans les capillaires est trop court soit lorsque le débit cardiaque est augmenté de façon très importante. Souvent, pour qu'un problème de diffusion cause une hypoxémie, il doit y avoir une augmentation du débit cardiaque s'additionnant à un problème de conductance préalable.

1.1.3 Le système cardio-respiratoire du nouveau-né

1.1.3 a) Le système cardio-vasculaire du nouveau-né

D'abord, le système cardiovasculaire débute sa formation à partir de la troisième semaine de la vie fœtale, puis le cœur primitif commence à battre vers 22 jours sous la forme d'un tube qui formera les oreillettes et les ventricules au cours des semaines 5 et 6 et les gros vaisseaux (artères pulmonaires et aorte) au cours des semaines 5, 6 et 7 (Lilly, 2007). À la naissance, le cœur du nouveau-né est bien formé. Cependant, étant donné des changements au niveau de la circulation sanguine, certaines adaptations seront nécessaires à son bon fonctionnement (Moore, Persaud, & Torchia, 2008).

En effet, comme la circulation fœtale diffère de celle de l'adulte en grande partie de par l'apport de sang oxygéné par le placenta et donc par la veine ombilicale (voir Figure 5), la période néonatale constitue une zone de transition cruciale. Au moment où le cordon ombilical est coupé, les poumons du nouveau-né doivent entrer en fonction afin d'assurer l'apport adéquat en oxygène.

Ainsi, les différents shunts qui assuraient l'oxygénation à partir de la veine ombilicale (foramen ovale entre les deux oreillettes, canal artériel entre l'artère pulmonaire et l'aorte et canal veineux entre la veine ombilicale et la veine porte) deviennent néfastes après la naissance et doivent se refermer rapidement (Lilly, 2007).

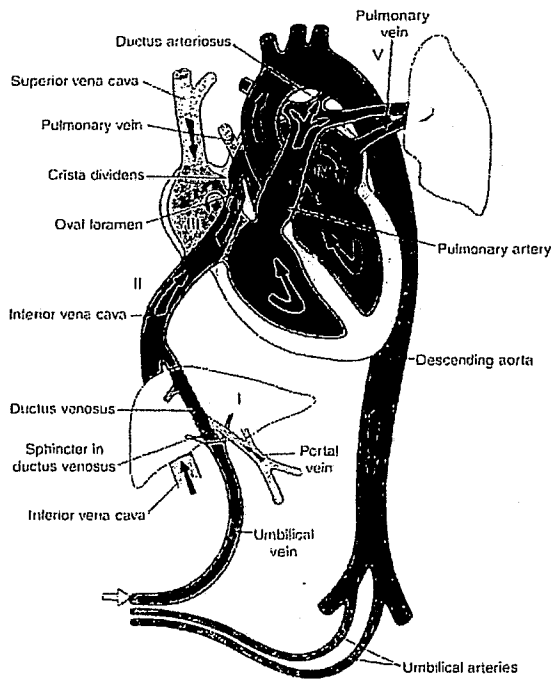


Figure 5. Circulation Foetale

Le système circulatoire du fœtus comprend trois shunts artério-veineux soit le canal veineux, le canal artériel et le foramen ovale. Ces shunts qui assuraient l'apport en oxygène pour les organes par la veine ombilicale se referment à la naissance.

1.1.4 b) Les poumons du nouveau-né

Le développement des poumons débute à partir de la 6^e semaine de gestation et se termine plusieurs années après la naissance. Le système respiratoire se développe du larynx jusqu'aux saccules, soient les futures alvéoles, et le liquide amniotique ainsi que les mouvements respiratoires du fœtus sont nécessaires pour un développement pulmonaire adéquat (Moore et al., 2008). Au moment de la naissance, les poumons doivent s'adapter rapidement au changement du milieu aqueux au milieu gazeux. Trois modifications importantes permettent donc cette adaptation : D'abord, il y a production de surfactant par des cellules pulmonaires spécialisées, les pneumocytes de type II. Ensuite, la fonction pulmonaire qui était jusqu'alors de nature sécrétoire se modifie pour devenir celle d'échangeur gazeux. Finalement, il y a connexion entre la circulation

sanguine systémique et la circulation pulmonaire. Avant la naissance, les poumons du fœtus sont entièrement remplis par le liquide pulmonaire qui est sécrété par les pneumocytes. Lorsque le travail s'amorce, il y a une sécrétion importante de catécholamines (adrénaline et noradrénaline) qui provoquent l'arrêt de cette sécrétion ainsi que la réabsorption du liquide pulmonaire par les canaux sodiques ENaC situés au niveau des pneumocytes. C'est alors que le nouveau-né commence à respirer et peut établir sa CRF par la présence du surfactant pulmonaire. Le liquide résiduel sera éliminé par la bouche et le nez du nouveau-né à l'aide de la compression thoracique effectuée lors de son passage par voie vaginale ainsi que par son système vasculaire et lymphatique principalement via le gradient de pression transpulmonaire créé lorsque celui-ci inspire (Arjan B. Te Pas, Peter G. Davis, Stuart B. Hooper, Colin J. Morley, 2008). Finalement, le nombre d'alvéoles et de bronchioles ainsi que la taille de celles-ci augmenteront de façon importante jusqu'à l'âge de trois ans, puis de façon moins significative jusqu'à 8 ans (Moore et al., 2008).

1.2 La Ventilation Mécanique Conventiennelle

D'abord, par définition, la ventilation est l'inspiration entraînant un apport d'air frais au poumon dans le but de permettre l'oxygénation du sang, puis l'expiration permettant l'évacuation du dioxyde de carbone (CO₂) (P.Pilbeam S, 2006).

Au cours de la ventilation, les gaz s'écoulent en suivant un gradient de pression, soit d'un endroit où la pression est plus positive vers un endroit où la pression est moins positive ou plus négative. Le processus de la ventilation est donc possible parce que les pressions changent tout au long du système respiratoire (Boileau, 2008). Lorsqu'une assistance ventilatoire est prescrite à un patient, c'est que ce dernier n'est pas capable d'assurer lui-même une ventilation adéquate pour maintenir de bons gaz sanguins.

1.2.1 L'Inspiration

Lors de la ventilation mécanique, l'inspiration peut se faire en administrant une pression négative à la cavité thoracique ou en administrant une pression positive à la bouche, le tout dans le but de créer un gradient de pression qui permettra un débit gazeux.

La ventilation par pression négative, mimant la respiration physiologique, n'est pas utilisée étant donné sa grande complexité méthodologique et l'absence d'avantage autre que son caractère non invasif. La ventilation mécanique se fait donc principalement par pression positive. Elle nécessite un masque ou un tube endotrachéal par lequel le ventilateur pousse l'air dans les poumons du patient. En effet, en administrant une pression positive au niveau de la bouche, le gradient de pression ainsi créé entre celle-ci et les poumons favorisera l'entrée d'air. Ainsi, l'inspiration se termine lorsque le gradient de pression entre le poumon et la bouche du patient devient nul (P.Pilbeam S, 2006).

1.2.2 L'Expiration

En ventilation mécanique comme en ventilation spontanée, l'expiration est un processus passif. En fin d'inspiration, le poumon et la cage thoracique exercent une force de rappel élastique qui augmente la pression dans les poumons et tend à en faire sortir l'air (P.Pilbeam S, 2006).

1.2.3 Résumé des techniques

D'abord, plusieurs variables doivent être déterminées et surveillées pour assurer une ventilation à la fois efficace et sécuritaire. Il s'agit des variables de contrôle, de déclenchement, de limite et de cycle (P.Pilbeam S, 2006).

La variable de contrôle assure l'inspiration. La ventilation peut être contrôlée en volume ou en pression selon les particularités du cas. Lorsque l'inspiration est contrôlée en volume, le clinicien prédétermine un volume courant qui sera envoyé dans le poumon.

Ce volume doit être suffisant pour permettre une bonne ventilation, donc une bonne évacuation du CO₂, mais sans créer de volotraumatismes. La ventilation contrôlée en volume est la principale technique employée pour ventiler les patients qui n'ont pas d'activité respiratoire spontanée. Il a été démontré que les lésions engendrées par la ventilation mécanique sont majoritairement causées par un volume courant excessif et que la réduction de celui-ci, en situation pathologique de syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) par exemple, a comme effet direct de diminuer la mortalité (Ricard, Dreyfuss, & Saumon, 1998 et 2002). Ainsi, un contrôle en volume effectuée de manière adéquate permet de réduire l'incidence des lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique (VILI). Le contrôle de l'inspiration en pression se fait donc davantage dans les cas où le patient est réveillé et a une activité de respiration spontanée. Ainsi, ce mode permet d'améliorer le confort du patient et de réduire le niveau de sédation nécessaire.

Le déclenchement de l'inspiration se fait soit par le patient s'il respire de façon spontanée, soit selon une constante de temps si ce dernier ne peut respirer seul.

Il est important de déterminer une limite inspiratoire pour éviter les traumatismes du tissu pulmonaire. En clinique, c'est une limite de pression qui est la plus souvent utilisée. Ainsi, si la pression limite prédéterminée est atteinte, une valve s'ouvre et envoie l'air poussé par le ventilateur dans la pièce et non dans les poumons du patient. Bref, la phase d'inspiration ne s'arrête pas, mais les barotraumatismes sont évités.

La variable de cycle est celle qui met fin à l'inspiration. Le cycle inspiratoire peut dépendre du volume, du temps, du débit ou de la pression. Dans l'un ou l'autre de ces quatre cas, lorsque la valeur de fin de cycle sera atteinte, elle provoquera le passage de la phase inspiratoire à la phase expiratoire.

Finalement, les différents modes de ventilation sont en fait une combinaison de ces quatre variables. Prenons par exemple le mode PRVC, donc contrôlé en volume et régulé en pression. Ce mode de ventilation assure que le volume courant insufflé au patient est celui qui a été prédéterminé par le clinicien. Ce contrôle en volume permet donc d'éviter les volotraumatismes tout en assurant une ventilation alvéolaire adéquate.

L'inspiration est limitée en pression pour prévenir les barotraumatismes si de trop grandes pressions étaient requises pour insuffler la totalité du volume courant désiré. Dans un tel cas, le volume courant prédéterminé ne serait pas atteint et une ré-évaluation de la situation et des paramètres de ventilation serait effectuée par le clinicien. Également, en mode PRVC, le ventilateur calcule la compliance pulmonaire du patient, ce qui permet d'employer la pression minimale requise pour pousser le volume courant prédéfini et donc de réduire au minimum les risques de barotraumatismes. Comme le patient est généralement sous sédation et curarisé, le déclenchement de l'inspiration tout comme le cycle inspiratoire se font selon une constante de temps pour respecter la fréquence respiratoire demandée.

1.2.4 Les méthodes de sevrage

Il existe trois principales stratégies pour le sevrage de la ventilation mécanique. Ce sont la réduction progressive de la fréquence imposée, l'aide inspiratoire et le tube en T. De plus, une modification de la pression positive de fin d'expiration (PEEP) peut être nécessaire (Esteban et al., 1995), (P.Pilbeam S, 2006) .

La réduction progressive de la fréquence imposée consiste à synchroniser le support ventilatoire avec la respiration spontanée du patient et à réduire graduellement la fréquence respiratoire du ventilateur jusqu'à ce que le patient soit capable d'assurer sa ventilation en totalité.

Avec la méthode d'aide inspiratoire, le patient déclenche lui-même les respirations qui sont données par le ventilateur. Puis, la pression inspiratoire est diminuée graduellement jusqu'à ce que l'aide apportée par le ventilateur ne soit plus significative.

Le tube en T permet d'arrêter le support ventilatoire à intervalles de durée et de fréquences croissantes. Ainsi, le patient s'habitue graduellement à respirer seul et le ventilateur peut être totalement arrêté.

Finalement, une augmentation de la PEEP permet de maintenir une bonne CRF. Ainsi, une plus grande quantité d'air résiduelle dans les poumons permettra des échanges gazeux plus efficaces et donc une meilleure oxygénation. De plus, un collapsus des voies respiratoires sera évité.

En clinique, les critères qui dictent aux médecins quand et comment procéder au sevrage sont très peu précis. Le personnel hospitalier se fie beaucoup aux signes et symptômes propres à chaque patient pour déterminer si celui-ci présente des signes de détresse ou d'amélioration (Crocker, 2009)(Crocker & Scholes, 2009), ce qui oriente la conduite du clinicien. Ce dernier peut, par exemple, se baser sur la présence d'une toux efficace, l'absence de sécrétions abondantes, la résolution de la maladie ayant nécessité le support ventilatoire et la stabilité du patient (Leclerc, Noizet, Chaari, Sadik, & Riou, 2009) pour décider de débiter le processus de sevrage, puis procéder à l'extubation. Les méthodes de sevrage varient donc grandement selon les centres hospitaliers et selon les praticiens (Santschi, Gauvin, Hatzakis, Lacroix, & Juvet, 2007). C'est pourquoi plusieurs équipes de cliniciens-chercheurs (Juvet et al., 2007), (Burns, Lellouche, & Lessard, 2008) travaillent actuellement afin de standardiser et d'automatiser le processus de sevrage; pour permettre son optimisation en tout temps, tant chez l'enfant que chez l'adulte.

1.2.5 Les Effets bénéfiques

Évidemment, la ventilation mécanique apporte des avantages spécifiques à chaque patient selon sa situation clinique. D'abord, la ventilation mécanique assure un bon apport en oxygène (O_2) et une meilleure évacuation du dioxyde de carbone (CO_2) en permettant l'augmentation de la fraction inspirée en oxygène (FiO_2) et en assurant une bonne ventilation minute ($VE = V_t \times FR$ où VE =ventilation minute, FR =fréquence respiratoire). De cette façon, elle permet la correction d'acidose ou d'alcalose respiratoires qui peuvent être créées respectivement par une hypoventilation ou par une hyperventilation alvéolaires. Également, elle permet de réduire la consommation d' O_2 et la production de CO_2 puisque les muscles respiratoires sont au repos. Puis, la ventilation

mécanique permet le recrutement de zones d'atélectasie étant donné qu'elle se fait par pression positive. Cette même pression positive entraîne une légère diminution du retour veineux vers le cœur droit et donc réduit la pression hydrostatique pulmonaire et la précharge du ventricule gauche, soit le volume de sang qui doit être pompé. Ceci constitue un avantage important pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque. La ventilation mécanique permet également au clinicien de retirer les sécrétions en excès dans l'arbre trachéobronchique du patient ainsi que de lui administrer une médication par aérosols (P.Pilbeam S, 2006).

1.2.6 Les Effets délétères

La ventilation mécanique n'est cependant pas sans risques. En effet, malgré le contrôle étroit en pression et/ou en volume et la mise en place de limites, les risques de baro/volotraumatismes sont élevés étant donné les diverses pathologies pulmonaires qui réduisent la compliance pulmonaire des patients, par exemple. On peut parler de biotraumatismes, qui peuvent être locaux ou systémiques (Ranieri, Giunta, Suter, & Slutsky, 2000), dans le cas où ils conduiraient à un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) (Girault, 2007). Il y a également un risque d'atélectasie si la pression administrée est insuffisante pour maintenir l'ouverture des voies respiratoires. Également, puisque la ventilation mécanique se fait par pression positive et qu'elle réduit ainsi la précharge cardiaque, le débit cardiaque peut ainsi être diminué, entraînant parfois une hypotension et une hypoperfusion (P.Pilbeam S, 2006). À long terme, la ventilation mécanique peut entraîner l'atrophie du diaphragme étant donné son inactivité au cours de celle-ci ainsi que des complications nutritionnelles sévères étant donné l'impossibilité des patients de s'alimenter par voie entérale. Finalement, il y a un risque de pneumonie nosocomiale important (Harrison, 2006).

1.3 La Ventilation Liquidienne (VL)

1.3.1 Définition

La ventilation liquidienne est une technique de ventilation alternative qui consiste à remplacer l'azote gazeux, servant de médium pour le transport de l'oxygène et du dioxyde de carbone lors de la ventilation conventionnelle, par un liquide (Wolfson, Greenspan, & Shaffer, 1998).

Cette technique a d'abord été employée par l'équipe de Kylstra dans les années 1960 pour étudier les échanges gazeux entre un milieu liquide aqueux, ici une solution saline oxygénée, et le poumon (KYLSTRA, 1962a), (KYLSTRA, 1962b). Par contre, comme l'oxygène et le dioxyde de carbone sont très peu solubles dans un tel milieu, la ventilation liquidienne devait se faire en milieu de pression hyperbare à 10 atmosphères, condition entraînant des complications techniques ainsi que des effets secondaires néfastes chez les sujets (KYLSTRA, 1965), (Kylstra, 1968).

Quelques années plus tard, l'équipe de Clark et Gollan ont introduit les huiles de silicone (les polyméthylsiloxanes) et les perfluorocarbones (PFC) comme médiums respiratoires pour la ventilation liquidienne ce qui permit un retour à des conditions de pression atmosphérique normale (Clark & Gollan, 1966). Par contre, une toxicité importante est reliée aux huiles de silicone et donc, de nos jours, ce ne sont que les perfluorocarbones qui sont employés.

Au départ, la ventilation liquidienne avait été proposée pour recréer l'environnement naturel du fœtus in utero (Greenspan, Wolfson, & Shaffer, 2000). Dans cette optique, cette technique de ventilation serait une modalité de traitement chez le nouveau-né prématuré chez lequel le poumon n'est pas assez mature pour assurer une transition d'un milieu pulmonaire liquide à un milieu gazeux. D'autres applications intéressantes sont maintenant étudiées, par exemples le traitement du syndrome d'aspiration méconial au cours duquel la ventilation liquidienne pourrait laver les

poumons des résidus de méconium (Foust et al., 1996),(Avoine et al., 2011), du syndrome de détresse respiratoire aigu autant chez l'enfant (Gauger, Pranikoff, Schreiner, Moler, & Hirschl, 1996), (Greenspan et al., 1997), (Fedora, Nekvasil, Seda, Klimovic, & Dominik, 1999) que chez l'adulte (Hirschl et al., 1998), (Hirschl et al., 2002) puisque le traitement actuel de cette pathologie est sous-optimal et qu'encore une fois le lavage pulmonaire pourrait être avantageux, ou encore l'induction d'une hypothermie (Tissier et al., 2009),(Yang et al., 2005) ou d'une hyperthermie (Sekins, Leeper, Hoffman, Wolfson, & Shaffer, 2004), (Sekins et al., 2004) thérapeutiques.

