



HAL
open science

**Apport de la tomographie par impédance électrique
pour personnaliser la ventilation mécanique au cours du
syndrome de détresse respiratoire aigu réfractaire traité
par ECMO veino-veineuse**

Guillaume Franchineau

► **To cite this version:**

Guillaume Franchineau. Apport de la tomographie par impédance électrique pour personnaliser la ventilation mécanique au cours du syndrome de détresse respiratoire aigu réfractaire traité par ECMO veino-veineuse. Médecine humaine et pathologie. Sorbonne Université, 2021. Français. NNT : 2021SORUS348 . tel-03679025

HAL Id: tel-03679025

<https://theses.hal.science/tel-03679025v1>

Submitted on 25 May 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Sorbonne Université

École doctorale ED394

UMRS 1166 / Plasticité moléculaire et cellulaire dans les maladies cardiovasculaires

**Apport de la tomographie par impédance électrique pour
personnaliser la ventilation mécanique au cours du
syndrome de détresse respiratoire aigu réfractaire traité
par ECMO veino-veineuse**

Par Guillaume FRANCHINEAU

Thèse de doctorat de physiologie et physiopathologie

Dirigée par Professeur Matthieu SCHMIDT

Présentée et soutenue publiquement le 17 décembre 2021

Devant un jury composé de :

Professeur Rémi COUDROY, rapporteur

Professeur Guillaume CARTEAUX, rapporteur,

Professeur Alexandre DEMOULE, membre du jury

Professeur Laurent PAPAZIAN, président du jury

Dédicace

Pour mes parents.

Pour mes amis.

Remerciements

Aux membres du jury, pour me faire l'honneur et le privilège de participer à cette thèse,

Le Professeur Guillaume Carteaux, rapporteur,

Le Professeur Rémi Coudroy, rapporteur,

Le Professeur Alexandre Demoule, examinateur,

Le Professeur Laurent Papazian, président du jury.

Au Professeur Matthieu Schmidt, à qui j'adresse toute ma reconnaissance pour m'avoir guidé durant ce travail et toutes ces années. Je tiens tout particulièrement à le remercier pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser ce projet, de m'avoir offert son temps et sa patience, et avoir partagé avec moi ses connaissances et son goût pour la recherche et la rigueur scientifique.

A l'équipe de Médecine Intensive – Réanimation de l'hôpital Pitié-Salpêtrière pour m'avoir accueilli et soutenu pendant ces quatre années. Je les remercie pour leur soutien inconditionnel ainsi que pour m'avoir permis de travailler dans une ambiance chaleureuse et bienveillante. Chaque jour à leur côté était un plaisir.

Au Professeur Alain Combes, pour m'avoir fait confiance et donné l'opportunité de travailler au sein de son service, me permettant ainsi d'accéder à une exceptionnelle formation à la recherche scientifique.

Sommaire

Remerciements	2
Sommaire	3
Index	7
Introduction	8
Synthèse des connaissances	10
Spécificités du SDRA.....	10
Épidémiologie	10
Physiopathologie de l'atteinte pulmonaire au cours du SDRA.....	11
Prise en charge ventilatoire protectrice des malades présentant un SDRA.....	13
<i>Sélection du volume courant</i>	13
<i>Contrôle des pressions intra-thoraciques</i>	13
<i>Impact du décubitus ventral</i>	14
Spécificités des patients assistés par ECMO-VV.....	14
<i>Gestion du VT et de la pression motrice</i>	15
<i>Gestion de la PEEP</i>	16
<i>Le décubitus ventral sous ECMO-VV en cas de SDRA réfractaire</i>	16
Outils de monitoring de la ventilation mécanique du SDRA en réanimation	17
<i>Tomodensitométrie thoracique</i>	17
<i>L'échographie pulmonaire</i>	18
Principes de la tomographie par impédance électrique	19
Principe physique	19
Validation des données recueillies	21
<i>Evaluation de la variation du volume pulmonaire à partir de la variation d'impédance (Δz)</i>	22
<i>Outils de description de la ventilation régionale</i>	22
<i>Evaluation du volume pulmonaire de fin d'expiration</i>	23
<i>Estimation de la compliance régionale</i>	23
<i>Visualisation des zones d'ouverture/fermeture cyclique</i>	24
<i>Estimation de la surdistension et du collapsus</i>	24
<i>Distribution de la perfusion pulmonaire</i>	26
Utilisation clinique	26

<i>Visualisation directe de la ventilation</i>	26
<i>Contrôle de procédures thérapeutiques</i>	27
<i>Utilisation de l'EIT en péri-opératoire</i>	27
<i>Identification de la « PEEP optimale »</i>	28
<i>Impact sur la ventilation au cours de l'oxygénothérapie à haut débit</i>	28
<i>Apport de l'EIT dans le suivi des malades non critiques</i>	29
Monitoring par EIT des patients présentant un SDRA	29
Limites de l'EIT pour le calcul des volumes pulmonaire de fin d'expiration.....	30
Limites de l'EIT induites par l'hétérogénéité craniale-caudale des lésions pulmonaires...	30
Identification du recrutement alvéolaire	31
Réponse pathologique à la ventilation mécanique spécifique au SDRA	31
Sélection de la « PEEP optimale »	32
<i>Résultats des études animales</i>	32
<i>Impact clinique et gazométrique sur les patients</i>	33
Apport de l'EIT sur le choix des modes et stratégies ventilatoires	34
Monitoring du décubitus ventral.....	35
Dérecrutement induit par l'aspiration bronchique et le lavage broncho-alvéolaire	36
Intérêt de l'EIT durant la pandémie secondaire au SARS-Cov 2	36
Utilisation de l'EIT pour l'analyse ventilatoires du SDRA réfractaire	37
Position du problème.....	39
Hypothèses	40
Chapitre 1 : Apport de la tomographie par impédance électrique pour la sélection de la pression expiratoire positive chez les patients assistés par ECMO veino-veineuse pour syndrome de détresse respiratoire aigu réfractaire.	41
Abstract	44
Introduction	46
Methods	47
Patients	47
Protocol	47
Statistical Analyses	50
Results	50
Study Population	50
PEEP Impact on Breathing Pattern, Ventilatory Mechanical Properties, and Hemodynamic Parameters.....	50

PEEP Effects on Global and Regional Lung Volumes	51
Gas Exchange	52
Discussion	52
Conclusions	56
References	56
Electronic Supplemental Material	66
Methods	67
Data Acquisition and Analysis	68
References	69
Chapitre 2 : Monitoring du décubitus ventral à l'aide de la tomographie par impédance	
électrique chez des patients assistés par ECMO veino-veineuse pour un syndrome de détresse	
respiratoire aigu sévère.....	
	81
Abstract	84
Introduction	85
Methods	86
Study design and procedure	86
Protocol	86
PEEP titration.....	87
PP	87
Data acquisition.....	87
EIT acquisition and analyses.....	88
Evaluation of PP response.....	88
Statistical analyses.....	89
Results	89
Population.....	89
Static global compliance, local compliance variation and gas exchanges	89
Tidal impedance variation and EELI	90
EIT-identified optimal PEEP	90
Discussion	91
Conclusion.....	93
References	93
Supplemental Digital Content	102
Exclusion criteria.....	103
EIT data acquisition and analysis.....	103

Exclusion of the out-of-phase regions:.....	105
References	106
Chapitre 3 : Monitoring du lavage broncho-alvéolaire par tomographie par impédance électrique chez des patients présentant un syndrome de détresse respiratoire aigu.	107
Abstract	110
Introduction	112
Material and Methods.....	112
Patients	113
Protocol	113
Data collection.....	114
EIT Acquisition and Analysis	114
Statistical Analysis	116
Results	116
Study Population	116
Δz and Regional Ventilation	117
EELI	117
Gas Exchanges and Global Compliance	117
Discussion	118
Conclusions	120
References	121
Supplemental Digital Content	128
Evolution of VT_{BAL}/VT_{global} , $EELI_{BAL}/EELI_{global}$, and static compliance in patients on VV-ECMO.	129
Conclusions et perspectives	134
Bibliographie.....	137
Table des illustrations.....	150

Index

Δz : variation d'impédance, différence entre les valeurs d'impédance de fin d'inspiration et de fin d'expiration, corrélée au volume courant et à sa distribution.

EELI : *End-expiratory lung impedance*, valeur d'impédance de fin d'expiration, dont les variations sont corrélées aux variations de volume pulmonaire de fin d'expiration.

GI : indice d'inhomogénéité ; reflet de l'hétérogénéité de la distribution de la ventilation pulmonaire, calculée à partir des différences de valeur de Δz entre chaque pixel, selon la formule suivante :

$$GI = \frac{\sum_{x,y \in \text{lung}} |DI_{xy} - \text{Median}(DI_{\text{lung}})|}{\sum_{x,y \in \text{lung}} DI_{xy}}$$

$VT_{\text{ventral}}/VT_{\text{global}}$: rapport décrivant la distribution antéropostérieure de la ventilation.

COV : centre de ventilation, reflète la distribution de la ventilation.

RVD : *Regional ventilation delay*, délai entre le début de l'inspiration et le moment où le Δz local atteint un pourcentage de la valeur maximal préalablement sélectionné (exemple : $t\Delta z_{40\%}$). Ce temps est rapporté au délai entre le début de l'inspiration et le Δz global maximal, afin de normaliser la valeur au temps inspiratoire.