1.3.2 Les Perfluorocarbones (PFC)

Les caractéristiques physico-chimiques particulières des PFC en font d'excellents médiums pour la VL. En effet, ces liquides synthétisés à partir d'hydrocarbures sont stables, bio-inertes et non métabolisés ce qui rend leur utilisation possible en médecine. Ils peuvent dissoudre d'importantes quantités d'oxygène et de dioxyde de carbone (Lowe, 1999),(Jeng et al., 2006) ce qui suscite un vif intérêt concernant leur possible emploi en VL ou encore comme substituts de produits sanguins. Ils sont également très hydrophobes et légèrement lipophobes ce qui limite leur bioaccumulation (Wolfson et al., 1998). Les PFC sont également denses, visqueux et ont une pression de vapeur très grande (très volatils) (Jeng et al., 2006). Ils ont une relativement faible tension de surface (Lowe, 1997) et donc ont un effet similaire au surfactant pulmonaire. Également, ils respectent le métabolisme et la fonction du surfactant lors de la ventilation liquidienne ainsi qu'après celle-ci (Steinhorn, Leach, Fuhrman, & Holm, 1996),(Rudiger et al., 2007). Finalement, ils ont des propriétés anti-inflammatoires (Jiang et al., 2007), (Burkhardt et al., 2008), anti-oxydantes (Dani et al., 2003) et anti-bactériennes (Rudiger et al., 2001) ce qui rend leur utilisation particulièrement intéressante surtout en situation pathologique, puisque d'importants dommages sont induits par une activité inflammatoire et oxydative.

Les deux principaux PFC utilisés sont le Perfluorodecalin (PFDEC) et le Perflubron (PFOB) dont voici les principales propriétés physico-chimiques.

Formule chimique	PFDEC : C ₁₀ F ₁₈	PFOB : C ₈ F ₁₇ Br
Point d'ébullition (°C)	142,0	140,5
Densité à 25°C (g cc ⁻¹)	1,93	1,89
Viscosité cinématique à 25°C (c-s)	2,9	1,0
Pression de vapeur à 37°C (mmHg)	13,6	10,4
Tension de surface à 25°C (d cm ⁻¹)	15	18
Solubilité O ₂ à 25°C (mL/100 mL)	49	53
Solubilité CO ₂ à 25°C (mL/100 mL)	140	210

Tableau 1.

Caractéristiques physico-chimiques de deux types de PFC; le PFDEC et le PFOB.

1.3.3 Les méthodes de ventilation liquidienne (VL)

Il existe deux techniques de ventilation liquidienne, soit la ventilation liquidienne totale et la ventilation liquidienne partielle, qui comportent chacune leurs avantages et leurs désavantages respectifs.

1.3.3 a) La Ventilation Liquidienne Partielle (VLP)

La VLP est une technique au cours de laquelle les poumons sont d'abord remplis de PFC jusqu'à la CRF, puis ventilés avec un volume courant (Vt) de gaz (Fuhrman et al., 1994).

Par rapport à la VMC, la VLP comporte les avantages suivants : D'abord, elle permet la réduction des anomalies de type shunt puisqu'en exerçant une légère pression sur les capillaires sanguins des bases pulmonaires, le liquide entraîne une redistribution du débit sanguin vers le haut des poumons. Aussi, toujours via une pression mécanique créée par la densité importante des PFC et exercée vers les zones dépendantes, la VLP permet le recrutement de zones atelectasiées dans ces régions que l'air n'aurait pas pu recruter (effet de PEEP liquide). Également, elle améliore légèrement la compliance pulmonaire en réduisant la tension de surface là où le PFC est en contact avec les

alvéoles, soit aux bases. Finalement, elle permet une réduction de l'inflammation dans le poumon via les propriétés anti-inflammatoires des PFC. La VLP est techniquement moins complexe que la ventilation liquidienne totale (VLT), mais elle est par contre beaucoup moins avantageuse que ce soit sur les plans de l'amélioration de l'état du patient ou de l'efficacité du monitoring.

De nombreuses études pré-cliniques (Leach et al., 1995), (Davidson et al., 1998), (Al-Rahmani, Awad, Miller, Wolfson, & Shaffer, 2000), (Chappell, Wolfson, & Shaffer, 2001), (Vazquez de Anda et al., 2001)(C. Cox, Stavis, Wolfson, & Shaffer, 2003) et quelques études cliniques (Hirschl et al., 1996), (Hirschl et al., 1998), (Hirschl et al., 2002), (Hirschl et al., 2003), (Hirschl, 2004), (Brown, Haft, Bartlett, & Hirschl, 2006) ont démontré les avantages de l'utilisation de la VLP par rapport à la VMC en situation de détresse respiratoire de diverses causes. Par contre, en 2006, la première étude clinique de phase 3 étudiant la VLP comparativement à la VMC chez des sujets adultes atteints de SDRA a démontré que la VLP n'apportait aucun bénéfice à court ou à long terme chez ces patients en plus d'augmenter le risque d'effets secondaires indésirables (Kacmarek et al., 2006). Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ces résultats qui allaient à l'encontre de ceux obtenus précédemment, lors d'études précliniques par exemple, mais les questions soulevées sont toujours sans réponses. Les efforts ont plutôt été déplacés vers l'étude de la ventilation liquidienne totale (VLT). En effet, bien que plus complexe techniquement, les études la comparant à la VLP et à la VMC ont toujours montré sa supériorité en situation pathologique (Foust et al., 1996), (Hirschl, Tooley, Parent, Johnson, & Bartlett, 1996), (C. A. Cox, Fox, Weiss, Wolfson, & Shaffer, 2002).

1.3.3 b) La Ventilation Liquidienne Totale (VLT)

Lors de la VLT, une quantité de PFC correspondant à la CRF est d'abord administrée dans les poumons du sujet. Puis, un volume courant liquide est inséré et retiré activement par un ventilateur liquidien (Wolfson et al., 1998). L'oxygénation du patient se fait donc à partir de l'oxygène dissout dans le PFC puisque le poumon est théoriquement débarrassé de tout air. Au cours de la VLT, la CRF dite liquide devient

légèrement plus importante que la CRF physiologique du sujet puisqu'une PEEP additionnelle est ajoutée pour permettre de retirer la totalité du V_t tout en évitant les collapsus de la trachée dus aux pressions très négatives créées à l'intérieur de celle-ci en expiration. Ce phénomène s'explique par la viscosité importante du liquide employé par rapport à l'air qui se mobilise beaucoup plus facilement et qui a beaucoup moins de perte de charge (R. Robert et al., 2004), (R. Robert et al., 2007).

La VLT comporte de nombreux avantages par rapport à la VMC. En effet, lors de la VLT, l'interface gaz-liquide dans le poumon est abolie au profit d'une interface liquide-liquide, ce qui diminue considérablement la tension de surface et, par le fait même, augmente la compliance pulmonaire. Ainsi, une pression inspiratoire pulmonaire moins importante est requise, ce qui diminue le risque de barotraumatismes. Également, la présence constante de liquide dans les bases pulmonaires permet le recrutement des zones d'atélectasie tout comme en VLP. Finalement, les propriétés propres aux PFC réduisent l'inflammation pulmonaire (Wolfson et al., 1998), (U. Kaisers, F.P. Kelly and T. Bush, 2003) d'autant plus que le V_t liquide permet un lavage des débris (ex : méconium), du mucus et des cellules inflammatoires et crée une redistribution du débit sanguin pulmonaire vers les zones indépendantes. Bref, la VLT permet une meilleure oxygénation tout en préservant l'intégrité des poumons du sujet (Greenspan et al., 2000).

Par rapport à la VLP, la VLT permet un monitoring beaucoup plus efficace des quantités de PFC envoyées dans les poumons des sujets. Également, les pressions envoyées dans le système respiratoire ainsi que la température du PFC sont étroitement régulées ce qui permet une ventilation plus sécuritaire et également plus optimale (R. Robert, 2003) (Wolfson & Shaffer, 2005).

Par contre, la VLT est une méthode de ventilation techniquement très complexe puisqu'elle nécessite l'utilisation d'un ventilateur liquidien dédié. Ainsi, peu d'équipes médicales étudient cette nouvelle méthode de ventilation puisqu'elles n'ont pas les ressources nécessaires pour la mise au point d'un ventilateur efficace et sécuritaire. Issue d'un partenariat entre la Faculté des Sciences de la Santé et la Faculté de Génie Mécanique de l'Université de Sherbrooke, l'équipe INOLIVENT a mis sur pied un

prototype de ventilateur liquidien à la fine pointe de la technologie, INOLIVENT-4, soit l'un des plus avancés dans le monde (R. Robert et al., 2009).

Au cours des dernières années, les prototypes INOLIVENT-3 et INOLIVENT-4 ont permis à notre équipe de développer une technique de VLT à la fois efficace et bien tolérée par les sujets expérimentaux. En effet, plusieurs volumes courants et fréquences respiratoires ont été testés pour optimiser la procédure. Cependant, un effet secondaire non négligeable persistait : une légère hypertension artérielle pulmonaire notée tant chez les sujets sains que chez les sujets atteints du SAM. Après réflexion personnelle et collective, nous en sommes venus à l'hypothèse la plus plausible. Comme les PFC sont des liquides très denses (deux fois plus denses que l'eau) et que des V_t plus importants et une PEEP additionnelle sont nécessaires en VLT, de façon mécanique, les capillaires pulmonaires seraient légèrement écrasés par la force de ce liquide et ce, principalement dans les zones dépendantes du poumon. Ainsi, à la lumière de cette réflexion et du dernier protocole pour valider les algorithmes du ventilateur, nous avons décidé de tenter d'éliminer cette PEEP liquide qui s'additionne à la PEEP physiologique. Depuis le début de ce protocole, les contrôles inspiratoire et expiratoire d'INOLIVENT-4 se font en pression. Cela nous permet donc d'éviter les collapsus des voies respiratoires qui se produisaient par le passé lorsque la PEEP liquide était de 0 cm H₂O et que le contrôle à l'expiration se faisait en volume. Nous souhaitons ainsi diminuer la pression artérielle pulmonaire en réduisant le volume pulmonaire de base et donc la pression exercée sur les capillaires pulmonaires par le liquide.

1.3.4 Les méthodes de sevrage de la ventilation liquidienne totale

D'abord, très peu de données existent en ce qui concerne la phase de sevrage de la ventilation liquidienne totale. En effet, plusieurs équipes procèdent à l'euthanasie du sujet avant même d'arriver à cette phase et les équipes ayant procédé au sevrage de la VLT n'ont pas publié les résultats obtenus au cours de ce délicat processus et décrivent très peu la méthode employée. Par contre, il est connu que la première phase de sevrage de la VLT est le passage en VLP, suivie du sevrage de la VLP (Shaffer, Foust, Wolfson,

& Miller, 1997). Ainsi, après une expiration du volume courant de liquide, il y a passage du ventilateur liquidien vers le ventilateur gazeux qui assure ainsi la VLP, puis le retour à la VMC. L'ajustement de certains paramètres de ventilation, par exemple la PEEP, est nécessaire tout au long du sevrage de la VLT pour conserver de bons gaz sanguins. Certaines équipes suggèrent donc une augmentation de la PEEP dès le passage en VLP (Weis, Wolfson, & Shaffer, 1997) tandis que d'autres affirment que celle-ci sevrera être effectuée graduellement au cours du processus du sevrage de la VLP (Salman et al., 1995).

Trois méthodes de sevrage de la VLP ont été employées selon les équipes de recherche. D'abord, la méthode la plus fréquemment décrite est l'évaporation passive du PFC (Salman et al., 1995), (Leach et al., 1996), (Greenspan et al., 1997), (Hirschl et al., 1998) et consiste à cesser le remplacement des pertes de PFC évaporé. Une augmentation de la PEEP peut être nécessaire pour permettre une oxygénation adéquate étant donné la perte de l'effet de PEEP liquide (Salman et al., 1995). Aussi, l'augmentation de la PEEP et du V_t gazeux permettent une évaporation plus rapide du PFC en augmentant la surface de contact entre celui-ci et l'air dans les poumons tout en procurant une meilleure ventilation dans le cas du V_t et une meilleure oxygénation dans le cas de la PEEP (Jeng et al., 2001), (Loer, Schwarte, Pakulla, Picker, & Scheeren, 2003), (Trevisanuto et al., 2003). En contrepartie, il est connu qu'en VLP comme en VMC, un niveau de PEEP trop important peut compromettre l'état hémodynamique du patient (Overfield, Bennett, Goetzman, Milstein, & Moon-Grady, 2001). Le contrôle de ce paramètre nécessite donc prudence ainsi qu'une étroite surveillance. La succion du PFC a également été utilisée comme méthode de sevrage de la VLP. Le retour en VMC est donc beaucoup plus rapide, mais se fait de façon beaucoup plus brutale ce qui augmente considérablement les risques de traumatismes pulmonaires et d'atélectasie (Spitzer & Lipsky, 1997). Finalement, l'élimination du PFC par gravité est possible, mais est techniquement plus compliquée puisqu'elle nécessite une manipulation lente et délicate du sujet pour permettre l'écoulement du liquide par le tube endotrachéal (Curtis, Peek, & Kelly, 1993). Cependant, peu importe la technique employée, une certaine quantité résiduelle de PFC demeure dans les poumons et donc l'évaporation passive est toujours inévitable pour pouvoir effectuer un retour complet en VMC, puis un retour à la respiration spontanée.

Cette évaporation passive varie en fonction du temps, des propriétés physico-chimiques propres au type de PFC employé, de la surface de contact entre le PFC et l'air, de la stratégie de ventilation, du positionnement du patient et de la pathophysiologie sous-jacente (Wolfson et al., 1998).

Au lieu de nous lancer dans un protocole de sevrage avec si peu de documentation, nous avons d'abord effectué une étude préliminaire, dont les résultats ne sont pas publiés, pour nous orienter davantage. Cette étude comprenait six agneaux nouveau-nés à poumons sains ayant subi une VLT d'environ 4h au cours de laquelle différents paramètres de ventilation étaient employés pour permettre l'étude de la fiabilité du nouveau contrôleur d'INOLIVENT-4 ainsi que les effets de ces paramètres sur les gaz du sang et l'état cardiovasculaire des agneaux. Pour le passage de la VLT à la VLP, nous avons mis au point une fonction sur le ventilateur liquidien nous permettant de retirer, manuellement et sous un contrôle en pression, la PEEP liquide qui s'ajoute à la CRF physiologique et ce à la fin de la dernière expiration liquidienne. Ainsi, nous misions sur un sevrage de la VLP par évaporation passive du PFC, mais en nous assurant que la quantité de liquide de départ ne dépassait pas la CRF physiologique. Comme il y a divergence d'opinions concernant le niveau de PEEP tout au long du sevrage de la VLT et de la VLP, nous avons décidé de comparer l'effet d'une PEEP haute (10 cm H₂O) en début de sevrage, puis revenant graduellement à 4 cm H₂O (n=3), à celui d'une PEEP basse (4 cm H₂O) en début de sevrage, puis augmentant graduellement jusqu'à 10 cm H₂O (n=3). Nous avons ainsi remarqué, sur une période de quatre heures, que les gaz du sang des agneaux ventilés avec une PEEP de 10 cm H₂O dès le passage en VLP étaient beaucoup plus adéquats que ceux des agneaux ventilés avec une PEEP de 4 cm H₂O qui souffraient d'hypoxémie et avaient un rapport PaO₂/FiO₂ grandement diminué (voir figure 6, 7, 8). Aussi, une amélioration de l'état des agneaux ventilés avec une PEEP de 4 cm H₂O était notable lorsque celle-ci était augmentée à 6, 8 et 10 cm H₂O. Finalement, aucun effet hémodynamique délétère dû à l'emploi d'une PEEP de 10 cm H₂O n'a été noté (voir figures 9, 10, 11). Nous avons donc conclu que le sevrage de la VLP suivant immédiatement la VLT nécessitait une ventilation avec une PEEP élevée (10 cm H₂O) qui devra être diminuée graduellement jusqu'au retour aux paramètres physiologiques du sujet.

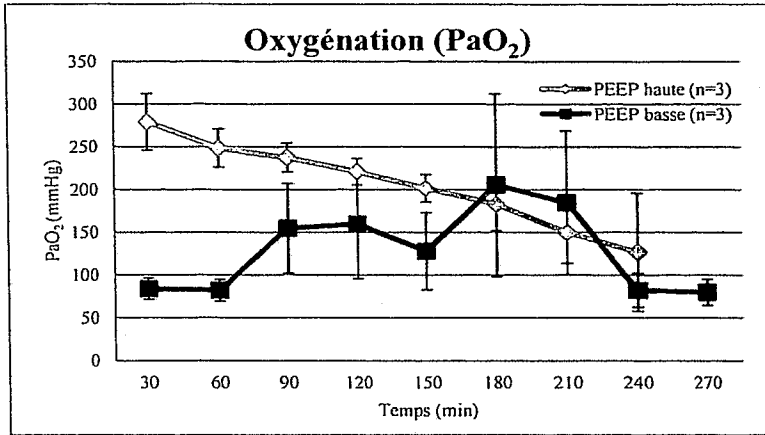


Figure 6.
Oxygénation (PaO₂)
Résultats de l'étude pilote comparant des agneaux ventilés avec une PEEP de 10 cm H₂O par rapport à une PEEP de 4 cm H₂O

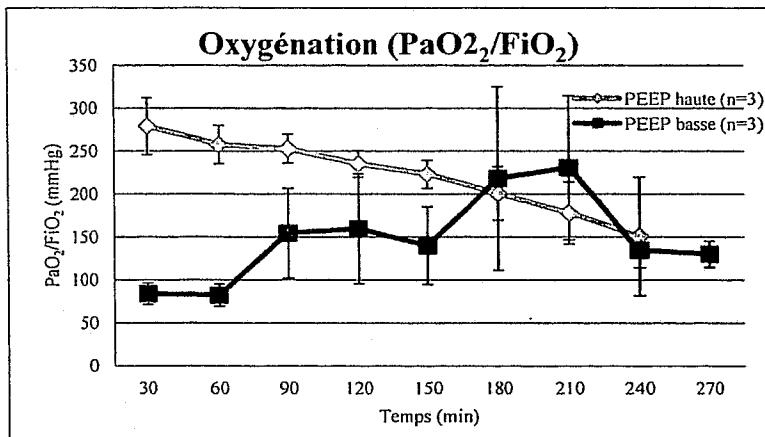


Figure 7.

Oxygénation (PaO₂/FiO₂)

Résultats de l'étude pilote comparant des agneaux ventilés avec une PEEP de 10 cmH₂O par rapport à une PEEP de 4 cmH₂O

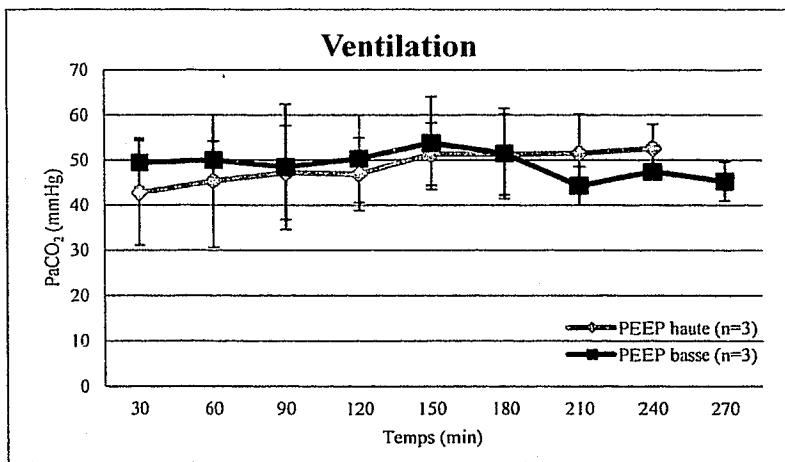


Figure 8.

Ventilation (PaCO₂)

Résultats de l'étude pilote comparant des agneaux ventilés avec une PEEP de 10 cm H₂O par rapport à une PEEP de 4 cm H₂O

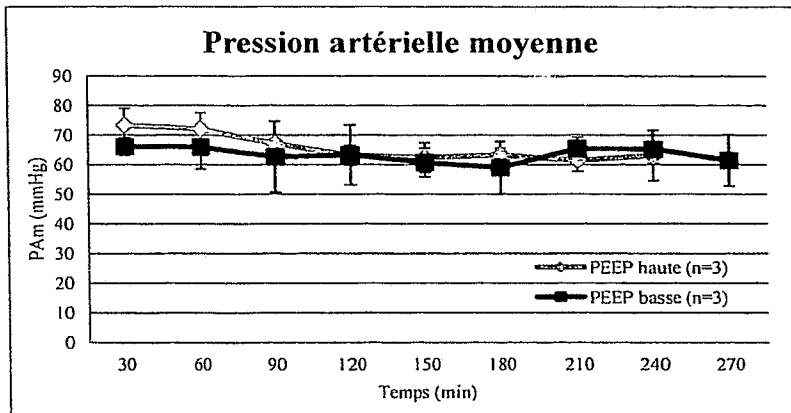


Figure 9.

Pression artérielle moyenne (PAm)

Résultats de l'étude pilote comparant des agneaux ventilés avec une PEEP de 10 cm H₂O par rapport à une PEEP de 4 cm H₂O

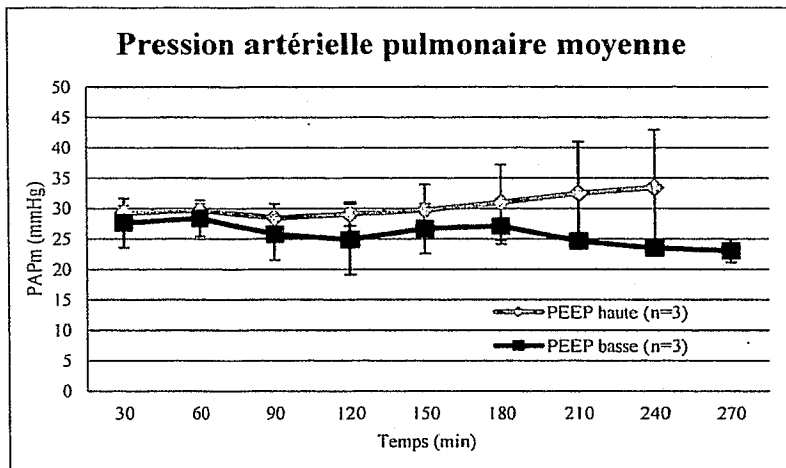


Figure 10.

Pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm)

Résultats de l'étude pilote comparant des agneaux ventilés avec une PEEP de 10 cm H₂O par rapport à une PEEP de 4 cm H₂O

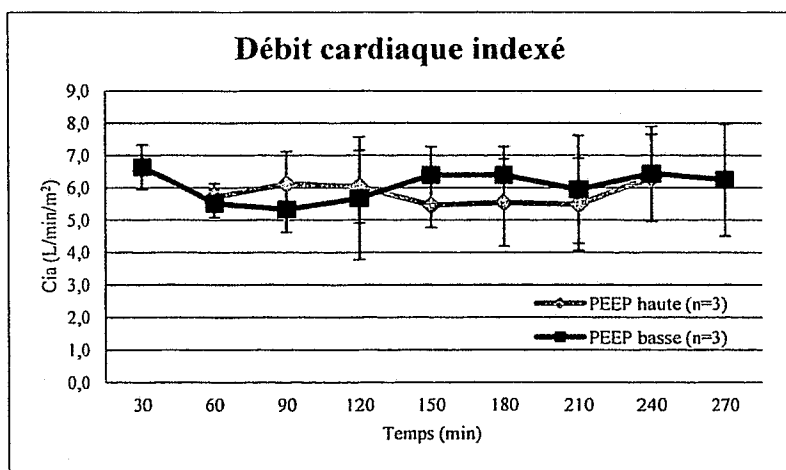


Figure 11.

Débit cardiaque indexé (Cia)

Résultats de l'étude pilote comparant des agneaux ventilés avec une PEEP de 10 cm H₂O par rapport à une PEEP de 4 cm H₂O

À partir de la documentation disponible et des résultats obtenus lors de cette étude préliminaire, nous avons décidé d'étudier la procédure de sevrage de la VLT en utilisant, lors de la VLP, un volume courant et une PEEP relativement élevés puisqu'ils favorisent l'évaporation du PFC résiduel dans les poumons (Jeng et al., 2001), mais également parce qu'un niveau de PEEP élevé semble nécessaire pour maintenir une oxygénation adéquate. Aussi, nous avons choisi de comparer les effets de l'utilisation de deux types de PFC : le PFDEC et le PFOB, lors de cette procédure de sevrage. Cette décision s'appuie sur quatre principales hypothèses. Premièrement, comme la pression de vapeur du PFOB est inférieure à celle du PFDEC (voir tableau 1, section 1.3.2), l'utilisation de ce dernier serait théoriquement avantageuse en permettant un sevrage plus rapide de la VLP vers la VMC (Jeng et al., 2006). Deuxièmement, le PFOB est également un peu moins dense et beaucoup moins visqueux que le PFDEC (voir tableau 1, section 1.3.2). Son utilisation, en VLT ainsi qu'en VLP, permettrait donc de limiter davantage les effets hémodynamiques que pourraient causer la ventilation liquidienne. En effet, un liquide moins dense appliquerait moins de pression sur les capillaires pulmonaires et sur les autres vaisseaux avoisinant, diminuant ainsi les risques d'hypertension pulmonaire et d'hypotension systémique. Également, les caractéristiques physico-chimiques du PFOB permettraient un retour cliniquement plus optimal par rapport au PFDEC. En effet, étant donné la quantité de PFC réduite dans les poumons et la viscosité plus faible de ce liquide résiduel, les mécanismes de protection des voies respiratoires tels qu'une importante toux seraient fort probablement moins importants, ce qui permettrait un sevrage plus rapide et un plus grand confort pour l'agneau. Finalement, bien que ce soit un avantage d'ordre plus secondaire dans notre cas, la viscosité moins importante du PFOB est un avantage mécanique important qui permettrait probablement d'effectuer une VLT plus efficace en réduisant considérablement le travail mécanique du ventilateur liquidien.

1.4 Résumé de la problématique et objectifs spécifiques de l'étude

Résumé de la problématique :

L'équipe INOLIVENT a démontré au cours des dernières années les avantages de l'utilisation de la VLT pour le traitement du SAM, par exemple. En effet, mon collègue Olivier Avoine a démontré, dans le cadre de sa maîtrise, que celle-ci était plus efficace qu'un lavage broncho-alvéolaire avec dilution de surfactant et bien tolérée (Avoine et al., 2011). Ainsi, logiquement, la phase suivante à étudier est celle du sevrage, plus particulièrement le passage de la VLT à la VMC. Il y a un manque de données concernant cette phase très délicate qui comporte plusieurs défis. En effet, aucune étude ne se penche spécifiquement sur les procédures de sevrage de la VLT et les résultats obtenus par les équipes ayant sevré leurs sujets ne sont pas décrits.

Objectif spécifique de l'étude :

L'objectif de ce projet sera donc d'étudier la procédure de sevrage de la VLT pour permettre le retour en VMC et ce chez des sujets sains. Nous comparerons deux types de PFC, soit le PFOB et le PFDEC, et débuterons avec une PEEP et un volume courant élevés pour revenir progressivement aux paramètres de départ. En effet, une étude préliminaire nous a montré qu'une PEEP élevée dès le passage en VLP donnait de meilleurs résultats qu'une PEEP basse au départ, puis augmentée graduellement. Ainsi, nous espérons observer les avantages et les inconvénients de l'utilisation de chacun des deux liquides lors de la VLT ainsi que lors du sevrage de celle-ci, ce qui nous permettra d'optimiser nos techniques. L'agneau nouveau-né mâle à poumons sains sera utilisé comme modèle animal étant donné les ressemblances entre son anatomie et son développement respiratoires et ceux du nouveau-né humain. La procédure sera ensuite adaptée pour l'agneau atteint d'un SAM induit, notre modèle de poumons malades.

2.0 AVANT-PROPOS

A Total Liquid Ventilation Weaning Process Study

Auteurs de l'article : Marie-Eve Rochon, Olivier Avoine MSc, Raymond Robert PhD, Roula Albadine MD, Jean-Paul Praud MD PhD, Philippe Micheau PhD, Hervé Walti MD

Statut de l'article : Soumis à Critical Care Medicine

Cet article est le cœur du présent mémoire, remplaçant les sections Matériel et Méthode et Résultats. Il a été rédigé par l'auteur de ce mémoire à l'aide des résultats du protocole expérimental qu'il a mis sur pied et mené à terme dans le cadre de sa maîtrise. En effet, l'écriture du protocole expérimental, la réalisation des expérimentations, l'analyse des résultats obtenus et la rédaction de l'article ont été réalisés par l'auteur de ce mémoire, avec l'aide de ses collègues.

Cet article constitue une première étude détaillée de la phase de sevrage de la ventilation liquidienne totale, un processus qui était encore très peu connu, mais inévitable pour permettre un retour en ventilation mécanique conventionnelle, puis à la respiration spontanée. Il constitue ainsi une avancée importante de l'équipe INOLIVENT qui s'en servira comme base pour le sevrage d'agneaux atteints d'un syndrome d'aspiration méconial, puis pour le sevrage éventuel de nouveau-nés humains lors d'études cliniques en néonatalogie.

3.0 RÉSUMÉ DE L'ARTICLE

Objectif: Étudier la procédure de sevrage de la ventilation liquidienne totale (VLT) au cours de laquelle deux types de perfluorocarbones (PFC), soit le Perfluorodecalin (PFDEC) et le Perflubron (PFOB) ont été utilisés, à l'aide d'un modèle néonatal ovin à poumons sains.

Design: Étude préclinique randomisée contrôlée.

Sujets: 12 agneaux nouveau-nés, pesant $3,4 \pm 0,3$ kg et ayant ≤ 4 jours de vie.

Interventions: Les agneaux étaient intubés puis ventilés, anesthésiés et paralysés. Une instrumentation chirurgicale permettait un suivi des gaz du sang ainsi que de l'état hémodynamique par thermodilution (Pulsion Medical System, Allemagne). Puis, les agneaux étaient randomisés en deux groupes selon le type de PFC utilisé lors de la VLT, soit le PFDEC (F2 chemicals, UK) (n=5) ou le PFOB (Fluoromed L.P., USA) (n=5). Pour les deux groupes, une période de VLT d'une durée d'une heure était effectuée selon les paramètres suivants : $V_t=25$ mL/kg, $FR=6,5$ /min, $PEEP=1$ cm H₂O. Puis, le passage en VLP était effectué en fin d'expiration à l'aide de notre prototype. Pendant le sevrage, une procédure de succion du PFC résiduel ou du mucus était employée au besoin. Les paramètres de ventilation gazeuse (V_t , $PEEP$, FiO_2) étaient ajustés à toutes les 30 min pour une période de sevrage totale de 12 h.

Mesures: Le monitoring des gaz artériels, des électrolytes et de l'hémoglobine et des tests de thermodilution pulmonaire et transpulmonaire étaient faits à toutes les 30 minutes. Les index d'oxygénation (OI) et d'efficacité ventilatoire (VEI) étaient calculés. Une analyse histologique des tissus pulmonaires a été réalisée.

Principaux résultats: Lors de la VLT, les gaz artériels des agneaux ventilés avec le PFOB et avec le PFDEC étaient comparables. Par contre, une baisse de la pression artérielle systémique moyenne (APm) et une augmentation de la pression pulmonaire artérielle moyenne (PAPm) ont été notées dans le groupe PFDEC. Lors du sevrage de la VLT, un niveau de PaCO₂ légèrement plus bas a été observé dans le groupe

préalablement ventilé avec du PFOB, sans toutefois être statistiquement significatif. Également, des pressions de ventilation significativement plus basses étaient requises pour la ventilation des sujets de ce groupe et ce, tout au long de l'expérimentation. Au cours des 12 h de sevrage, une ventilation alvéolaire normale a été maintenue dans les deux groupes, mais l'oxygénation s'est graduellement détériorée. Les analyses histologiques ont démontré une bonne préservation de l'architecture pulmonaire avec peu de signes d'inflammation et d'œdème ou d'atélectase dans les deux groupes.

Conclusions: Le sevrage de la VLT chez des sujets sains a été effectué en préservant une bonne ventilation alvéolaire, mais avec un niveau d'oxygénation se dégradant au cours des 12h de sevrage et ce peu importe le type de PFC utilisé lors de la VLT. Par ailleurs, la phase de VLT a été plus efficace lorsque le PFC employé était le PFOB comparativement au PFDEC.

Mots-clés (6): Ventilation liquidienne, Ventilation mécanique, Sevrage, Perfluorocarbone, Agneau, Nouveau-né

4.0 ARTICLE

A TOTAL LIQUID VENTILATION WEANING PROCESS STUDY

Authors:

Marie-Eve Rochon*, Olivier Avoine MSc*, Raymond Robert PhD[†], Roula Albadine MD[†], Jean-Paul Praud MD PhD*, Philippe Micheau PhD[‡], Hervé Walti MD*

*Department of Pediatrics, Université de Sherbrooke, [†] Department of Pathology, Université de Sherbrooke, [‡] Department of Mechanical Engineering, Université de Sherbrooke

This work has been performed at the Université de Sherbrooke

No reprints will be ordered

Corresponding author:

Dr Hervé Walti, Department of Pediatrics, Université de Sherbrooke,
3001, 12^e Avenue Nord Sherbrooke, QC, Canada, J1H 5N4
Phone: (819) 346-1110 ext 14633 Fax: (819) 564-5398
Herve.Walti@USherbrooke.ca

Financial support:

This work was supported by: The Canadian Institutes of Health Research and the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada; The Foundation of Stars; L'Équipe de Recherche Périnatale sur les Ovins de l'Université de Sherbrooke; Le Fonds québécois de la recherche sur la nature et les technologies.

J-P. Praud, P. Micheau and H. Walti are members of the FRSQ-funded Centre de recherche clinique Étienne-LeBel du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke. J-P. Praud is the holder of the Canada Research Chair in Neonatal Respiratory Physiology.

Key words (6):

Total liquid ventilation, Partial liquid ventilation, Mechanical Ventilation, Weaning, Perfluorocarbon, Lamb

Abstract

Objective: To study weaning from total liquid ventilation (TLV) using two different perfluorocarbons, Perfluorodecalin (PFDEC) and Perflubron (PFOB), in a healthy neonatal ovine model.

Design: Experimental randomized controlled trial.

Setting: University research laboratory.

Subjects: Twelve newborn lambs, weighing 3.4 ± 0.3 kg and ≤ 4 days of age.

Interventions: Surgical instrumentation was performed under general anesthesia for blood gas and hemodynamic monitoring. Lambs were randomized into two groups according to the PFC used for the 1-hour TLV period: PFDEC (n=5) or PFOB (n=7). TLV was performed using our TLV prototype with a tidal volume of 25 mL/kg, a respiratory rate of 6.5/min, an inspiratory O₂ fraction of 1.0, and a positive end expiratory pressure of 1 cm H₂O. Weaning from TLV was initiated at end expiration using standardized protocol for adjusting ventilator settings throughout the 12-hour weaning period.

Measurements and main results: Arterial blood gas monitoring and pulmonary and transpulmonary thermodilution tests were performed every 30 minutes together with calculation of oxygenation and ventilation efficiency indices. Histological analysis of lungs was performed after completion of the experiment. During TLV, blood gases were similar in both groups. A decrease in mean arterial pressure and an increase in mean pulmonary arterial pressure were observed in the PFDEC group only. Airway pressure was lower in the PFOB group for most of the experiment. Alveolar ventilation was normal, but oxygenation decreased throughout the weaning process in both groups. Histological analysis showed good preservation of lung architecture with insignificant foci of inflammation and oedema.

Conclusions: In healthy lambs, while normal alveolar ventilation could be maintained during a 12-h weaning period from TLV with either PFOB or PFDEC, a progressive decrease in oxygenation was observed. The latter may be due to a V_A/Q mismatch resulting from pulmonary blood flow redistribution and ventilation heterogeneity.

Introduction

Liquid assisted ventilation has been studied over the past decades as an emerging therapy for respiratory distress. Two types of liquid assisted ventilation can be used, namely

partial liquid ventilation (PLV) (1,2) or total liquid ventilation (TLV) (3,4). During PLV, lungs are filled with a perfluorocarbon liquid (PFC) up to the functional residual capacity and a gaseous tidal volume (V_t) is administered by a conventional gas ventilator (5). During TLV, lungs are also filled with PFC to functional residual capacity, but a dedicated liquid ventilator ensures ventilation with a liquid V_t (6). Studies have shown the efficacy and security of TLV in both healthy (3, 7) and sick (4, 8, 9, 10) animal models and TLV superiority has already been demonstrated compared to PLV and conventional mechanical ventilation (CMV) in pathological conditions (8, 9, 10). In addition, the efficacy and tolerance of TLV with our fourth prototype of liquid ventilator, Inolivent-4 (Université de Sherbrooke, Qc, Canada) (11), has been demonstrated for treatment of meconium aspiration syndrome (12).

On the other hand, there are only a few studies which have included weaning from TLV (13, 14, 15). Furthermore, these studies do not provide details as to the weaning process used nor do they show results regarding cardiovascular monitoring, blood gas or histological analysis. However, it is known that the first step for weaning from TLV is PLV and then, as the residual PFC evaporates from lungs, CMV (16). During weaning from PLV, some parameters have been shown to affect gas exchanges and PFC evaporation (6). For example, chemical and physical properties of PFC influence the evaporative loss rate of PFC (17). Moreover, an increase in V_t enhances the contact surface between gas and PFC, which improves evaporation (18). Finally, positive end expiratory pressure (PEEP) also enhances evaporation and has to be increased to maintain good oxygenation at the beginning (16) or during (19-21) weaning.