Introduction

Depuis sa première description en 1967 par Ashbaugh et coll. (1), les connaissances physiopathologiques et thérapeutiques du syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) n'ont cessé d'évoluer. Aujourd'hui définie par les critères de Berlin (2), cette pathologie impacte jusqu'à un patient sur cinq traité par ventilation mécanique (3). Sa forme la plus sévère, le SDRA réfractaire, nécessite une prise en charge particulière associant une ventilation ultra-protectrice et une assistance respiratoire par *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) veino-veineuse (VV) (4). Cette technique ré-émergente depuis l'essai CESAR conduit durant l'épidémie grippale H1N1 de 2009 (5) permet d'assurer l'oxygénation et la décarboxylation indépendamment de la ventilation mécanique. Plus récemment, l'essai EOLIA (6) a établi que cette technique est sûre et permet de sauver des patients dont une issue fatale aurait été inéluctable. En revanche, l'impact physiopathologique et l'optimisation de la ventilation mécanique dite ultra-protectrice instaurées chez ces patients comporte encore de nombreuses zones d'ombres. Privée de son rôle dans l'hématose, la ventilation mécanique a dans ce cas comme objectif premier de limiter l'apparition de *ventilator-induced lung injury* (VILI) (7) induite par la surdistension et le collapsus (8). L'extrême gravité de ces patients et l'absence d'outil de monitoring non invasif accessible au lit du patient étaient jusqu'à présent un frein à la réalisation d'études physiologiques humaines, limitant ainsi les données aux études animales.

Dans ce contexte, l'*electrical impedance tomography* (EIT) pourrait permettre de répondre à ces problématiques. Cette technique consiste en l'application d'un courant de faible intensité sur une coupe transversale thoracique. Le recueil des variations d'impédance de ce courant au travers du parenchyme pulmonaire et l'utilisation d'algorithmes permet la formation d'une image fonctionnelle visualisable sur un écran dédié. L'EIT permet ainsi d'établir une image transversale et fonctionnelle du thorax au cours du cycle respiratoire. Le clinicien a donc accès en temps réel, de manière non invasive et au lit du patient à la répartition de la distribution régionale du volume courant (VT) au sein du parenchyme pulmonaire. De la même manière, il est possible de surveiller les variations du volume pulmonaire de fin d'expiration (9,10). La simplicité d'utilisation de cette méthode de monitoring, consistant en l'installation d'une ceinture thoracique sur le patient, offre une perspective nouvelle et unique pour mieux étudier la physiopathologie respiratoire. L'EIT, par un monitoring continu, permet une surveillance rapprochée de l'impact des réglages de la ventilation mécanique sur les patients les plus sévères.

L'EIT pourrait donc être un outil performant pour l'analyse de l'impact physiopathologiques des réglages de la ventilation mécanique, manœuvres de positionnement ou procédure diagnostiques des patients hospitalisés pour SDRA réfractaire assistés par ECMO-VV. Cette population spécifique est particulièrement intéressante car elle représente les formes les plus sévères de SDRA, et l'hématose induite par l'ECMO permet de s'affranchir des problématiques limitant l'utilisation de différents réglages ventilatoires.

Ce travail s'inscrit dans ce contexte. Il a pour objectif d'évaluer la faisabilité d'un monitoring de la pression expiratoire positive (PEEP) par EIT des patients assistés par ECMO-VV, d'analyser l'impact des procédures de décubitus ventral chez cette population spécifique de malades ainsi que celui de la réalisation de lavage broncho-alvéolaire.

Cette thèse débute par une synthèse des connaissances actuelles, avant de présenter trois travaux distincts, qui ont chacun fait l'objet d'une publication dans une revue scientifique (chapitre I, II et III).

Synthèse des connaissances

L'objectif de cette synthèse est d'exposer l'état des connaissances permettant de comprendre la physiopathologie et l'impact des réglages de la ventilation mécanique sur le développement du VILI, le fonctionnement de l'EIT et son apport dans l'analyse physiologique de la ventilation. Enfin, les données fournies par les précédentes études utilisant l'EIT permettront d'appréhender l'impact de la ventilation mécanique sur les patients pris en charge pour un SDRA et mieux comprendre les différents travaux que constituent le corps de cette thèse.

Spécificités du SDRA

Épidémiologie

Le SDRA intéresse une importante proportion des patients hospitalisés en réanimation. Les récentes données épidémiologiques indiquent que cette pathologie représente 10% des admissions dans ces services. De plus, 23% des patients de réanimation vont développer au cours de leur séjour un SDRA (3). Ces mêmes études mettent en lumière la difficulté diagnostique que peut poser ce syndrome aux cliniciens. Ainsi seuls 78,5% des SDRA sévères sont reconnus comme tel. Pourtant, la gravité de cette pathologie est importante avec une mortalité hospitalière de 34,9% et 46,1% pour les patients présentant un SDRA modéré ou sévère. Ces données illustrent la nécessité d'un diagnostic et la mise en œuvre de thérapeutiques adaptées.

Parmi ces patients, 3,2% nécessiteront un recours à l'ECMO-VV. Du fait du caractère invasif de cette technique, ainsi que de son coût humain et financier élevé, les patients potentiellement candidats doivent être sélectionnés. Par exemple, l'âge et la présence de comorbidités sont des facteurs de risque important de mortalité dans ce contexte (11). Afin d'améliorer l'efficacité de cette option thérapeutique et permettre de mieux sélectionner les patients, plusieurs équipes se sont attachées au développement de scores prédictifs de mortalité (12,13). De ce fait, la mortalité des patients bénéficiant d'une ECMO-VV pour SDRA réfractaire soulignée dans les essais thérapeutiques les plus récents est de 35% à 60 jours (6). Ce chiffre rejoint celui de toutes les cohortes de patients présentant un SDRA sévère sans

assistance, et est même plus faible que la mortalité décrite dans l'étude LUNG-SAFE (3). Ces bons résultats reflètent la nécessaire sélection des patients, l'amélioration des technologies ainsi que l'expérience des cliniciens (14). Plus récemment, la pandémie mondiale associée à la COVID-19 a mis en lumière des résultats similaires (15). Cette importante morbi-mortalité observée à court et long terme (16–18) s'explique en partie par l'importance des lésions pulmonaires engendrées par l'agression initiale, auxquelles se surajoutent souvent les dommages induits par les pneumonies acquises sous ventilation mécanique, les lésions de VILI et les conséquences du séjour en réanimation.

Physiopathologie de l'atteinte pulmonaire au cours du SDRA

À la suite d'une agression pulmonaire telle qu'une pneumonie infectieuse, le parenchyme va développer une réponse en trois phases. La première phase, appelée phase exsudative, est constituée d'une réponse immunitaire cellulaire de l'endothélium alvéolaire et de la barrière alvéolo-capillaire, entraînant une augmentation de la perméabilité capillaire. En conséquence, un œdème lésionnel riche en protéine remplit l'espace alvéolaire et l'interstitium, limitant ou empêchant les échanges gazeux. Les macrophages alvéolaires vont sécréter différents types de molécules pro-inflammatoires, pérennisant ce mécanisme. La seconde phase, dite proliférative, débute par la réparation de l'épithélium et permet la réabsorption de l'œdème lésionnel. Enfin, la 3^{ème} phase, inconstante et associée à une durée de ventilation mécanique prolongée, est pro-fibrotique et entraîne une réépithélialisation inadéquate et une fibrose alvéolaire et interstitielle (19,20).

Les conséquences macroscopiques de cette réponse inflammatoire sont l'association de régions pulmonaires relativement aérées avec des zones non ventilées et collabées, préférentiellement dans les régions déclives, dites « dépendantes » (21). Ainsi, les patients présentant un SDRA disposent d'un parenchyme pulmonaire particulièrement hétérogène dont la part fonctionnelle est restreinte comparativement à des sujets sains. Cette quantité de poumon fonctionnel varie de 200g à 500g (parfois moins), ce qui est comparable au parenchyme pulmonaire d'un enfant de 5 ans (cette description est appelée « *baby lung* ») (22). Le collapsus pulmonaire des régions dorsales induit une redistribution du VT dans les régions ventrales, tandis que la perfusion pulmonaire reste préférentielle dans les régions déclives. Cette

discordance a pour conséquence une diminution du rapport ventilation/perfusion et l'apparition d'un shunt.

A ces lésions vont se surajoutées les conséquences de la ventilation mécanique à l'origine du VILI. Il s'explique par plusieurs mécanismes (7,23). En premier lieu, l'inhomogénéité pulmonaire entraîne une répartition du VT dans les zones non dépendantes. Cette augmentation de volume est responsable d'une surdistension alvéolaire conduisant au « volotrauma ». Il se caractérise par des lésions épithéliales, une déplétion en surfactant, une fibroprolifération et l'apparition œdème alvéolaire. Associée à ce mécanisme, la diminution de la compliance pulmonaire engendrée par le SDRA conduit à une augmentation de la pression alvéolaire, potentiellement responsable de « barotrauma » (8,24). Celle-ci peut être responsable de pneumothorax, pneumomédiastin et/ou emphysème sous-cutané. A contrario, les zones dépendantes sont le siège d'un collapsus pulmonaire lui-même délétère : ces zones collabées entretiennent une réponse inflammatoire locale avec œdème alvéolaire, déplétion en surfactant et dysfonction épithéliale, favorisés par l'hypoxie régionale (25,26). Entre les zones dépendantes et les zones non-dépendantes se trouvent des régions pulmonaires collabées à l'expiration car la pression alvéolaire est inférieure à la pression nécessaire à leur ouverture, et qui vont s'ouvrir au fil de l'inspiration, avec l'augmentation de la pression alvéolaire. Ce phénomène, appelé ouverture/fermeture cyclique, participe lui aussi au développement de processus inflammatoires. Ainsi, ces différents mécanismes vont être à l'origine de relargage de médiateurs pro-inflammatoires (27), soit directement par les lésions cellulaires, soit indirectement par activation de cellules inflammatoires (28). Ces médiateurs sont eux-mêmes pathogènes par la pérennisation des lésions inflammatoires et/ou le processus pro-fibrotique qu'ils déclenchent (29). Ils ont en parallèle une diffusion générale favorisant la défaillance multi-viscérale parfois observée (30). Enfin, la ventilation mécanique présente aussi un effet délétère sur les muscles respiratoires, en particulier le diaphragme. Schématiquement, cet effet peut passer par trois mécanismes distincts. Une sur-assistance ventilatoire sera à l'origine d'une atrophie musculaire et de lésions myofibrillaires, une sous-assistance entrainera des perturbations sarcomériques, enfin une dysharmonie patient-ventilateur causera une contraction excentrique du diaphragme néfaste (31). Ces lésions sont d'autant plus marquées que le SDRA est sévère, en particulier pour les formes nécessitant une ECMO-VV où la taille du poumon fonctionnel est extrêmement réduite. En d'autres termes plus le volume du baby-lung est réduit, plus le risque d'une ventilation mécanique délétère est important.