In the current study, we hypothesized that healthy lambs could be weaned from TLV following a 12-hour process, whilst maintaining physiological gas exchange, cardiovascular function and normal lung histology. We also hypothesized that weaning would be influenced by the differences in physical and chemical properties of two different PFCs, namely Perfluorodecalin (PFDEC), F2 Chemical, Lancashire, UK) and Perflubron (PFOB), Fluoromed L.P., Round Rock (TX), USA); currently used in TLV experimental studies.

Materials and Methods

Experimentation was approved by our institutional Ethics Committee for Animal Care and Experimentation.

Animal Preparation

Twelve healthy newborn lambs weighing 3.4 ± 0.3 kg and ≤ 4 days of age were first anaesthetized with injections of atropine (0.1 mg/kg, intramuscular), ketamine (10 mg/kg,

intramuscular) and propofol (3 mg/kg, intravenous). They were subsequently orally intubated with a 4.5 or 5.0 mm cuffed endotracheal tube (Mallinkrodt, St. Louis, MO) and mechanically ventilated using a Servo 300 ventilator (Siemens-Elcoma AB, Solna, Sweden) in a pressure regulated volume control mode with the following settings: $V_t = 12$ mL/kg, respiratory rate = 55/min, positive end expiratory pressure (PEEP) = 4 cm H₂O, inspiratory fraction of oxygen (FiO₂) = 0.35, inspiratory/expiratory ratio = 1/2, inspiratory time = 0.3 s. Lambs were stabilized in supine position on an open cot with a radiant heater and a warming blanket to maintain their central temperature at 39.5 ± 0.5 °C. Oxygen saturation and heart rate were monitored using a pulse oximeter probe placed on the tail base (Radical, Massimo, Irvine, CA, USA). Right jugular vein was cannulated (6 Fr catheter, Edwards LifeSciences, Irvine, CA, USA) and anesthesia was maintained with a continuous infusion of ketamine (10 mg/kg/h) and propofol (3.5 mg/kg/h). Lambs were paralyzed with an intermittent intravenous bolus of rocuronium bromide (0.1 mg/kg). Dextrose 5% - NaCl 0.45 M and Lactate Ringer were infused respectively at 4 mL/kg/h and 10 mL/kg/h. Intermittent bolus of Lactate Ringer and/or infusion of dopamine (up to 20 µg/kg/min) were given when needed to maintain mean systemic arterial pressure (MAP) ≥ 50 mmHg. Sodium bicarbonate (7.5% solution) was given to maintain pH ≥ 7.25 . Antibiotics (duplocillin 0.05 mg/kg and gentamicin 5 mg/kg) were injected intramuscularly.

Surgery and baseline

A modified 5 Fr Swan Ganz catheter (Lot 236CO500, Edwards LifeSciences, Irvine (CA), USA) was inserted using a central venous inserter through the pulmonary artery for pulmonary thermodilution measurements and pressure monitoring. In addition, a cut-down procedure was used to install a 3 Fr, 7 cm femoral artery catheter (PV2013L07, PiCCO catheter, Pulsion Medical System, Munich, Germany) for transpulmonary thermodilution measurements, pressure monitoring and arterial blood gas analysis. FiO₂ was then adjusted to 1.0 and lambs were allowed 30 minutes of recovery before baseline recording.

Randomization and Total liquid ventilation

Lambs were randomized into two groups according to the PFC: Perfluorodecalin (PFDEC, F2 Chemical, Lancashire, UK), and Perflubron (PFOB, Fluoromed L.P., Round Rock (TX), USA).

Gas ventilation was interrupted after an expiratory pause. Lungs were then filled at functional residual capacity (25 mL/kg) with one aliquot of warmed (39.5 ± 0.5 °C) and preoxygenated PFC. The ladder was inserted at a constant inspiratory pressure of 7 cm H₂O using a dedicated pressure-controlled function on our TLV prototype (Inolivent-4). Tracheal pressure was measured at 1 cm of the distal end of the endotracheal tube using a 20 G Portex nylon epidural catheter (4910-16/17, Smiths Medical ASD Inc., Keene NH, USA) connected to a

pressure sensor (Model 1620, Measurement Specialties inc., Hampton VA, USA). TLV was initiated in a pressure regulated, volume control, volume cycled and pressure limited mode (22) with the following settings: $V_t = 25$ mL/kg, reference PEEP = 1 cm H₂O, $FiO_2 = 1.0$, inspiratory/expiratory ratio = 1/3. TLV was performed during one hour after reaching ventilator settings which were able to maintain a targeted respiratory rate of 6.5 per minute.

TLV weaning process

After one hour of TLV, the last liquid expired V_t was removed from the lungs until the measured PEEP was 0 cm H₂O. PLV was thereafter initiated by switching to the gas Servo-300 ventilator using a 3-way valve on the Y piece of the TLV ventilator (12) and in a pressure regulated volume control mode at the following settings: $V_t = 15$ mL/kg, respiratory rate = 55/min, PEEP = 10 cm H₂O, $FiO_2 = 1.0$, inspiratory/expiratory ratio = 1/2. If needed, gentle aspiration was performed to remove PFC or mucus plugs to prevent airway obstruction. To return to CMV baseline, modifications of ventilatory settings were standardized every 30 minutes as follows: V_t was decreased by 1 mL/kg if $PaCO_2 \leq 40$ torr; FiO_2 was decreased by 0.10 if $PaO_2 > 200$ torr or by 0.05 if $PaO_2 \leq 200$ torr and ≥ 150 torr; FiO_2 was set at all times to maintain $PaO_2 \geq 90$ torr. Finally, PEEP was maintained at 10 cm H₂O for 2 hours, 9 cm H₂O for 1 hour, 8 cm H₂O for 2 hours, 7 cm H₂O for 1 hour, 6 cm H₂O for 2 hours, 5 cm H₂O for 2 hours and 4 cm H₂O for 2 hours for a total weaning period of 12 hours. This weaning process was chosen according to personal, unpublished results from a pilot study.

Other experimental management

After 12 hours of weaning, animals were euthanized with pentobarbital (90 mg/kg, intravenous) and necropsy was performed for examination of the lungs and heart. The presence of gross abnormalities or perfluorothorax was noted. Right lung was infused and preserved as a whole in formaldehyde 1/10 for further histological analysis.

Sampling and data analysis

Arterial blood gas analyses were performed every 30 minutes. Pulmonary and transpulmonary thermodilution tests were also performed every 30 minutes using PiCCO and VoLEF devices (Pulsion Medical System, Munich, Germany). Parameter information from the hemodynamic devices and both ventilators was synchronized and recorded onto our TLV prototype as previously described (12). Hemodynamic variables such as cardiac output were indexed to body surface area calculated according to the following formula: $0.084 \cdot \text{weight}^{0.67}$ (23). PaO_2/FiO_2 , oxygenation index and ventilation efficiency index were calculated during gas ventilation using standard equations (24, 25).

Histology

Lungs were gently inflated and fixed with 10% buffered formalin. Two sections from dependent and non dependent regions were embedded in paraffin. Four micron tissue sections were stained with hematoxylin and eosin. Slides were reviewed by an independent blinded pathologist and scored for nine different parameters (26, 27) according to quartile of presence, whereby zero represents an inexistent feature and four represents over 75% prevalence. They were also compared to a negative control of lungs from a lamb which underwent only gas ventilation.

Statistical analysis

Results were analyzed by the biostatistician of our research center using SPSS software (version 17.0.0). The Mann-Whitney test was used to evaluate statistical differences between groups for blood gases, hemodynamic and ventilatory variables and for histological scores. The Wilcoxon Signed-Rank test was used to compare TLV to baseline and phases of weaning in the same group. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$. However, given that the number of observations was low, a $p < 0.1$, indicative for a tendency towards a significant difference, was fully taken into account in the discussion of the results.

Results

Twelve lambs were randomized in two groups, five in the PFDEC group and seven in the PFOB group. Due to technical problems, two PFOB lambs died before TLV initiation. The experiment was completed however without any problems in the remaining ten subjects (five PFDEC and five PFOB).

Gas exchange and ventilation indices

Prior to randomization, both groups were similar with regard to all measured variables and calculated indices (see figure 1).

During the one-hour TLV, blood gases remained similar between both groups. However, compared to baseline, lambs in the PFDEC group had a significant lower PaO_2 , $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ index and higher PaCO_2 ($p = 0.04$).

Over the 12-hour weaning period, there was no overall significant difference between groups for any of the variables tested (see figure 1). However, in the PFDEC group, PaCO_2 tended ($p = 0.08-0.09$) to be higher compared to PFOB, the difference being statistically

significant at 2 ($p = 0.05$) and 11 hours ($p = 0.03$) of weaning. Also, in comparison to baseline, while the ventilation efficiency index tended to be lower in the PFDEC group only, the oxygenation index increased in both groups throughout the weaning period ($p = 0.04$ in PFDEC group, $p = 0.1$ in PFOB group). In addition, compared to TLV, the PFDEC group showed a decrease in PaO_2 , $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ and oxygen saturation which became significant after 4h of weaning when PEEP was 8 cm H_2O ($p = 0.04$) whereas PaO_2 and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ tended to decrease in the PFOB group during the entire weaning period ($p = 0.08$).

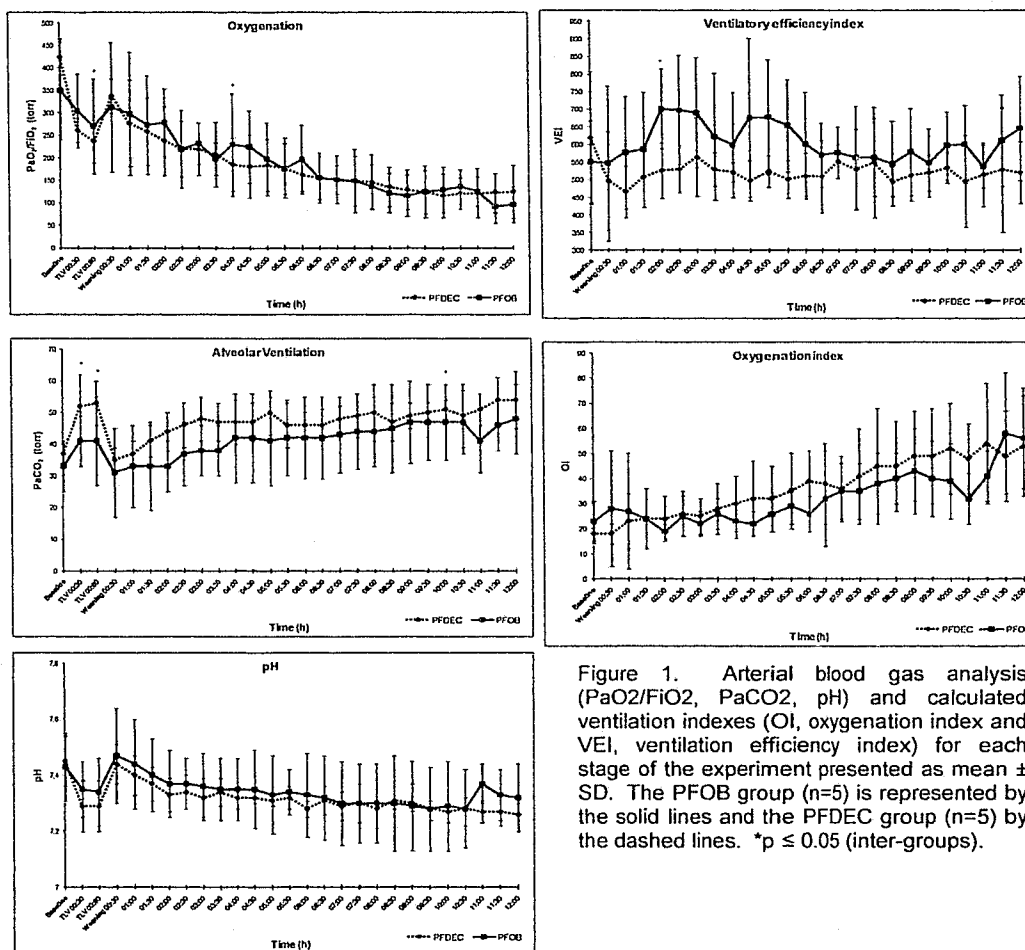


Figure 1. Arterial blood gas analysis ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, PaCO_2 , pH) and calculated ventilation indexes (OI, oxygenation index and VEI, ventilation efficiency index) for each stage of the experiment presented as mean \pm SD. The PFOB group ($n=5$) is represented by the solid lines and the PFDEC group ($n=5$) by the dashed lines. * $p \leq 0.05$ (inter-groups).

Cardiovascular profiles

MAP and MPAP, cardiac index and heart rate were similar between both groups prior to randomization as shown in figure 2.

During TLV, cardiac index and heart rate were similar between both groups. However, in the PFDEC group, MAP decreased significantly compared to baseline (from 79 ± 15 mmHg to 64 ± 6 mmHg, $p = 0.04$). In addition, MPAP in lambs ventilated with PFDEC significantly increased (from 18 ± 2 mmHg to 35 ± 7 mmHg, $p = 0.04$) and was significantly higher than MPAP in lambs ventilated with PFOB (from 19 ± 4 mmHg to 24 ± 6 mmHg) ($p = 0.03-0.05$).

No differences were observed between groups during the weaning period (see figure 2). MPAPs in lambs were similar to baseline values for both groups. In the PFOB group, MAP decreased significantly over the weaning period, but remained within an acceptable range ($p = 0.04-0.11$). Other cardiovascular parameters were similar between the two groups with no significant changes over time.

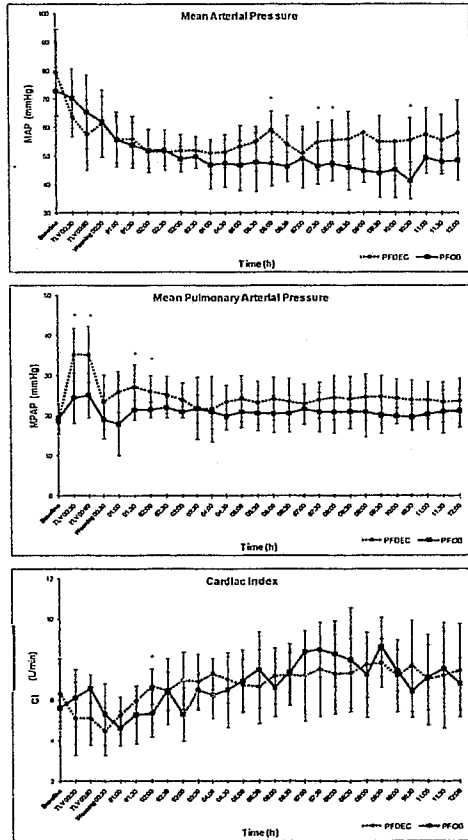


Figure 2. Hemodynamics measurements presented as mean \pm SD. The PFOB group (n=5) is represented by the solid lines and the PFDEC group (n=5) by the dashed lines. * $p \leq .05$ (inter-groups). MAP, mean arterial pressure; MPAP, mean pulmonary artery pressure; CI, cardiac index.

Ventilatory parameters

Lambs of both groups were ventilated identically prior to randomization (see table 1).

During TLV, the same targeted Vt was reached for both groups, but respiratory rate was significantly closer to the targeted value of 6.5 per minute for lambs ventilated with PFOB (6.4 ± 0.1 per minute) compared to lambs ventilated with PFDEC (6.1 ± 0.2 per minute) (p = 0.03-0.04).

During the weaning period, the PFOB group had significantly lower ventilatory pressures (peak inspiratory pressure, p = 0,016 – 0,076; and mean airway pressure, p = 0.03-0.08) compared to the PFDEC group and these pressures decreased over time for both groups (see table 2). Furthermore, from 8.5 to 12 hours of weaning, the PFOB group was ventilated with lower Vt compared to the PFDEC group (from 12 ± 1 mL/kg to 11 ± 1 mL/kg in the PFOB group; from 14 ± 1 mL/kg to 13 ± 1 mL/kg in the PFDEC group, p = 0.03-0.05). Throughout the weaning period, respiratory frequency and PEEP were similar and FiO₂ was maintained superior to 0.65 for both groups.

Table 1. Ventilatory variables during baseline and TLV

Parameters	Groups	Phase of the experiment		
		Baseline	TLV 00:30	TLV 01:00
RR (resp/min)	PFDEC	57 ± 0	6.1 ± 0.2	6.1 ± 0.2
	PFOB	57 ± 1	6.4* ± 0.1	6.4* ± 0.1
Vt (mL/kg)	PFDEC	12 ± 1	24 ± 1	24 ± 1
	PFOB	11 ± 0	25 ± 1	25 ± 1
Ppeak (cmH ₂ O)	PFDEC	17.8 ± 3.3	27.6 ± 8.4	28.5 ± 8.4
	PFOB	17.3 ± 2.4	19.7 ± 8.7	21.5 ± 11.5
Pinsp (cmH ₂ O)	PFDEC	14.1 ± 2.4	19.9 ± 6.9	21.1 ± 6.9
	PFOB	12.9 ± 2.4	13.4 ± 11	14.2 ± 12.3
Pexp (cmH ₂ O)	PFDEC	4.5 ± 0.3	-13.0 ± 5.5	-13.9 ± 6.5
	PFOB	4.3 ± 0.5	-10.7 ± 1.7	-11.8 ± 1.5
PEEP (cmH ₂ O)	PFDEC	3.4 ± 2.3	3.9 ± 1	4.3 ± 1.3
	PFOB	3.8 ± 0.7	3.2 ± 1.8	3.3 ± 1.9
Pmean (cmH ₂ O)	PFDEC	6.2 ± 2.4	-0.3 ± 3	-0.4 ± 3.5
	PFOB	7.4 ± 0.7	-1.1 ± 3	-1.7 ± 3.1
FiO ₂ (%)	PFDEC	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0
	PFOB	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0

Table 1. TLV, total liquid ventilation; RR, respiratory rate; Ppeak, peak airway pressure; P_{insp}, peak inspiratory pressure; P_{exp}, expiratory pressure; P_{mean}, mean airway pressure. All data are presented as mean ± SD. * p ≤ 0.05 (inter-groups).

Table 2. Ventilatory variables during weaning from TLV

Parameters	Groups	Phase of the experiment														
		TLV 01:00	Weaning 01:00	02:00	03:00	04:00	05:00	06:00	07:00	08:00	09:00	10:00	11:00	12:00		
RR (resp/min)	PFDEC	6.1 ± 0.2	57 ± 0	57 ± 0	57 ± 0	56 ± 0	57 ± 0	57 ± 1	57 ± 1	57 ± 1	57 ± 0	57 ± 1	57 ± 1	57 ± 1	57 ± 1	57 ± 1
	PFOB	6.4* ± 0.1	57 ± 1	57 ± 0	57 ± 1	57* ± 1	57* ± 1	57* ± 1	57* ± 1	57* ± 1	57 ± 0	57 ± 1	57 ± 1	57 ± 1	57 ± 1	57 ± 1
Vt (mL/kg)	PFDEC	24 ± 1	13 ± 0	13 ± 1	13 ± 1	13 ± 1	13 ± 1	13 ± 1	13 ± 1	13 ± 1	13 ± 1	14 ± 1	14 ± 1	13 ± 1	14 ± 1	14 ± 1
	PFOB	25 ± 1	13 ± 1	12 ± 1	12 ± 1	12 ± 1	12 ± 1	12 ± 1	12 ± 1	12 ± 1	12 ± 1	12* ± 1	12* ± 1	11* ± 1	11* ± 1	11* ± 1
Ppeak (cmH ₂ O)	PFDEC	28.5 ± 8.4	27.6 ± 2.1	28.1 ± 4.1	27.8 ± 3.4	27.6 ± 3.8	28.3 ± 3.8	27.7 ± 5.5	25.6 ± 2.3	26.3 ± 2.4	25.9 ± 2.9	26.6 ± 2.1	26.6 ± 2.1	26.6 ± 2.1	27.6 ± 2.4	27.6 ± 2.4
	PFOB	21.5 ± 11.5	21.9* ± 2.1	20.5* ± 1.7	21.4* ± 3.3	22.1 ± 3.3	22.2* ± 3.1	21.2* ± 3.5	21.8 ± 3.5	22.7* ± 2.2	23 ± 1.7	22.4 ± 2.9	20.4* ± 0.9	20.2* ± 0.6	20.2* ± 0.6	20.2* ± 0.6
P _{insp} (cmH ₂ O)	PFDEC	21.1 ± 6.9	16.1 ± 6	16.1 ± 6	16.1 ± 6	16.1 ± 6	16.1 ± 6	16.1 ± 6	16.1 ± 6	16.1 ± 6	16.1 ± 6	16.1 ± 6	16.1 ± 6	16.1 ± 6	16.1 ± 6	16.1 ± 6
	PFOB	14.2 ± 12.3	12.9 ± 2.4	12.9 ± 2.4	12.9 ± 2.4	12.9 ± 2.4	12.9 ± 2.4	12.9 ± 2.4	12.9 ± 2.4	12.9 ± 2.4	12.9 ± 2.4	12.9 ± 2.4	12.9 ± 2.4	12.9 ± 2.4	12.9 ± 2.4	12.9 ± 2.4
P _{exp} (cmH ₂ O)	PFDEC	-13.9 ± 6.5	5.6 ± 2.4	5.6 ± 2.4	5.6 ± 2.4	5.6 ± 2.4	5.6 ± 2.4	5.6 ± 2.4	5.6 ± 2.4	5.6 ± 2.4	5.6 ± 2.4	5.6 ± 2.4	5.6 ± 2.4	5.6 ± 2.4	5.6 ± 2.4	5.6 ± 2.4
	PFOB	-11.8 ± 1.5	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.5
PEEP (cmH ₂ O)	PFDEC	4.3 ± 1.3	0.7 ± 0.4	0.5 ± 0.7	0.8 ± 0.8	0.6 ± 0.8	0.9 ± 1.3	0.4 ± 0.8	0.5 ± 0.4	0.6 ± 0.8	0.5 ± 0.4	0.5 ± 0.4	0.5 ± 0.4	0.5 ± 0.4	0.5 ± 0.4	0.5 ± 0.4
	PFOB	3.3 ± 1.9	0.7 ± 0.4	10.1 ± 0.9	0.4 ± 1	7.8 ± 0.5	7.8 ± 1.1	6.3 ± 1	5.7 ± 0.7	5.4 ± 0.5	5.5 ± 1.4	5.3 ± 2.3	2.8 ± 0.8	4 ± 0.2	4 ± 0.2	4 ± 0.2
P _{mean} (cmH ₂ O)	PFDEC	-0.4 ± 3.5	14.6 ± 1	14.9 ± 1.2	14.1 ± 0.9	13.4 ± 1.2	13.3 ± 1.7	12.4 ± 0.7	11.7 ± 1	11.5 ± 1	11.3 ± 1	11.2 ± 0.5	11.3 ± 0.8	11.3 ± 0.5	11.3 ± 0.5	11.3 ± 0.5
	PFOB	-1.7 ± 3.1	13.3* ± 0.6	12.7* ± 0.8	12.1* ± 1.2	11.8 ± 1.2	11.3 ± 1.5	10.7 ± 1.7	10.7 ± 1.7	10.3 ± 1.3	10.1 ± 1.2	10.2 ± 2.2	8.7* ± 0.4	8.9* ± 0.5	8.9* ± 0.5	8.9* ± 0.5
FiO ₂ (%)	PFDEC	100 ± 0	100 ± 0	75 ± 9	73 ± 11	60 ± 12	68 ± 13	60 ± 13	70 ± 15	70 ± 15	72 ± 10	74 ± 15	79 ± 19	83 ± 22	83 ± 22	83 ± 22
	PFOB	100 ± 0	94 ± 0	82 ± 13	76 ± 17	74 ± 18	69 ± 15	70 ± 14	72 ± 13	71 ± 15	73 ± 16	74 ± 15	67 ± 14	72 ± 14	72 ± 14	72 ± 14

Table 2. TLV, total liquid ventilation; RR, respiratory rate; Ppeak, peak airway pressure; P_{insp}, inspiratory pressure; P_{exp}, expiratory pressure; P_{mean}, mean airway pressure. Results are shown every 60 minutes instead of 30 minutes for edition needs. Complete results are available on demand. All data are presented as mean ± SD. * p ≤ 0.05, PFOB compared to PFDEC.

Histological analysis

Histological scores were similar for both groups (table 3). Histological findings in dependent and non-dependent regions are illustrated in figure 3, comparing a negative control (a newborn lamb ventilated up to baseline and euthanized before randomization), a PFOB lamb and a PFDEC lamb. Absence of atelectasis and overdistension shows that pulmonary architecture was maintained in both groups. No haemorrhage or necrosis has been noted on examined sections. Finally, foci of mild acute inflammatory elements associated with moderate oedema were noted in alveolar and interstitial spaces.

Table 3. Histological analysis

Goups Regions	PFDEC			PFOB		
	non-dependent	dependent	mean	non-dependent	dependent	mean
Atelectasis	0 (0, 0)	0 (0, 2)	0.0 (0.0, 1.0)	0 (0, 2)	1 (0, 2)	1.0 (0.0, 1.5)
Inflammation						
Alveolar	1 (0, 3)	1 (0, 3)	0.5 (0.5, 3.0)	2 (0, 3)	1 (0, 3)	2.0 (0.0, 2.5)
Interstitial	3 (2, 4)	2 (1, 5)	3.0 (1.5, 4.5)	4 (2, 5)	4 (4, 5)	4.0 (3.5, 4.5)
Hemorrhage						
Alveolar	0 (0, 2)	0 (0, 0)	0.0 (0.0, 1.0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0.0 (0.0, 0.0)
Interstitial	0 (0, 1)	0 (0, 0)	0.0 (0.0, 0.5)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0.0 (0.0, 0.0)
Oedema						
Alveolar	2 (2, 3)	2 (1, 3)	2.5 (1.5, 3.0)	2 (2, 3)	2 (1, 4)	2.0 (2.0, 3.5)
Interstitial	2 (0, 4)	1 (0, 4)	1.5 (0.5, 4.0)	3 (1, 4)	3 (2, 4)	3.0 (1.5, 4.0)
Necrosis	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0.0 (0.0, 0.0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0.0 (0.0, 0.0)
Overdistension	0 (0, 0)	0 (0, 2)	0.0 (0.0, 1.0)	0 (0, 2)	1 (0, 2)	1.0 (0.0, 1.5)
Sum	7 (5, 17)	7 (3, 19)	8.0 (4.0, 18.0)	12 (7, 19)	13 (8, 18)	14.5 (7.5, 15.0)

Table 3. Results are shown as median (min, max). Scores of non-dependent (on 4) and dependent (on 4) regions have been summed (on 36). There were no statistical differences between groups independently of regions observed ($p \leq 0.05$).

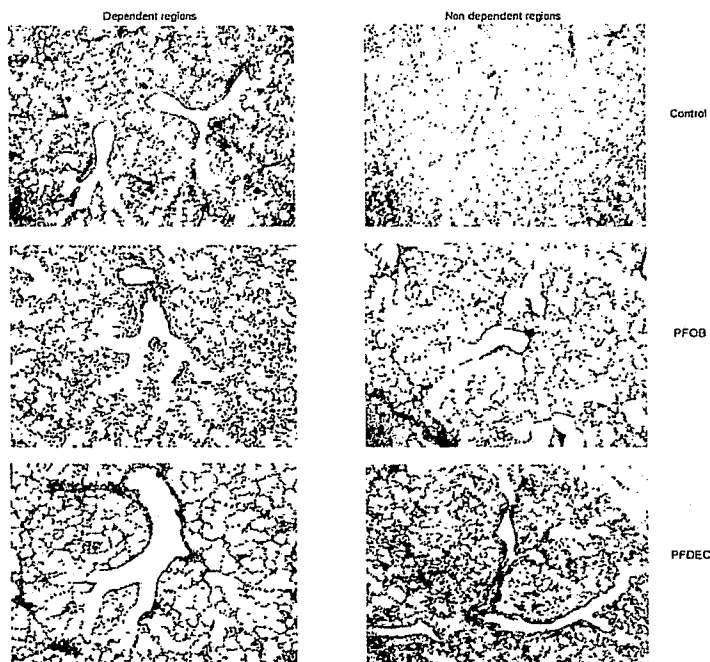


Figure 3.

Photomicrographs of dependent and non-dependent lung regions of a negative control and lambs after weaning from TLV with PFDEC and PFOB (100X).

Micron tissue sections were stained with hematoxylin and eosin.

Discussion

The major findings of this study are: In healthy newborn lambs 1) weaning from TLV can be performed with good alveolar ventilation, but decreased oxygenation over time, 2) lung architecture is preserved after TLV and a 12-h weaning period, 3) compared to PFDEC, TLV is more effective using PFOB and has no effects on MAP and MPAP, 4) during weaning from TLV, the required ventilatory pressures are lower when using PFOB compared to PFDEC.

Weaning from total liquid ventilation

As reported by others, we observed a reduced $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio during TLV weaning compared to both gas ventilation and TLV suggesting an overall limitation of oxygenation efficiency during PLV in healthy animals (28, 29, 30, 31). The observed magnitude of oxygen reduction is in accordance with the calculation (32) and in vivo experiments (33) suggesting that in healthy lung, a 50% increase in FiO_2 is necessary in PLV to achieve the same PaO_2 level than in conventional gas ventilation. This reduction in oxygenation was not explained by an overall reduction in alveolar ventilation efficiency as demonstrated in the present study by the adequate PaCO_2 and ventilation efficiency index levels. In addition, histological analysis showed no major lung architectural modifications including no extensive alveolar atelectasis or overdistension. According to published mathematical models of alveolar gas exchange, diffusion limitation does not significantly contribute to alveolar-arterial oxygen gradient in gas-PFC filled alveoli (non-dependent lung region) but does contribute to the shunt in PFC-filled alveoli (dependent lung region) (29). During PLV in healthy lungs, results from previous studies suggest that PLV increases both V_A/Q heterogeneity and shunt (33, 34, 35). More precisely, PLV induces marked hypoventilation in the overdistended dependent regions of the lung and redistribution of gas ventilation toward the nondependent regions. Simultaneously, PLV is responsible for redistributing pulmonary blood flow away from dependent regions rather than hypoxic vasoconstriction, due to the high specific weight of PFC. The net effect is a decrease in V_A/Q in the dependent regions. In addition, shunt is increased due to the diffusion limitation of oxygen transport in the PFC-filled alveoli of the dependent region (29), due to the high viscosity and density of the fluid and the small surface area between gas and liquid within the small airways (36).

The apparent absence of significant histological lung anomalies is noteworthy. Given that previous studies have found lung overdistension after TLV (12, 37), our findings raise the possibility that overdistension is reversible during weaning.

The better efficacy of TLV with PFOB compared to that with PFDEC was probably due to the lower cinematic viscosity and higher CO_2 solubility of PFOB ($1.0 = 10^{-6}\text{m}^2\cdot\text{s}^{-1}$ and 210 mL/100mL at 25°C , respectively) compared to PFDEC ($2.9 = 10^{-6}\text{m}^2\cdot\text{s}^{-1}$ and 140 mL/100mL at

25°C, respectively) (17). Indeed, ventilation with the less viscous PFC (PFOB) required lower mechanical work, thus allowing a higher respiratory rate to be reached with lower ventilatory pressures. Moreover, greater CO₂ solubility enabled a more effective CO₂ removal from the alveoli, hence overall greater ventilation. The observed decrease in MAP and increase in MPAP during TLV with PFDEC could be due to a combination of the high density (at 25°C, 1.93 g cc⁻¹ compared to 1.89 g cc⁻¹ for PFOB) (17) and viscosity of this PFC. Indeed, the high density of PFDEC increases hydrostatic pressure on pulmonary capillaries (38, 39) leading to increased MPAP compared to gas ventilation. Alternatively, the high viscosity of PFDEC could create an auto-PEEP phenomenon (40), due to increased difficulty of the liquid ventilator to remove PFDEC from the lungs during expiration and initiation of the next inspiration before the full V_t is drained from the lung (41, 42). Inolivent-4 is designed in such a way that volumes and pressures are closely regulated (11) and small accumulations of PFC are compensated on a breath-to-breath basis (43, 44). However, high PFDEC viscosity combined with the minute ventilation used and the high pulmonary compliance of the healthy lambs imply a slightly higher PEEP, resulting in higher lung and intra-thoracic volumes (22) which in turn caused the mild pulmonary hypertension and systemic hypotension observed herein.

Ventilatory pressures were lower during PLV following TLV when PFOB was used compared to PFDEC. This could appear at variance with certain previous studies showing that PLV, in lung injury models using a PFC with higher viscosity and lower vapor pressure (PFDEC), is more efficient compared to PLV using PFC with lower viscosity and higher vapor pressure (PFOB) (17, 45). However, TLV probably influences the weaning period and thus one would not expect previous results on PLV alone to be similar to the present results on PLV following TLV. Hence, because of the higher vapor pressure and viscosity of PFDEC potentially leading to a higher PEEP during TLV, the presence of a higher PFDEC volume in the lungs during weaning is plausible. This higher PFDEC volume (and thus higher liquid V_t) could explain the greater ventilatory pressures required during PLV compared to PFOB, as noted in previous studies (45).

Strengths and limitations of our study

This is the first study where detailed results regarding weaning from TLV are presented, including blood gas analysis, hemodynamic profile and histology. In addition, an important aspect pertains to the fact that weaning from TLV to PLV was achieved with our TLV prototype in a pressure control ventilation mode, in an attempt to perform an optimal control of the quantity of PFC remaining in the lungs and therefore prevent possible lung injury, especially during much more aggressive aspiration methods that could be used.

The principal limitation of our study is the low number of lambs (n=10) and the important physiological variations observed between animals causing important SD. Of note, when

experiments were performed, further significant clinical differences were observed: PFOB lambs were easily ventilated during TLV and their blood gases were more stable throughout the experiment. In fact, except for one animal, Vt and PEEP returned to baseline values in 4/5 PFOB lambs compared to only 1/5 PFDEC lambs.

In addition, the altered oxygenation with time, regardless of the type of PFC, may be related to our protocol. Indeed, a 12-hour weaning period may be too short for a smooth weaning from TLV (even when the latter is performed for a period as short as 1 hour). A 24-hour weaning process with more gradual modifications of PEEP might allow better adaptation of pulmonary function and ultimately better oxygenation.

In conclusion, future improvement in our weaning technique must ensue from experiments in lambs with acute lung injury. In fact, in acute lung injury animal models, PLV has been shown to be advantageous compared to gas ventilation, in part because of modifications in ventilation/perfusion distribution which reduce pulmonary shunt effects (46, 47). Hence, lambs with acute lung injury would likely benefit from pulmonary blood flow redistribution during weaning from TLV and thus react differently with regard to oxygenation. Also, decreasing $FiO_2 \leq 0.50$ should be considered before decreasing PEEP levels in order to prevent oxygen toxicity. Finally, a 24-hour weaning period would be closer to the clinical conditions of acute lung injury observed in newborn infants.

Acknowledgments

This research was supported in part by The Canadian Institutes of Health Research and the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada; La Fondation des Étoiles; L'Équipe de Recherche Périnatale sur les Ovins de l'Université de Sherbrooke; Le Fonds québécois de la recherche sur la nature et les technologies. Special thanks to Pulsion Medical System (Munich, Germany) for the loan of PiCCO and VoLEF devices and to Nathalie Carrier, biostatistician of Centre de recherche Clinique Étienne-Le Bel, CHUS Sherbrooke, for her invaluable help in the statistical analysis.

References

1. Gauger PG, Pranikoff T, Schreiner RJ, Moler FW, Hirschl RB: Initial experience with partial liquid ventilation in pediatric patients with the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24:16-22.
2. Chappell SE, Wolfson MR, Shaffer TH: A comparison of surfactant delivery with conventional mechanical ventilation and partial liquid ventilation in meconium aspiration injury. *Resp Med* 2001; 95:612-617.
3. Cox C, Stavis RL, Wolfson MR, Shaffer TH: Long-term tidal liquid ventilation in premature lambs: physiologic, biochemical and histological correlates. *Biol Neonate* 2003; 84:232-242.
4. Wolfson MR, Hirschl RB, Jackson JC, Gauvin F, Foley DS, Lamm WJ, Gaughan J, Shaffer TH: Multicenter comparative study of conventional mechanical gas ventilation to tidal liquid ventilation in oleic acid injured sheep. *ASAIO J* 2008; 54:256-269.
5. Fuhrmam BP, Hernan LJ, Holm BA, Leach CL, Papo MC, Steinhorn DM: Perfluorocarbon associated gas exchange (PAGE): gas ventilation of the perfluorocarbon filled lung. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 1994; 22:1133-1139.
6. Wolfson MR, Greenspan JS, Shaffer TH: Liquid-assisted ventilation: an alternative respiratory modality. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26:42-63.
7. Stavis RL, Wolfson MR, Cox C, Kechner N, Shaffer TH: Physiologic, biochemical, and histologic correlates associated with tidal liquid ventilation. *Pediatr Res* 1998; 43:132-138.
8. Foust R3rd, Tran NN, Cox C, Miller TFJr, Greenspan JS, Wolfson MR, Shaffer TH: Liquid assisted ventilation: an alternative ventilatory strategy for acute meconium aspiration injury. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21:316-322.
9. Hirschl RB, Tooley R, Parent A, Johnson K, Bartlett RH: Evaluation of gas exchange, pulmonary compliance, and lung injury during total and partial liquid ventilation in the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24:1001-1008.
10. Cox CA, Fox WW, Weiss CM, Wolfson MR, Shaffer TH: Liquid ventilation: Gas exchange, perfluorochemical uptake, and biodistribution in an acute lung injury. *Pediatr Crit Care Med* 2002; 3:288-296.
11. Robert R, Micheau P, Avoine O, Beaudry B, Beaulieu A, Walti H: A regulator for pressure controlled total liquid ventilation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2010; 57:2267-2276.