Prise en charge ventilatoire protectrice des malades présentant un SDRA

Les réglages de la ventilation mécanique chez ces patients ont pour but d'offrir le meilleur compromis entre le collapsus généré par l'œdème pulmonaire lésionnel et la surdistension du poumon fonctionnel résiduel. En l'absence d'ECMO-VV, la ventilation mécanique doit assurer en premier lieu les échanges gazeux. La présence d'une ECMO-VV associée à un gros débit permet de s'affranchir de cette contrainte en octroyant à la ventilation mécanique uniquement la responsabilité de limiter l'extension des lésions inflammatoires.

Sélection du volume courant

L'amélioration des connaissances sur la physiopathologie du SDRA et du VILI des deux dernières décennies a permis d'améliorer la prise en charge ventilatoire de ces patients. Ainsi, l'utilisation de VT élevé a clairement été associée à une surmortalité, conduisant à la réduction de celui-ci à 6ml/Kg (32). L'essai randomisé XTRAVENT suggère qu'une réduction du VT à environ 3 ml/Kg serait associée à plus de jours vivant sans ventilation mécanique à J28 et J60 chez les patients les plus graves. Ce critère de jugement principal était en effet non significatif dans la population totale de patients ayant un SDRA de diverse gravité et était significativement différent dans une analyse secondaire chez les patients ayant un $PaO_2/FiO_2 < 150$ (33). Atteindre ces objectifs n'est réalisable qu'avec la mise en place d'un épurateur de CO_2 ou par la présence d'une ECMO-VV afin de limiter l'hypercapnie générée par l'hypoventilation alvéolaire de cette stratégie ventilatoire.

Contrôle des pressions intra-thoraciques

Associé à cette diminution du VT, le contrôle de la pression de plateau (PP) est un des principaux objectifs de la ventilation protectrice. Les études cliniques suggèrent en effet que l'augmentation de la PP est corrélée avec la mortalité (34). Il n'existe pas de « seuil » de sécurité pour la PP, mais les recommandations actuelles sont en faveur d'une limite supérieure à 30cmH₂O (4).

La gestion de la PEEP est quant à elle plus controversée et délicate. Elle doit offrir le meilleur compromis entre l'atelectrauma secondaire au collapsus télé expiratoire induit par une PEEP trop faible, et la surdistension secondaire à l'utilisation d'une PEEP trop élevée. Bien qu'une meta-analyse suggère une amélioration de la survie en cas d'utilisation de PEEP plus élevée pour les SDRA sévères (35), la gestion de la PEEP au quotidien reste sujet à controverses. Cette question reste une thématique importante dans la recherche en ventilation mécanique. Les principaux essais randomisés comparant différentes stratégies de sélection de la PEEP n'ont pu mettre en évidence de bénéfice clinique, malgré parfois l'utilisation de stratégies d'individualisation de celle-ci à chaque patient (36–40). Bien que l'hétérogénéité des lésions pulmonaires entre chaque patient plaide en faveur de cette individualisation, les outils manquent encore pour démontrer un bénéfice clinique au cours d'essais randomisés.

Impact du décubitus ventral

En parallèle de ces procédures dont l'objectif premier est de limiter le VILI, le décubitus ventral fait partie des traitements de premières lignes du SDRA sévère (4). Bien que la réponse gazométrique des patients soit très variable, cette procédure est associée à une diminution de la mortalité (41,42). Le bénéfice associé au décubitus ventral peut être expliqué par l'homogénéisation de la ventilation associant un recrutement des régions dorsales et une diminution de la surdistension des régions ventrales (43,44), ainsi qu'une diminution du phénomène d'ouverture/fermeture cyclique, permettant d'apporter une protection supplémentaire au patient contre le VILI (45).

Spécificités des patients assistés par ECMO-VV

Une faible proportion de patients présentant un SDRA sévère va nécessiter une ECMO-VV, en raison de lésions pulmonaires inflammatoires étendues et d'un échec des stratégies dites « conventionnelles » de prise en charge du SDRA sévère. Les échanges gazeux étant pris en charge par l'ECMO-VV, les objectifs de la ventilation mécanique chez ces patients diffèrent de ceux n'ayant pas recours à ce type d'assistance. En conséquence, leur prise en charge ventilatoire a des spécificités propres.

Gestion du VT et de la pression motrice

En assurant la quasi-totalité des échanges gazeux, l'ECMO permet de limiter au maximum l'impact négatif de la ventilation mécanique. L'application d'une « ventilation ultra-protectrice », ayant pour objectif une réduction de la puissance mécanique délivrée par le ventilateur va être appliquée dans ce contexte. Les principaux déterminants de la puissance mécanique délivrée par la ventilation sont la fréquence respiratoire, le VT, le débit, la PEEP et la pression motrice (46–48). Le contrôle de la pression motrice est un des principaux objectifs sous ECMO. Il est en effet crucial car elle a été identifiée comme un facteur indépendant associé à la mortalité lorsque celle-ci dépasse 14cmH₂O dans une meta-analyse sur 545 patients (49). La contrepartie d'une réduction de la pression motrice est la réduction du VT associée à celle-ci. La sévérité de l'atteinte pulmonaire, et donc la forte diminution de la compliance pulmonaire chez ces patients les plus graves, justifie cette diminution du VT car elle pourrait permettre de limiter les lésions pulmonaires engendrées par la ventilation (50). Une étude physiologique réalisée sur un modèle porcin de SDRA a mis en évidence une diminution des marqueurs anatomopathologiques d'inflammation et de fibrose pulmonaire en cas de ventilation proche de l'apnée (pression motrice réglée à 10cmH₂O, fréquence respiratoire réglée à 5/min) (51). Les données animales se confirment par l'identification d'une diminution des marqueurs inflammatoires sanguins (52) ou alvéolaires (53) parallèlement à la réduction de la pression motrice chez ces patients sous ECMO. Cette réduction du VT sous ECMO est constante dans les essais randomisés EOLIA et CESAR ainsi que dans de larges cohortes internationales. Les VT ainsi réglés sont fréquemment <4ml/kg de poids idéal théorique (6,15,54,55). La diminution du VT associée au contrôle de la pression motrice s'associe avec une réduction de la PP. Ainsi, la ventilation ultra-protectrice des malades assistés par ECMO-VV passe par la diminution du VT, de la PP, et donc *in fine* de la pression motrice, ce qui s'associe avec une diminution des marqueurs biologiques alvéolaires et sanguins du VILI. En revanche, il n'existe pas actuellement d'étude randomisée ayant comparée plusieurs stratégies ventilatoires sous ECMO-VV.

Gestion de la PEEP

La diminution du VT va malheureusement induire un dérecrutement pulmonaire potentiellement délétère. Afin de limiter ce dernier, il semble donc nécessaire d'associer à la réduction du VT une augmentation de la PEEP. En effet, une étude rétrospective multicentrique a identifié un haut niveau de PEEP sous ECMO comme un facteur protecteur de décès (12). En revanche, cette association ne se retrouve pas dans toutes les études (49). Ces résultats discordants peuvent s'expliquer par l'extrême hétérogénéité des lésions parenchymateuses et donc du niveau de PEEP optimale entre les patients, ce qui souligne la nécessité d'individualiser les paramètres de ventilation mécanique.

Le décubitus ventral sous ECMO-VV en cas de SDRA réfractaire

Le décubitus ventral dans cette population spécifique reste peu étudié. Les premières études ont montré que cette procédure était faisable sans être associée à des complications mécaniques liées à la présence de l'assistance. Quelques études de petites cohortes suggèrent aussi un bénéfice sur l'oxygénation persistant plusieurs heures après la fin du décubitus ventral (56,57). Le bénéfice sur la mécanique ventilatoire visualisée par l'amélioration de la compliance pulmonaire semble en revanche dépendant de la durée du décubitus ventral et identifiable en cas de séances prolongées (58,59). Plus récemment, de plus larges études rétrospectives suggèrent un bénéfice sur la mortalité intra-hospitalière si cette procédure est débutée précocement (60,61). Les conséquences physiopathologiques de la réalisation de séances de décubitus ventral sous ECMO (i. e. avec des petits VT) sont encore peu étudiées : les outils permettant d'évaluer l'impact régional et temporel du décubitus ventral sur la distribution de la ventilation manquent encore. De plus, du fait de la complexité accrue du décubitus ventral dans cette population, la prédiction de la réponse du patient pourrait être une aide précieuse pour le clinicien. Actuellement, 2 essais randomisés sont en cours afin d'évaluer le bénéfice clinique à la réalisation de décubitus ventral dans cette population de SDRA réfractaire sous ECMO (NCT04607551 ; NCT04139733).