12. Avoine O, Bossé D, Beaulieu A, Robert R, Albadine R, Praud JP, Micheau P, Walti H: Efficacy and tolerance of total liquid ventilation in a severe meconium aspiration syndrome ovine experimental model. *Crit Care Med* 2011; 35:1097-1110.
13. Shaffer TH, Douglas PR, Lowe CA, Bhutani VK: The effects of liquid ventilation on cardiopulmonary function in preterm lambs. *Pediatr Res* 1983; 17:303-306.
14. Shaffer TH, Rubenstein D, Moskowitz D, Delivoria-Papadopoulos M: Gaseous exchange and acid-base balance in premature lambs during liquid ventilation since birth. *Pediatr Res* 1976; 10:227-231.
15. Hirschl RB, Tooley R, Parent A, Johnson K, Bartlett RH: Evaluation of gas exchange, pulmonary compliance, and lung injury during total and partial liquid ventilation in the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24:1001-1008.
16. Cox CA, Wolfson MR, Shaffer TH: Liquid ventilation: a comprehensive overview. *Neonatal Netw* 1996; 15:31-43.
17. Jeng MJ, Yang SS, Hwang B, Wolfson MR, Shaffer TH: Effects of perfluorochemical evaporative properties on oxygenation during partial liquid ventilation. *Pediatr Int* 2006; 48:608-615.
18. Jeng MJ, Trevisanuto D, Weis CM, Fox WW, Cullen AB, Wolfson MR, Shaffer TH: Role of ventilation strategy on perfluorochemical evaporation from the lungs. *J Appl Physiol* 2001; 90:1365-1372.
19. Salman NH, Fuhrman BP, Steinhorn DM, Papo MC, Hernan LJ, Leach CL, Fischer JE: Prolonged studies of perfluorocarbon associated gas exchange and of the resumption of conventional mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1995; 23:919-924.
20. Kirmse M, Fujino Y, Hess D, Kacmarek RM: Positive end-expiratory pressure improves gas exchange and pulmonary mechanics during partial liquid ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1550-1556.
21. Loer SA, Schwarte LA, Pakulla MA, Picker O, Scheeren TW: Partial liquid ventilation: effects of positive end-expiratory pressure on perfluorocarbon evaporation from the lungs of anesthetized dogs. *Intensive Care Med* 2003; 29:467-470.
22. Micheau P, Robert R, Beaudry B, Beaulieu A, Nadeau M, Avoine O, Rochon ME, Praud JP and Walti H (2011) : A Liquid Ventilator Prototype for Total Liquid Ventilation Preclinical Studies, *Progress in Molecular and Environmental Bioengineering - From Analysis and Modeling to Technology Applications*, Angelo Carpi (Ed.), ISBN: 978-953-307-268-5, InTech.

23. Mitchell HH: Check formulas for surface area of sheep. *In: A Year's Progress in Solving Farm Problems in Illinois. Annu Rep Illinois Agric Exp Stn Champaign, Illinois, 1995; 155-158.*
24. Trachsel D, McCrindle BW, Nakagawa S, Bohn D: Oxygenation index predicts outcome in children with acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:206-211.
25. Notter RH, Egan EA, Kwong MS, Holm BA, Shapiro DL: Lung surfactant replacement in premature lambs with extracted lipids from bovine lung lavage: effects of dose, dispersion technique, and gestational age. *Pediatr Res* 1985; 19:569-577.
26. Hummler HD, Thome U, Schulze A, Schnabel R, Pohlandt F, Franz AR: Spontaneous breathing during partial liquid ventilation in animals with meconium aspiration. *Pediatr. Res* 2001; 49:572-580.
27. Jeng MJ, Soong WJ, Lee YS, Chang HL, Shen CM, Wang CH, Yang SS, Hwang B: Effects of therapeutic bronchoalveolar lavage and partial liquid ventilation on meconium-aspirated newborn piglets. *Crit Care Med* 2006; 34:1099-1105.
28. Mates EA, Tarczy-Hornoch P, Hildebrandt J, Jackson JC, Hlastala MP: Negative slope of exhaled CO₂ profile: implications for ventilation heterogeneity during partial liquid ventilation. *Adv Exp Med Biol* 1996; 388:585-597.
29. Mates EA, Anderson JC, Hildebrandt J, Hlastala MP : Modeling diffusion limitation of gas exchange in lungs containing perfluorocarbon. *J Appl Physiol* 1999; 86:273-284.
30. Hernan LJ, Fuhrman BP, Kaiser RE, Penfil S, Foley C, Papo MC, Leach CL: Perfluorocarbon-associated gas exchange in normal and acid-injured large sheep. *Crit Care Med* 1996; 24:475-481.
31. Burkhardt W, Proquitté H, Krause S, Wauer RR, Rüdiger M: Changes in FiO₂ affect PaO₂ with minor alterations in cerebral concentration of oxygenated hemoglobin during liquid ventilation in healthy piglets. *Intensive Care Med* 2004; 30:315-320.
32. Costantino ML, Fiore GB : Liquid ventilation: a mathematical model of gas diffusion in the premature lung. *Med Eng Phys* 1997; 19:157-163.
33. Mates EA, Hildebrandt J, Jackson JC, Tarczy-Hornoch P, Hlastala MP: Shunt and ventilation-perfusion distribution during partial liquid ventilation in healthy piglets. *J Appl Physiol* 1997; 82:933-942.

34. Harris RS, Willey-Courand DB, Head CA, Galletti GG, Call DM, Venegas JG: Regional VA, Q, and VA/Q during PLV: effects of nitroprusside and inhaled nitric oxide. *J Appl Physiol* 2001; 92:297-312.
35. Scholz AW, Eberle B, Heussel CP, David M, Schmittner MD, Quintel M, Schreiber LM, Weiler N: Ventilation-perfusion ratio in perflubron during partial liquid ventilation. *Anesth Analg* 2010; 110:1661-1668.
36. Tarczy-Hornoch P, Hildebrandt J, Jackson JC: Gravitational effects on volume distribution in a model of partial and total liquid ventilation. *Respir Physiol* 2000; 120:125-138.
37. Wolf GK, Grychtol B, Boyd TK, Zurakowski D, Arnold JH: Regional overdistension identified with electrical impedance tomography in the perflubron-treated lung. *Physiol Meas* 2010; 31:S85-S95.
38. Kacmarek RM, Wiedemann HP, Lavin PT, Wedel MK, Tutuncu AS, Slutsky AS: Partial liquid ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:882-889.
39. Roemer WM, Gentzsch S, Andel H: Pressure increase due to hydrostatic pressure of perfluorocarbon. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1046-1047.
40. Matsuda K, Sawada S, Bartlett RH, Hirschl RB: Effect of ventilatory variables on gas exchange and hemodynamics during total liquid ventilation in a rat model. *Crit Care Med* 2003; 31:2034-2040.
41. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (Eds): Clinical anesthesia. Fifth edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
42. Parrillo JE, Dellinger RP: Critical care medicine: principles of diagnosis and management in the adult. Second Edition. St-Louis, Mosby, 2001.
43. Raymond R, Micheau P, and Walti H: Optimal expiratory volume profile in tidal liquid ventilation under steady state conditions, based on a symmetrical lung model, *ASAIO Journal* 2009; 55:63-72.
44. Robert R, Micheau P, Walti H: A Supervisor for Volume-Controlled Tidal Liquid Ventilator Using Independent Piston Pumps, *Biomedical Signal Processing and Control* 2007; 2:267-274.
45. Shashikant BN, Miller TL, Jeng MJ, Davis J, Shaffer TH, Wolfson MR : Differential impact of perfluorochemical physical properties on the physiologic, histologic, and inflammatory profile in acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33:1096-1103.

46. Lim CM, Domino KB, Glenny R, Hlastala MP: Effect of increasing perfluorocarbon dose on Va/Q distribution during partial liquid ventilation in acute lung injury. *Anesthesiology* 2001; 94:637-642.
47. Gauger PG, Overbeck MC, Koeppel RA, Shulkin BL, Hrycko JN, Weber ED, Hirschl RB: Distribution of pulmonary blood flow and total lung water during partial liquid ventilation in acute lung injury. *Surgery* 1997; 122:313-323.

5.0 DISCUSSION ET CONCLUSIONS

5.1 Étude préliminaire

L'étude préliminaire de la procédure de sevrage de la VLT a d'abord permis de tester la procédure de passage de la VLT à la VLP en fin d'expiration et ce à l'aide d'un mode contrôlé en pression implanté sur le prototype INOLIVENT-4. Pour les six animaux chez qui la procédure a été testée, la PEEP mesurée à la fin de la procédure était d'environ 0 cm H₂O, ce qui signifie que le volume de liquide excédentaire par rapport à la CRF avait été retiré. Aussi, les résultats de cette étude ont démontré qu'un niveau de PEEP élevé était nécessaire dès le passage de la VLT à la VLP pour permettre le maintien d'une oxygénation adéquate des sujets. Cette conclusion a grandement guidé l'élaboration du protocole de recherche pour l'étude de la procédure de sevrage de la VLT chez l'agneau sain et chez l'agneau SAM. En effet, c'est suite à cette étude que les paramètres de ventilation (V_t, PEEP, FiO₂) pour les 12h de sevrage ont pu être déterminés. Également, il avait été d'abord décidé que la variable dépendante de l'étude serait le niveau de PEEP au début de la procédure de sevrage de la VLT étant donné le manque évident de données à ce sujet dans la littérature et les difficultés d'approvisionnement en PFOB. Les résultats de l'étude préliminaire ont démontré qu'il n'était pas pertinent de faire cette étude puisque la conclusion était déjà claire : une PEEP de 10 cm H₂O est requise dès le passage en VLP pour maintenir une bonne oxygénation. Par contre, une étude comparant la procédure de sevrage de la VLT lorsque deux types de PFC sont utilisés pendant celle-ci s'avérait être beaucoup plus pertinente étant donné les

caractéristiques physico-chimiques différentes entre le PFDEC et le PFOB et les possibles impacts qu'elles peuvent avoir autant pendant la VLT que pendant sa phase de sevrage.

5.2 Découvertes importantes

Cette étude a démontré que : 1) la VLT est plus efficace lorsque le PFOB est utilisé par rapport au PFDEC puisque ce dernier entraîne une diminution de la qualité des gaz artériels ainsi qu'une diminution significative de la pression artérielle systémique (APm) et une augmentation significative de la pression artérielle pulmonaire (PAPm), 2) lors de la phase de sevrage, des pressions de ventilation (Ppeak, Pmoy) plus faibles sont requises lorsque la VLT a été effectuée avec du PFOB, 3) le sevrage de la VLT peut être réalisé en maintenant une ventilation alvéolaire adéquate, mais une diminution significative de l'oxygénation a été observée au cours des 12h de sevrage peu importe le type de PFC employé lors de la VLT.

La VLT est plus efficace lorsqu'elle est réalisée avec du PFOB par rapport au PFDEC, probablement en raison de leurs caractéristiques physico-chimiques respectives (voir tableau 1, section 1.3.2). En effet, le PFOB est moins visqueux (1.0 c-s à 25°C) et permet de dissoudre plus de CO₂ (210 mL/100mL à 25°C) comparativement au PFDEC (2.9 c-s et 140 mL/100mL à 25°C, respectivement). Cette différence au niveau de la viscosité cinématique permet au ventilateur liquidien d'atteindre une fréquence respiratoire plus élevée, donc une plus grande ventilation minute, lorsque la VLT est effectuée avec du PFOB (6,4 ± 0,1 /min) comparativement au PFDEC (6,1 ± 0,2 /min). De plus, puisqu'un plus faible travail mécanique est requis pour mobiliser un liquide

moins visqueux, la ventilation liquidienne avec le PFOB nécessite des pressions de ventilation relativement plus faibles (P_{peak} de $19,7 \pm 8,7$ cm H₂O comparativement à $27,6 \pm 8,4$ cm H₂O, sans différence statistiquement significative). Également, la solubilité plus importante du CO₂ dans le PFOB permet une meilleure évacuation de ce dernier et donc une ventilation plus efficace. La diminution de l'APm et l'augmentation de la PAPm lors de la VLT effectuée avec le PFDEC peuvent également être expliquées par les propriétés physico-chimiques de ce liquide. En effet, le PFDEC est légèrement plus dense ($1,93$ g cc⁻¹ à 25°C) que le PFOB ($1,89$ g cc⁻¹ à 25°C). La densité élevée du PFDEC pourrait en partie être responsable de ce phénomène hémodynamique en causant une élévation de la pression hydrostatique sur les capillaires sanguins pulmonaires et donc entraînant une légère hypertension pulmonaire. Également, la présence d'un liquide dense dans les poumons crée une augmentation de la pression intra thoracique qui peut causer une légère diminution du retour veineux au cœur et donc une légère hypotension systémique, même sans diminution significative du débit cardiaque. Par contre, la viscosité cinématique importante du PFDEC a un effet additif important aussi au niveau des effets hémodynamiques de la ventilation avec ce liquide. En effet, puisque le liquide est plus difficile à retirer des poumons du sujet, il peut se créer un phénomène d'auto-PEEP comparable au phénomène qui se produit en ventilation gazeuse lorsqu'un patient a une obstruction des voies aériennes, allongeant ainsi la période expiratoire (Parrillo & Dellinger, 2001), (Matsuda, 2003). Ainsi, même si les boucles de rétrocontrôles de volumes et de pressions d'INOLIVENT-4 sont précises et efficaces, celles-ci sont probablement dépassées lorsque le PFDEC est utilisé lors d'une ventilation avec une fréquence et un volume courant importants ainsi qu'une faible PEEP et ce chez des sujets

sains ayant une bonne compliance pulmonaire. Ainsi, les derniers millilitres de PFDEC devant être expirés ne peuvent être retirés avant le début de l'inspiration suivante, créant une légère augmentation du volume pulmonaire cycle après cycle malgré les tentatives de correction par INOLIVENT-4. Après plusieurs cycles respiratoires, une quantité significative de PFC peut ainsi s'accumuler dans le poumon, entraînant une augmentation de la pression intra thoracique et donc une hypertension pulmonaire et une légère hypotension systémique.

Pendant la phase de sevrage, les pressions de ventilation du groupe PFOB sont plus faibles que celles du groupe PFDEC, ce qui pourrait signifier que les sujets précédemment ventilés avec du PFOB ont une plus grande compliance pulmonaire que ceux ventilés avec du PFDEC. Ce résultat peut sembler contradictoire puisque la tension de surface du PFOB est légèrement plus importante (18 d cm^{-1} à 25°C) que celle du PFDEC (15 d cm^{-1} à 25°C), ce qui aurait l'effet contraire à celui observé. Également, des études ont déjà démontré que la VLP était plus efficace lorsqu'un liquide avec une plus haute viscosité et une plus faible pression de vapeur (comme le PFDEC) était utilisé comparativement à un liquide avec une plus faible viscosité et une plus haute pression de vapeur (comme le PFOB) chez l'agneau à poumons malades (Jeng, 2006). Par contre, dans la présente étude, il est important de prendre en considération le fait que les sujets soient sains ainsi que le déroulement de la VLT précédant la VLP. En effet, tout au long de celle-ci, les pressions de ventilation (P_{peak} et P_{moy}) étaient déjà plus faibles dans le groupe PFOB par rapport au groupe PFDEC, probablement en raison de la différence de viscosité entre les deux liquides. Aussi, la pression de vapeur plus importante du PFDEC augmente sa vitesse évaporation comparativement au PFOB lors du sevrage de la VLT.

De plus, comme proposé précédemment, un phénomène d'auto-PEEP observable dans le groupe PFDEC pourrait entraîner la présence d'une quantité résiduelle de liquide plus importante dans les poumons des sujets ventilés avec ce PFC. Ainsi, des pressions de ventilation plus élevées sont nécessaires pour insuffler le volume courant demandé étant donné ces trois facteurs. L'utilisation d'un mode en pression contrôlé pourrait donc donner des résultats différents étant donné l'absence d'objectif en volume. Également, il est important de noter que pour le groupe PFOB, le V_t employé pour maintenir une $PaCO_2$ adéquate était généralement un peu plus faible que pour le groupe PFDEC (11 ± 1 mL/kg et 12 ± 1 mL/kg pour le groupe PFOB par rapport à 13 ± 1 mL/kg et 14 mL/kg pour le groupe PFDEC), ce qui expliquerait en partie la différence au niveau des pressions de ventilation puisque ces pressions sont directement reliées au volume qui doit être administré. Ainsi, ce serait plutôt le déroulement de la VLT, la quantité de PFC résiduelle dans les poumons ainsi que le V_t lors de la VLP, plutôt qu'une différence au niveau de la compliance pulmonaire, qui expliquerait que le groupe PFOB nécessite des pressions de ventilation plus faibles lors du sevrage.

Finalement, une diminution graduelle et significative de l'oxygénation des sujets a été observée tout au long de la période de sevrage, dans les deux groupes. Cette baisse de l'oxygénation est représentée par la diminution du rapport PaO_2/FiO_2 et de la PaO_2 , ainsi que par l'augmentation de l'index d'oxygénation. Par contre, pendant les 12h de sevrage, une ventilation alvéolaire tout à fait adéquate a été maintenue comme nous le démontrent la $PaCO_2$ et le VEI. Par ailleurs, l'analyse histologique des tissus pulmonaires a démontré la présence d'un œdème et d'une inflammation alvéolaires et interstitielles légères et l'absence d'atélectasie. Ces observations sont probablement le résultat d'une addition de

facteurs dont la toxicité pulmonaire par l'oxygène, la ventilation mécanique en elle-même ainsi qu'une anomalie du rapport ventilation/perfusion créée lors de la VLP, le tout chez nos sujets sains. En effet, il est connu que l'oxygénothérapie à forte dose cause un œdème et une inflammation pulmonaires dès les premières heures suivant le début du traitement, avec, par la suite, une destruction cellulaire de l'endothélium pulmonaire avec déposition de fibrine et exsudation massive après quelques jours de traitement (Hernan et al., 1996), (Burkhardt et al., 2004). Également, il a été démontré que la ventilation mécanique conventionnelle telle qu'utilisée quotidiennement en clinique entraîne une légère inflammation pulmonaire et systémique lorsqu'elle est utilisée chez des sujets sains (Costantino et al., 1997), (Mates et al., 1997). Ainsi, la technique de ventilation mécanique, qu'elle soit gazeuse ou liquidienne, explique probablement la présence d'œdème et d'inflammation pulmonaires et donc une limitation de la diffusion, mais sans toutefois être entièrement responsable de la baisse importante de l'oxygénation des sujets lors du sevrage. Également, l'absence d'atélectasie nous permet d'affirmer que la ventilation liquidienne n'entraîne pas de déplétion du surfactant pulmonaire. Par contre, il nous est impossible de déterminer si elle en induit (Steinhorn et al., 1996), (Rudiger et al., 2003) ou non (Ruefer, 1970), (Mercurio, Fiascone, Lima, & Jacobs, 1989), (Rudiger et al., 2007) la production et/ou la sécrétion. Donc, notre principale hypothèse pour expliquer la baisse d'oxygénation lors de la procédure de sevrage de la VLT est que la ventilation liquidienne partielle cause une anomalie du rapport ventilation-perfusion (V/Q) en entraînant une redistribution du flot sanguin pulmonaire et une hétérogénéité de la ventilation. En effet, il a déjà été démontré que lorsqu'utilisée comme traitement chez des sujets souffrant de détresse respiratoire de diverses causes, la VLP réduit les

anomalies V/Q de type shunt, entraînant une amélioration des échanges gazeux (Parillo et al., 2001), (Matsuda et al., 2003), (Barash et al., 2006). Le PFC effectuant une pression mécanique sur les capillaires pulmonaires des zones dépendantes grandement inflammées et parfois précédemment atelectasiées, le flot sanguin est donc redistribué vers les zones indépendantes qui sont mieux ventilées et plus saines. Également, en ouvrant les zones dépendantes atelectasiées et en en réduisant l'inflammation, la VLP améliore la ventilation dans ces régions. Bref, globalement, le rapport V/Q s'améliore pour l'ensemble des régions du poumon. Par contre, lorsqu'étudiée chez des sujets aux poumons sains, la VLP entraîne un débalancement du rapport V/Q dans les zones dépendantes où celui-ci est diminué ($V/Q < 1$), puis une tendance à la normalisation dans les zones indépendantes (Shashikant et al., 2005), (Robert et al., 2007 et 2009). Ce débalancement du rapport V/Q, qui se manifeste cliniquement par une hypoxémie, est créé par la redistribution du flot sanguin pulmonaire des zones dépendantes vers les zones indépendantes en association avec une hétérogénéité de la ventilation causée par la présence du PFC dans un poumon qui, préalablement, était ventilé de façon plus optimale. En effet, bien que la ventilation liquidienne comporte de nombreux avantages pour le traitement de certaines pathologies pulmonaires, elle ne permet pas la diffusion optimale des gaz de l'alvéole vers le système sanguin et vice versa. Ce phénomène, appelé effet Kylstra, est attribuable à la viscosité et à la densité importantes des PFC qui limitent la diffusion de l'oxygène de l'alvéole vers le capillaire pulmonaire (Lim et al., 2001), (Shashikant et al., 2005). Ainsi, en VLP, la ventilation est diminuée de manière importante dans les zones dépendantes du poumon et l'homogénéité présente en VMC et en VLT est perdue. La redistribution du flot sanguin pulmonaire étant plus homogène et

moins importante, une anomalie de type shunt est ainsi créée dans les zones dépendantes et tend à se corriger dans les zones indépendantes.

Bref, pour améliorer notre procédure de sevrage de la VLT, nous allons d'abord effectuer une étude de celle-ci chez des sujets atteints d'une pathologie pulmonaire, soit le SAM. En effet, cette population d'intérêt pour le traitement par la VLT diffère grandement de la population saine précédemment étudiée et réagira bien différemment à la VLP qui est la principale étape jusqu'ici peu étudiée par notre équipe. Ensuite, certaines modifications devront être apportées pour optimiser la procédure de sevrage utilisée chez les sujets malades. Également, il faudra penser à diminuer plus rapidement la FiO_2 , par exemple envisager une diminution à 50% avant de diminuer la PEEP, pour réduire les risques de toxicité pulmonaire de l'oxygène. Ce n'est qu'à partir d'une étude chez des sujets atteints d'une pathologie pulmonaire que nous pourrions conclure sur les différences d'efficacité du PFDEC et du PFOB lors de la phase de sevrage de la VLT.

5.3 Limites de l'étude

La principale limite de cette étude est le faible nombre de sujets étudiés ($n=10$). Étant donné ce petit échantillon, les résultats obtenus n'ont pu être traités comme une distribution normale. De plus, les grands écarts-types observés en raison de variations physiologiques entre les animaux ont fait en sorte que plusieurs tendances ressortent lors de l'analyse statistique des résultats, mais qu'il est difficile de tirer des conclusions claires étant donné le manque de différences statistiquement significatives. Par contre, lors des expérimentations, des différences cliniquement significatives étaient observées

entre les groupes. En effet, le V_t et la PEEP de quatre des cinq sujets préalablement ventilés avec du PFOB ont été descendus aux niveaux physiologiques, avec une FiO_2 finale pour les cinq agneaux de $72 \pm 34\%$. Dans le groupe PFDEC, le V_t et la PEEP ont pu être descendus aux niveaux physiologiques pour seulement un sujet, avec une FiO_2 finale pour les cinq agneaux de $83 \pm 22\%$. Ainsi, un plus grand nombre de sujets aurait probablement fait ressortir plus de différences entre les groupes, mais des limitations techniques (temps, budget, etc.) ont fait en sorte que seulement dix animaux ont pu être étudiés. Par ailleurs, les résultats obtenus dans le contexte de cette étude répondent tout de même à plusieurs des questions que nous nous posions par rapport au sevrage de la VLT et permettront de mieux orienter notre protocole de sevrage sur des agneaux malades.

De plus, au niveau de la méthode, il a été décidé que la FiO_2 et la PEEP seraient modifiées simultanément et indépendamment principalement pour des raisons de logistique ainsi que pour permettre un recueil de données relativement uniformes afin de faciliter l'analyse de celles-ci. Cette approche ne reflète pas avec fidélité ce qui se fait en clinique, soit la diminution de la FiO_2 d'abord suivie de celle de la PEEP. En effet, la baisse graduelle de l'oxygénation au cours de la période de sevrage n'avait pas été prévue lors de l'élaboration du protocole et donc l'hypothèse était que la FiO_2 pourrait être diminuée plus rapidement, voire avant la diminution de la PEEP comme en clinique. Un protocole reflétant davantage les pratiques courantes en clinique pourrait donc être priorisé pour les prochaines études par rapport à une méthodologie stricte faisant varier indépendamment la PEEP dans le temps et la FiO_2 en fonction de la PaO_2 .

5.4 Conclusions

En conclusion, il a été démontré qu'il est possible de maintenir une ventilation alvéolaire adéquate pendant la phase de sevrage de la VLT peu importe si cette VLT a été effectuée avec du PFDEC ou du PFOB. Par contre, des ajustements restent à faire en regard de l'oxygénation se dégradant considérablement tout au long de cette phase délicate et ce dans les deux groupes étudiés. Les principales hypothèses expliquant ce phénomène seraient une diffusion limitée par l'utilisation du PFC ainsi que par les phénomènes inflammatoires légers objectivés additionnée d'une anomalie du rapport ventilation/perfusion lors de la phase de sevrage, un phénomène indésirable chez le sujet sain, mais probablement favorable chez le sujet malade. Également, la seule différence significative entre les deux groupes lors de la phase de sevrage était au niveau des pressions de ventilation (P_{peak} et P_{moy}) qui étaient plus faibles dans le groupe PFOB par rapport au groupe PFDEC. Il est donc difficile de conclure que l'emploi d'un type de PFC est avantageux par rapport à l'autre en ce qui concerne le sevrage de la VLT. Par contre, du point de vu statistique, la diminution de la PaO_2 et du rapport PaO_2/FiO_2 dans le groupe PFDEC était significative contrairement au groupe PFOB chez qui cette diminution n'a pas atteint pas un seuil de significativité, ce qui pourrait favoriser légèrement l'emploi du PFOB.

Finalement, en ce qui attrait à la phase de VLT, le PFOB s'est montré plus efficace que le PFDEC en regard des échanges gazeux, principalement au niveau de la ventilation alvéolaire. Également, aucun effet hémodynamique n'a été observé chez les sujets ventilés avec le PFOB contrairement à ceux ventilés avec le PFDEC chez qui une diminution significative de l'APm et une augmentation significative de la PAPm ont été

observées. Ainsi, les caractéristiques physico-chimiques du PFOB rendent l'utilisation de celui-ci plus efficace lors de la VLT par rapport au PFDEC.

5.5 Perspectives

La prochaine étape dans l'élaboration d'un protocole de sevrage de la VLT plus optimal serait d'étudier cette procédure chez des agneaux atteints d'un SAM sévère. En effet, comme la VLT est étudié en tant que traitement chez des sujets atteints de pathologie pulmonaire importante, l'optimisation de la procédure de sevrage doit se faire en fonction de cette population. La période de VLT sera dorénavant effectuée avec du PFOB étant donné ses avantages principalement lors de la VLT elle-même. Finalement, cette étude maintient la porte ouverte pour une étude clinique de la VLT d'ici quelques années ...

6.0 ANNEXES

Annexe 1. Table 2 Ventilatory variables during weaning from TLV

Table 2. Ventilatory variables during weaning from TLV

Parameters	Groups	Phases of the experiment													
		TLV 01:00	Weaning 01:00	02:00	03:00	04:00	05:00	06:00	07:00	08:00	09:00	10:00	11:00	12:00	
RR	PFDEC	6.1 ± 0.2	5.7 ± 0	5.7 ± 0	5.7 ± 0	5.8 ± 0	5.7 ± 0	5.7 ± 1	5.7 ± 1	5.7 ± 1	5.7 ± 0	5.7 ± 1	5.7 ± 0	5.8 ± 0	
(resp/min)	FFOB	6.4* ± 0.1	5.7 ± 1	5.7 ± 0	5.7 ± 1	5.7* ± 1	5.7* ± 1	5.7 ± 1	5.7 ± 0	5.7 ± 0	5.7 ± 1	5.7 ± 0	5.7 ± 1	5.7 ± 1	
Vt	PFDEC	24 ± 1	13 ± 0	13 ± 1	13 ± 1	13 ± 1	13 ± 1	13 ± 1	13 ± 1	13 ± 1	14 ± 1	14 ± 1	13 ± 1	14 ± 1	
(mL/kg)	FFOB	25 ± 1	13 ± 1	12 ± 1	12 ± 1	12 ± 1	12 ± 1	12 ± 1	12 ± 1	12 ± 1	12* ± 1	12* ± 1	11* ± 1	11* ± 1	
Ppeak	PFDEC	28.5 ± 8.4	27.6 ± 2	28.1 ± 4.1	27.6 ± 3.4	27.6 ± 3.8	28.3 ± 3.8	27.7 ± 5.5	25.8 ± 2.3	26.3 ± 2.4	25.9 ± 2.9	26.6 ± 2.1	26.6 ± 2	27.6 ± 2.4	
(cmH ₂ O)	FFOB	21.5 ± 11.5	21.9* ± 2.1	20.5* ± 1.7	21.4* ± 3.3	22.1 ± 3.3	22.2* ± 3.1	21.2* ± 3.5	21.8 ± 3.5	22.7* ± 2.2	23 ± 2.7	22.4 ± 2.9	20.4* ± 0.9	20.3* ± 0.8	
Pinsp	PFDEC	21.1 ± 8.9	16.1 ± 6	16.1 ± 6	16.1 ± 6	16.1 ± 6	16.1 ± 6	16.1 ± 6	16.1 ± 6	16.1 ± 6	16.1 ± 6	16.1 ± 6	16.1 ± 6	16.1 ± 6	
(cmH ₂ O)	FFOB	14.2 ± 12.3	12.9 ± 2.4	12.9 ± 2.4	12.9 ± 2.4	12.9 ± 2.4	12.9 ± 2.4	12.9 ± 2.4	12.9 ± 2.4	12.9 ± 2.4	12.9 ± 2.4	12.9 ± 2.4	12.4 ± 2	12.4 ± 2	
Pexp	PFDEC	-13.9 ± 6.5	5.6 ± 2.4	5.6 ± 2.4	5.6 ± 2.4	5.6 ± 2.4	5.6 ± 2.4	5.6 ± 2.4	5.6 ± 2.4	5.6 ± 2.4	5.6 ± 2.4	5.6 ± 2.4	5.6 ± 2.4	5.6 ± 2.4	
(cmH ₂ O)	FFOB	-11.8 ± 1.5	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.5	4.5 ± 0.1	4.5 ± 0.1	
PEEP	PFDEC	4.3 ± 1.3	9.7 ± 0.4	9.5 ± 0.7	8.8 ± 0.6	7.6 ± 0.6	6.9 ± 1.3	6.4 ± 0.8	5.7 ± 0.4	5.6 ± 0.6	4.5 ± 1	5.4 ± 0.9	4.5 ± 1.5	4.8 ± 0.4	
(cmH ₂ O)	FFOB	3.3 ± 1.9	9.7 ± 0.4	10.1 ± 0.9	9.4 ± 1	7.8 ± 0.5	7.8 ± 1.1	6.3 ± 1	5.7 ± 0.7	5.4 ± 0.5	5.5 ± 1.4	5.3 ± 2.3	3.8 ± 0.8	4 ± 0.2	
Pmean	PFDEC	-0.4 ± 3.5	14.6 ± 1	14.9 ± 1.2	14.1 ± 0.8	13.4 ± 1.2	13.3 ± 1.7	12.4 ± 0.7	11.7 ± 1	11.5 ± 1	11.1 ± 1	11.2 ± 0.5	11.3 ± 0.6	11.3 ± 0.5	
(cmH ₂ O)	FFOB	-1.7 ± 3.1	13.3* ± 0.6	12.7* ± 0.8	12.1* ± 1.2	11.6 ± 1.2	11.3 ± 1.5	10.7 ± 1.7	10.7 ± 1.7	10.3 ± 1.3	10.1 ± 1.2	10.2 ± 2.2	8.7* ± 0.4	8.9* ± 0.5	
FiO ₂	PFDEC	100 ± 0	80 ± 0	75 ± 9	73 ± 11	68 ± 12	68 ± 13	69 ± 13	70 ± 15	70 ± 15	72 ± 16	74 ± 15	79 ± 19	83 ± 22	
(%)	FFOB	100 ± 0	94 ± 0	82 ± 13	76 ± 17	74 ± 16	69 ± 15	70 ± 14	72 ± 13	71 ± 15	73 ± 16	74 ± 16	67 ± 14	72 ± 34	

Table 2. TLV, total liquid ventilation; RR, respiratory rate; Ppeak, peak airway pressure; P_{insp}, inspiratory pressure; P_{exp}, expiratory pressure; P_{mean}, mean airway pressure. Results are shown every 60 minutes instead of 30 minutes for edition needs. Complete results are available on demand. All data are presented as mean ± SD. * p ≤ 0.05, FFOB compared to PFDEC.

7.0 REMERCIEMENTS

Je tiens d'abord à remercier le Dr Hervé Walti, mon directeur, qui m'a permis de réaliser cette maîtrise au sein de l'équipe INOLIVENT codirigée par le Pr Philippe Micheau de la Faculté de Génie Mécanique. Merci de croire en ce beau projet, de votre investissement professionnel et personnel et surtout, merci de nous transmettre cette flamme en nous fournissant les outils nécessaires pour la réussite de nos projets, tout en nous faisant entièrement confiance et en nous permettant ainsi d'acquérir une grande autonomie. Un gros merci à Olivier Avoine qui m'a donné un énorme coup de main dès mon arrivée et tout au long des expérimentations. Merci à Raymond Robert qui participe depuis de nombreuses années à la conception et à l'amélioration du ventilateur et qui a toujours été disponible pour m'éclairer sur certains points plus obscurs. Je voudrais également remercier mes collègues étudiants en génie mécanique, Alexandre Beaulieu, Mathieu Nadeau et François Nadeau, pour votre travail sur le projet et surtout pour votre patience et votre disponibilité lors des expérimentations. Merci au Dr Roula Albadine pour les analyses histologiques et merci au Dr Praud et à Nathalie Samson pour leur grande collaboration avec notre équipe, leurs judicieux conseils et leur précieuse aide. Et plus spécialement, merci Dr Praud pour votre participation aux finalités de la rédaction. Finalement, un merci tout spécial au Dr Philippe Juvet ainsi qu'au Pr Éric Rousseau d'avoir accepté d'évaluer ce mémoire et d'avoir pris le temps de me communiquer leurs très pertinents conseils et commentaires.

Sur une note plus personnelle, je me permets de remercier Dominick Bossé sans qui je n'aurais jamais participé à ce beau projet. Merci également à mes parents, Joanne et François, qui m'ont toujours encouragée et supportée dans mon parcours scolaire. Finalement, merci à tous ceux qui m'ont supportée et surtout endurée lors des moments plus difficiles. Je sais que vous vous reconnaissez...

8.0 RÉFÉRENCES

- Al-Rahmani, A., Awad, K., Miller, T. F., Wolfson, M. R., & Shaffer, T. H. (2000). Effects of partial liquid ventilation with perfluorodecalin in the juvenile rabbit lung after saline injury. *Critical Care Medicine*, 28(5), 1459-1464.
- Arjan B. Te Pas, Peter G. Davis, Stuart B. Hooper, Colin J. Morley. (2008). From liquid to air: Breathing after birth. *J Pediatr*, 157, 607-611.
- Avoine O, Bossé D, Beaulieu A, Robert R, Albadine R, Praud JP, Micheau P, Walti H: Efficacy and tolerance of total liquid ventilation in a severe meconium aspiration syndrome ovine experimental model. *Crit Care Med* 2011; 35:1097-1110.
- Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (2006). Clinical anesthesia. Fifth edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
- Boileau, R. (2008). Syllabus de physiologie résumé. Faculté de médecine et des sciences de la santé.
- Bossé, D., Beaulieu, A., Avoine, O., Micheau, P., Praud, J. P., & Walti, H. (2010). Neonatal total liquid ventilation: Is low frequency forced oscillations technique suitable for respiratory assesement. *Journal of Applied Physiology*, 109(2), 501-510.
- Brown, J. K., Haft, J. W., Bartlett, R. H., & Hirschl, R. B. (2006). Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: Extracorporeal life support and liquid ventilation

for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 27(4), 416-425.

Burkhardt, W., Koehne, P., Wissel, H., Graf, S., Proquitte, H., Wauer, R. R., et al. (2008).

Intratracheal perfluorocarbons diminish LPS-induced increase in systemic TNF-alpha. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 294(6), L1043-8.

Burkhardt, W., Proquitté, H., Krause, S., Wauer, R. R., Rüdiger, M. (2004). Changes in FiO2 affect PaO2 with minor alterations in cerebral concentration of oxygenated hemoglobin during liquid ventilation in healthy piglets. *Intensive Care Med*, 30(2), 315-320.

Burns, K. E., Lellouche, F., & Lessard, M. R. (2008). Automating the weaning process with advanced closed-loop systems. *Intensive Care Medicine*, 34(10), 1757-1765.

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

Clark, L. C., Jr, & Gollan, F. (1966). Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science (NY)*, 152(730), 1755-1756.