Outils de monitoring de la ventilation mécanique du SDRA en réanimation

Le monitoring de la ventilation mécanique et en particulier les outils permettant une analyse fonctionnelle pulmonaire reste limités. Du fait d'une utilisation très restreinte en pratique clinique chez des patients sévères de réanimation, les techniques d'imagerie telles que la scintigraphie ou le TEP ne seront pas abordées. Nous allons voir ici les avantages et les inconvénients des 2 principaux outils disponibles actuellement pour l'imagerie du SDRA.

Tomodensitométrie thoracique

L'utilisation du scanner thoracique durant la prise en charge du SDRA a permis aux cliniciens de mettre en évidence l'hétérogénéité des lésions pulmonaires (62) et de mieux comprendre sa physiopathologie. De ce fait, son utilisation s'est démocratisée au fil des années jusqu'à devenir le *gold standard* afin de visualiser les zones de collapsus ou de surdistension (63). L'interprétation des images et la quantification de la densité du parenchyme pulmonaire permet, à l'aide de différents algorithmes, d'avoir une estimation régionale du contenu en gaz. Ainsi, le scanner thoracique permet une analyse précise de la distribution des zones de collapsus et de leur étendue (64).

En pratique clinique, le scanner thoracique permet de mettre en évidence le recrutement induit par les réglages de la ventilation mécanique ou les manœuvres de recrutement. Ainsi celui-ci a établi que les différentes régions collabées nécessitaient différents niveaux de pression pour leur ouverture, allant de quelques cmH₂O à environ 40-45cmH₂O (65,66). En réalisant cet examen en fin d'inspiration et d'expiration, le scanner apporte une quantification et spatialisation des zones recrutées selon les différents niveaux de PEEP, tout en identifiant les zones subissant une ouverture/fermeture induite par le cycle respiratoire.

Malgré la forte résolution de cet examen et sa capacité à quantifier le collapsus pulmonaire, il ne permet pas la prédiction de la réponse au décubitus ventral. Dans une étude réalisée sur 46 patients, les images scannographiques obtenues n'étaient pas corrélées à la réponse gazométrique au décubitus ventral (67).

La principale problématique du scanner thoracique est sa réalisation. Celle-ci est délicate chez un patient critique sous ventilation mécanique, et comporte des risques inhérents

au transport de ces patients parfois instables. De plus, sa forte demande en ressources techniques et humaines rend cet examen difficilement reproductible, en particulier pour les SDRA réfractaires assistés par ECMO-VV. Il ne peut donc pas être recommandé comme outil de monitoring quotidien.

L'échographie pulmonaire

L'échographie pulmonaire, contrairement au scanner thoracique, est un examen disponible au lit du patient et non invasif. La densité pulmonaire et la variation de son aération pouvant être visualisé à l'échographie, cet examen peut potentiellement être utile pour le suivi de l'évolution de la maladie (68,69). L'échographie a donc été proposée pour le monitoring quotidien des lésions pulmonaires des patients présentant un SDRA (70). Les images obtenues permettent de mettre en évidence les foyer de collapsus pulmonaires et de pneumonie (71,72), ainsi que l'œdème pulmonaire lésionnel (73).

La capacité de l'échographie à fournir une imagerie fonctionnelle pulmonaire, en particulier sa capacité à identifier le recrutement induit par une augmentation de PEEP, a fait l'objet de quelques études. Les résultats de cet examen réalisé dans ce but ont montré une corrélation avec l'analyse des courbes pression/volume (74), ou avec le scanner thoracique (75). Cet examen a également montré ses limites pour la prédiction de l'impact pulmonaire de certaines manœuvres telles que le décubitus ventral. En effet, une étude réalisée sur 19 patients présentant un SDRA suggérait que l'identification de collapsus des régions dorsales à l'échographie pouvait prédire l'amélioration de l'oxygénation lors d'une séance de décubitus ventral (76). Mais ces résultats n'ont pas été confirmés dans une étude plus large chez 51 patients (77).

L'échographie pulmonaire pose en revanche plusieurs problématiques limitant son utilisation. Elle ne permet d'évaluer que quelques cadrans du poumon, est peu reproductible car très dépendante de la position de la sonde et de l'opérateur, et n'offre pas une image dynamique de la répartition du VT au sein du parenchyme pulmonaire.

Principes de la tomographie par impédance électrique

Nous avons vu que la prise en charge ventilatoire du SDRA réfractaire sous ECMO comportait encore de nombreuses zones d'ombres nécessitant des outils fonctionnels pour permettre la réalisation d'études physiologiques. Or, les principaux outils actuellement disponibles comportent plusieurs limites, justifiant les réserves quant à leur utilisation.