Costantino, M. L., Fiore, G. B. (1997). Liquid ventilation: a mathematical model of gas diffusion in the premature lung. *Med Eng Phys*, 19(2), 157-163.

Cox, C., Stavis, R. L., Wolfson, M. R., & Shaffer, T. H. (2003). Long-term tidal liquid ventilation in premature lambs: Physiologic, biochemical and histological correlates. *Biology of the Neonate*, 84(3), 232-242.

Cox, C. A., Fox, W. W., Weiss, C. M., Wolfson, M. R., & Shaffer, T. H. (2002). Liquid ventilation: Gas exchange, perfluorochemical uptake, and biodistribution in an acute lung injury. *Pediatric Critical Care Medicine*, 3(3), 288-296.

Crocker, C. (2009). Weaning from ventilation--current state of the science and art. *Nursing in Critical Care*, 14(4), 185-190.

Crocker, C., & Scholes, J. (2009). The importance of knowing the patient in weaning from mechanical ventilation. *Nursing in Critical Care*, 14(6), 289-296.

Curtis, S. E., Peek, J. T., & Kelly, D. R. (1993). Partial liquid breathing with perflubron improves arterial oxygenation in acute canine lung injury. *Journal of Applied Physiology*, 75(6), 2696-2702.

Dani, C., Costantino, M. L., Martelli, E., Corno, C., Fiore, G. B., Buonocore, G., et al. (2003). Perfluorocarbons attenuate oxidative lung damage. *Pediatric Pulmonology*, 36(4), 322-329.

Davidson, A., Heckman, J. L., Donner, R. M., Miller, T. F., Shaffer, T. H., & Wolfson, M. R. (1998). Cardiopulmonary interaction during partial liquid ventilation in surfactant-treated preterm lambs. *European Journal of Pediatrics*, 157(2), 138-145.

- Dreyfuss, D., & Saumon, G. (1998). Ventilator-induced lung injury: Lessons from experimental studies. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 157(1), 294-323.
- Esteban, A., Frutos, F., Tobin, M. J., Alia, I., Solsona, J. F., Valverdu, I., et al. (1995). A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. spanish lung failure collaborative group. *The New England Journal of Medicine*, 332(6), 345-350.
- Fedora, M., Nekvasil, R., Seda, M., Klimovic, M., & Dominik, P. (1999). Partial liquid ventilation in the therapy of pediatric acute respiratory distress syndrome. *Bratislavské Lekárske Listy*, 100(9), 481-485.
- Foust, R., 3rd, Tran, N. N., Cox, C., Miller, T. F., Jr, Greenspan, J. S., Wolfson, M. R., et al. (1996). Liquid assisted ventilation: An alternative ventilatory strategy for acute meconium aspiration injury. *Pediatric Pulmonology*, 21(5), 316-322.
- Fuhrman, B. P., Hernan, L. J., Holm, B. A., Leach, C. L., Papo, M. C., & Steinhorn, D. M. (1994). Perfluorocarbon associated gas exchange (PAGE): Gas ventilation of the perfluorocarbon filled lung. *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Immobilization Biotechnology*, 22(4), 1133-1139.
- Gauger, P. G., Prankoff, T., Schreiner, R. J., Moler, F. W., & Hirschl, R. B. (1996). Initial experience with partial liquid ventilation in pediatric patients with the acute respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine*, 24(1), 16-22.

Girault, C. (2007). Syndrome de détresse respiratoire aiguë et VILI. *Rev Mal Respir*, 24, 158-163.

Greenspan, J. S., Fox, W. W., Rubenstein, S. D., Wolfson, M. R., Spinner, S. S., & Shaffer, T. H. (1997). Partial liquid ventilation in critically ill infants receiving extracorporeal life support. philadelphia liquid ventilation consortium. *Pediatrics*, 99(1), E2.

Greenspan, J. S., Wolfson, M. R., & Shaffer, T. H. (2000). Liquid ventilation. *Seminars in Perinatology*, 24(6), 396-405.

Hernan, L. J., Fuhrman, B. P., Kaiser, R. E., Penfil, S., Foley, C., Papo, M. C. & Leach, C. L. (1996). Perfluorocarbon-associated gas exchange in normal and acid-injured large sheep. *Crit Care Med*, 24(3), 475-481.

Harrison, T. R. (2006). In Paris: Médecine-Sciences Flammarion (Ed.), *Principes de médecine interne*

Hirschl, R. B. (2004). Current experience with liquid ventilation. *Paediatric Respiratory Reviews*, 5 Suppl A, S339-45.

Hirschl, R. B., Conrad, S., Kaiser, R., Zwischenberger, J. B., Bartlett, R. H., Booth, F., et al. (1998). Partial liquid ventilation in adult patients with ARDS: A multicenter phase I-II trial. adult PLV study group. *Annals of Surgery*, 228(5), 692-700.

Hirschl, R. B., Croce, M., Gore, D., Wiedemann, H., Davis, K., Zwischenberger, J., et al. (2002). Prospective, randomized, controlled pilot study of partial liquid ventilation in

adult acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165(6), 781-787.

Hirschl, R. B., Philip, W. F., Glick, L., Greenspan, J., Smith, K., Thompson, A., et al. (2003). A prospective, randomized pilot trial of perfluorocarbon-induced lung growth in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Pediatric Surgery*, 38(3), 283-9; discussion 283-9.

Hirschl, R. B., Pranikoff, T., Wise, C., Overbeck, M. C., Gauger, P., Schreiner, R. J., et al. (1996). Initial experience with partial liquid ventilation in adult patients with the acute respiratory distress syndrome. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 275(5), 383-389.

Hirschl, R. B., Tooley, R., Parent, A., Johnson, K., & Bartlett, R. H. (1996). Evaluation of gas exchange, pulmonary compliance, and lung injury during total and partial liquid ventilation in the acute respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine*, 24(6), 1001-1008.

Jeng, M. J., Trevisanuto, D., Weis, C. M., Fox, W. W., Cullen, A. B., Wolfson, M. R., et al. (2001). Role of ventilation strategy on perfluorochemical evaporation from the lungs. *Journal of Applied Physiology*, 90(4), 1365-1372.

Jeng, M. J., Yang, S. S., Hwang, B., Wolfson, M. R., & Shaffer, T. H. (2006). Effects of perfluorochemical evaporative properties on oxygenation during partial liquid ventilation. *Pediatrics International : Official Journal of the Japan Pediatric Society*, 48(6), 608-615.

Jiang, L., Wang, Q., Liu, Y., Du, M., Shen, X., Xie, N., et al. (2007). Effect of different ventilation modes with FC-77 on pulmonary inflammatory reaction in piglets after cardiopulmonary bypass. *Pediatric Pulmonology*, 42(2), 150-158.

John B. West. (2003). In Edisem inc. (Ed.), *La physiologie respiratoire* (6e édition ed.). Canada:

Jouvet, P., Farges, C., Hatzakis, G., Monir, A., Lesage, F., Dupic, L., et al. (2007). Weaning children from mechanical ventilation with a computer-driven system (closed-loop protocol): A pilot study. *Pediatric Critical Care Medicine : A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 8(5), 425-432.

Kacmarek, R. M., Wiedemann, H. P., Lavin, P. T., Wedel, M. K., Tutuncu, A. S., & Slutsky, A. S. (2006). Partial liquid ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173(8), 882-889.

Kobr, J., Fremuth, J., Pizingerova, K., Fikrlova, S., Jehlicka, P., Honomichl, P., et al. (2009). Total body response to mechanical ventilation of healthy lungs: An experimental study in piglets. *Physiological Research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca*,

KYLSTRA, J. A. (1962a). Breathing fluid. *Experientia*, 18, 68.

KYLSTRA, J. A. (1962b). Survival in air after breathing fluid. *Lancet*, 2(7266), 1170.

- KYLSTRA, J. A. (1965). Breathing of pressure oxygenated salt solutions. *Diseases of the Chest*, 47, 157-159.
- Kylstra, J. A. (1968). Experiments in water-breathing. *Scientific American*, 219(2), 66-74.
- Leach, C. L., Greenspan, J. S., Rubenstein, S. D., Shaffer, T. H., Wolfson, M. R., Jackson, J. C., et al. (1996). Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. the LiquiVent study group. *The New England Journal of Medicine*, 335(11), 761-767.
- Leach, C. L., Holm, B., Morin, F. C., 3rd, Fuhrman, B. P., Papo, M. C., Steinhorn, D., et al. (1995). Partial liquid ventilation in premature lambs with respiratory distress syndrome: Efficacy and compatibility with exogenous surfactant. *The Journal of Pediatrics*, 126(3), 412-420.
- Leclerc, F., Noizet, O., Chaari, W., Sadik, A., & Riou, Y. (2009). Principles of mechanical ventilation weaning in paediatric intensive care. [Principes du sevrage de la ventilation mecanique en reanimation pediatrique] *Annales Francaises d'Anesthesie Et De Reanimation*, 28(7-8), 685-687.
- Lilly, L. S. (2007). In Baltimore, MD : Lippincott Williams & Wilkins (Ed.), *Pathophysiology of heart disease : A collaborative project of medical students and faculty* (4th edition ed.)

- Lim, C. M., Domino, K. B., Glenny, R., Hlastala, M. P. (2001). Effect of increasing perfluorocarbon dose on Va/Q distribution during partial liquid ventilation in acute lung injury. *Anesthesiology*, 94(4), 637-642.
- Loer, S. A., Schwarte, L. A., Pakulla, M. A., Picker, O., & Scheeren, T. W. (2003). Partial liquid ventilation: Effects of positive end-expiratory pressure on perfluorocarbon evaporation from the lungs of anesthetized dogs. *Intensive Care Medicine*, 29(3), 467-470.
- Lowe, K. C. (1997). Perfluorochemical respiratory gas carriers: Applications in medicine and biotechnology. *Science Progress*, 80 (Pt 2)(Pt 2), 169-193.
- Lowe, K. C. (1999). Perfluorinated blood substitutes and artificial oxygen carriers. *Blood Reviews*, 13(3), 171-184.
- Mates, E. A., Hildebrandt, J., Jackson, J. C., Tarczy-Hornoch, P., Hlastala, M. P. (1997). Shunt and ventilation-perfusion distribution during partial liquid ventilation in healthy piglets. *J Appl Physiol*, 82(3), 933-942.
- Matsuda, K., Sawada, S., Bartlett, R. H., Hirschl, R. B. (2003). Effect of ventilatory variables on gas exchange and hemodynamics during total liquid ventilation in a rat model. *Crit.Care Med.*, 31(7), 2034-2204.

- Mercurio, M. R., Fiascone, J. M., Lima, D. M., & Jacobs, H. C. (1989). Surface tension and pulmonary compliance in premature rabbits. *Journal of Applied Physiology*, 66(5), 2039-2044.
- Moore, K. L., Persaud, T. V. N., & Torchia, M. G. (2008). In Philadelphia : Saunders/Elsevier (Ed.), *The developing human: Clinically oriented embryology* (8th edition)
- Overfield, D. M., Bennett, S. H., Goetzman, B. W., Milstein, J. M., & Moon-Grady, A. J. (2001). Hemodynamic effects of positive end-expiratory pressure during partial liquid ventilation in newborn lambs. *Journal of Pediatric Surgery*, 36(9), 1327-1332.
- Pilbeam S, C. J. (2006). In Mosby Inc., an affiliate of Elsevier Inc. (Ed.), *Mechanical ventilation: Physiological and clinical applications*
- Parrillo, J. E., & Dellinger, R. P. (2001). *Critical care medicine: Principles of diagnosis and management in the adult* (Second Edition ed.). St-Louis.
- Ranieri, V. M., Giunta, F., Suter, P. M., & Slutsky, A. S. (2000). Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 284(1), 43-44.
- Ricard, J. D., Dreyfuss, D., & Saumon, G. (2002). Ventilator-induced lung injury. *Current Opinion in Critical Care*, 8(1), 12-20.

Robert, R., Micheau, P., Avoine, O., Beaudry, B., Beaulieu, A., & Walti, H. (2009). A regulator for pressure controlled total liquid ventilation. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 57(9), 2267-2276.

Robert, R., Micheau, P., Cyr, S., Lesur, O., Praud, J. P., & Walti, H. (2006). A prototype of volume-controlled tidal liquid ventilator using independent piston pumps. *ASAIO Journal*, 52(6), 638-645.

Robert, R., Micheau, P., Walti, H. (2007). A Supervisor for Volume-Controlled Tidal Liquid Ventilator Using Independent Piston Pumps, *Biomedical Signal Processing and Control*, 2(3), 267-274.

Robert, R., Micheau, P., and Walti, H. (2009). Optimal expiratory volume profile in tidal liquid ventilation under steady state conditions, based on a symmetrical lung model, *ASAIO Journal*, 55(1), 63-72.

Robert, R. (2003). Optimisation d'un ventilateur liquidien, Thèse de Doctorat, Université de Sherbrooke.

Robert, R., Micheau, P., Cyr, S., Walti, H., & Praud, J. (2004). *Method and apparatus for conducting total liquid ventilation with control of residual volume and ventilation cycle profile*. 2500 Boul. Université Sherbrooke, Québec, Canada.

Robert, R., Micheau, P., & Walti, H. (2007). A supervisor for volume-controlled tidal liquid ventilator using independent piston pumps. *Biomedical Signal Processing and Control*, 2(3), 267-274.

Rudiger, M., Kopke, U., Prosch, S., Rauprich, P., Wauer, R. R., & Herting, E. (2001). Effects of perfluorocarbons and perfluorocarbons/surfactant emulsions on growth and viability of group B streptococci and escherichia coli. *Critical Care Medicine*, 29(9), 1786-1791.

Rudiger, M., Wendt, S., Kothe, L., Burkhardt, W., Wauer, R. R., & Ochs, M. (2007). Alterations of alveolar type II cells and intraalveolar surfactant after bronchoalveolar lavage and perfluorocarbon ventilation. an electron microscopical and stereological study in the rat lung. *Respiratory Research*, 8, 40.

Rudiger, M., Wissel, H., Ochs, M., Burkhardt, W., Proquitte, H., Wauer, R. R., et al. (2003). Perfluorocarbons are taken up by isolated type II pneumocytes and influence its lipid synthesis and secretion. *Critical Care Medicine*, 31(4), 1190-1196.

Ruefer, R. (1970). Surfactant and alveolar surface forces after breathing of an inert fluorinated liquid. *Federation Proceedings*, 29(5), 1813-1815.

Salman, N. H., Fuhrman, B. P., Steinhorn, D. M., Papo, M. C., Hernan, L. J., Leach, C. L., et al. (1995). Prolonged studies of perfluorocarbon associated gas exchange and of the resumption of conventional mechanical ventilation. *Critical Care Medicine*, 23(5), 919-924.

Santschi, M., Gauvin, F., Hatzakis, G., Lacroix, J., & Jouviet, P. (2007). Acceptable respiratory physiologic limits for children during weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Medicine*, 33(2), 319-325.

Sekins, K. M., Leeper, D. B., Hoffman, J. K., Keilman, G. W., Ziskin, M. C., Wolfson, M. R., et al. (2004). Feasibility of lung cancer hyperthermia using breathable perfluorochemical (PFC) liquids. part II: Ultrasound hyperthermia. *International Journal of Hyperthermia*, 20(3), 278-299.

Sekins, K. M., Leeper, D. B., Hoffman, J. K., Wolfson, M. R., & Shaffer, T. H. (2004). Feasibility of lung cancer hyperthermia using breathable perfluorochemical (PFC) liquids. part I: Convective hyperthermia. *International Journal of Hyperthermia*, 20(3), 252-277.

Shaffer, T. H., Foust, R., 3rd, Wolfson, M. R., & Miller, T. F., Jr. (1997). Analysis of perfluorochemical elimination from the respiratory system. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 83(3), 1033-1040.

Shashikant, B. N., Miller, T. L., Jeng, M. J., Davis, J., Shaffer, T. H., Wolfson, M. R. (2005). Differential impact of perfluorochemical physical properties on the physiologic, histologic, and inflammatory profile in acute lung injury. *Crit Care Med*, 33(5), 1096-1103.

Spitzer, A. R., & Lipsky, C. L. (1997). Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. *Clinical Pediatrics*, 36(3), 181-182.

Steinhorn, D. M., Leach, C. L., Fuhrman, B. P., & Holm, B. A. (1996). Partial liquid ventilation enhances surfactant phospholipid production. *Critical Care Medicine*, 24(7), 1252-1256.

- Tissier, R., Couvreur, N., Ghaleh, B., Bruneval, P., Lidouren, F., Morin, D., et al. (2009). Rapid cooling preserves the ischaemic myocardium against mitochondrial damage and left ventricular dysfunction. *Cardiovascular Research*, 83(2), 345-353.
- Trevisanuto, D., Jeng, M. J., Weis, C. M., Fox, W. W., Wolfson, M. R., & Shaffer, T. H. (2003). Positive end-expiratory pressure modulates perfluorochemical evaporation from the lungs. *Biology of the Neonate*, 84(1), 53-58.
- U. Kaisers, F.P. Kelly and T. Bush. (2003). Liquid ventilation. *Br J Anaesthesia*, 91, 143--151.
- Université catholique de Louvain. (2009). *Système cardiovasculaire*:
[.http://www.md.ucl.ac.be/didac/a:at110/Cardiovasculaire.html](http://www.md.ucl.ac.be/didac/a:at110/Cardiovasculaire.html)
- Vazquez de Anda, G. F., Lachmann, R. A., Verbrugge, S. J., Commers, D., Haitsma, J. J., & Lachmann, B. (2001). Partial liquid ventilation improves lung function in ventilation-induced lung injury. *The European Respiratory Journal : Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, 18(1), 93-99.
- Weis, C. M., Wolfson, M. R., & Shaffer, T. H. (1997). Liquid-assisted ventilation: Physiology and clinical application. *Annals of Medicine*, 29(6), 509-517.
- Wolfson, M. R., Greenspan, J. S., & Shaffer, T. H. (1998). Liquid-assisted ventilation: An alternative respiratory modality. *Pediatric Pulmonology*, 26(1), 42-63.
- Wolfson, M. R., Hirschl, R. B., Jackson, J. C., Gauvin, F., Foley, D. S., Lamm, W. J., et al. (2008). Multicenter comparative study of conventional mechanical gas ventilation

to tidal liquid ventilation in oleic acid injured sheep. *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*, 54(3), 256-269.

Wolfson, M. R., & Shaffer, T. H. (2005). Pulmonary applications of perfluorochemical liquids: Ventilation and beyond. *Paediatric Respiratory Reviews*, 6(2), 117-127.

Yang, S. S., Jeng, M. J., McShane, R., Chen, C. Y., Wolfson, M. R., & Shaffer, T. H. (2005). Cold perfluorochemical-induced hypothermia protects lung integrity in normal rabbits. *Biology of the Neonate*, 87(1), 60-65.