La tomographie par impédance électrique thoracique (EIT) pourrait répondre à ces problématiques. Cet examen en développement depuis les 20 dernières années offre la possibilité d'obtenir une imagerie pulmonaire fonctionnelle, continue, au lit du patient, non invasive et non dépendante de l'examineur. Pour expliquer pourquoi l'EIT pourrait être utile au monitoring de la ventilation des patients présentant un SDRA réfractaire, nous devons ici préciser son fonctionnement, les données obtenues et les interprétations qui en découlent.

Principe physique

Les tissus biologiques conduisent le courant électriques car leur contenu en ions leur permet de se comporter comme des porteurs de charge. Selon leur teneur en ion, les tissus conduisent plus ou moins facilement le signal électrique (par exemple, l'os est mauvais conducteur, contrairement au muscle). L'impédance d'un tissu est le rapport entre la tension du courant qui entre dans le tissu et celui qui en sort. En d'autres termes, elle représente l'opposition du tissu au passage de ce courant. L'analyse et l'interprétation de cette conduction électrique et de l'impédance du tissu peut permettre d'en fournir une image. Cette idée est née dans les années 70, et la première image construite à partir de l'analyse d'impédance a été publiée en 1978 (78). Afin d'obtenir une coupe tomographique d'un organe, le principe est d'y apposer plusieurs électrodes. Deux électrodes sont utilisées pour appliquer un courant électrique, une 3^{ème} pour recueillir la tension de ce courant et déduire l'impédance des tissus traversés. Cette procédure est répétée pour chaque paire d'électrode possible. Ainsi, en plaçant autour du thorax 16 électrodes on obtient $N(N-3)/2 = 104$ mesures d'impédance différentes (figure 1). Ces mesures sont ensuite utilisées pour reconstruire une image, qui sera diffusé sur un moniteur associé. L'image pulmonaire produite est une coupe transversale de même orientation qu'une coupe scannographique (le poumon droit est à gauche, la région antérieure en haut) (figure 2). Plus le nombre d'électrode est élevée, plus la résolution est bonne. Obtenir

une résolution spatiale satisfaisante pour une analyse anatomique fine comparable à celle du scanner nécessiterait un nombre d'électrodes trop élevé pour être réalisé actuellement. De plus, les électrodes sont sensibles aux variations du signal électrique au travers d'une région dont l'épaisseur est environ la moitié de la largeur du thorax. L'EIT ne peut donc pas être utilisé pour réaliser un diagnostic ou une analyse anatomique précise. Mais du fait de la fréquence très élevée d'images produites, l'EIT permet une analyse fonctionnelle du tissu analysé. En effet, la plupart des appareils d'EIT fournissent 50 images/sec grâce généralement à 16 électrodes. Du fait du recueil d'un signal électrique, la détection de courants d'autres sources, tel que la présence d'un pace-maker ou la réalisation de mouvement par le patient, parasiteront l'image (79).

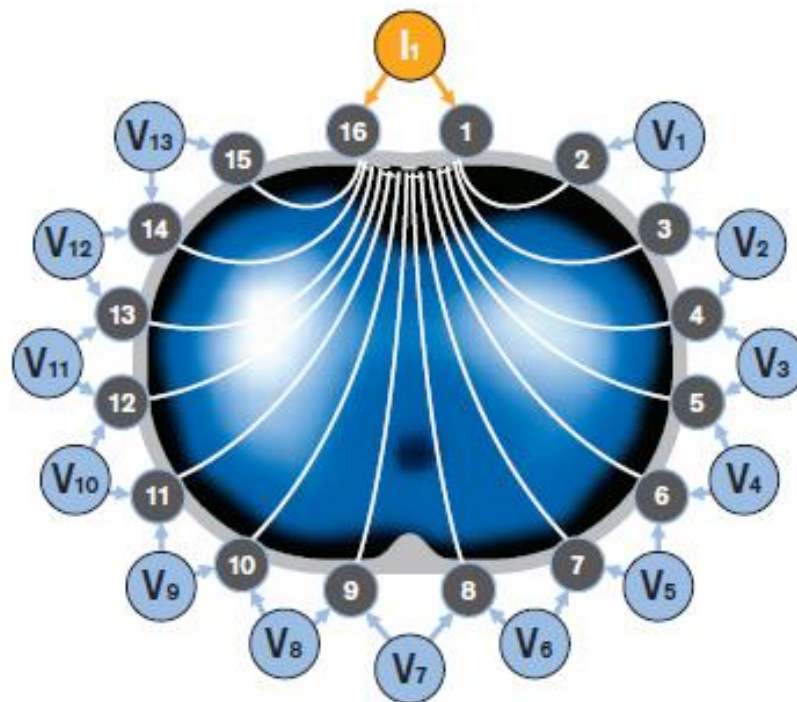


Figure 1 : principe de construction de l'image par EIT.

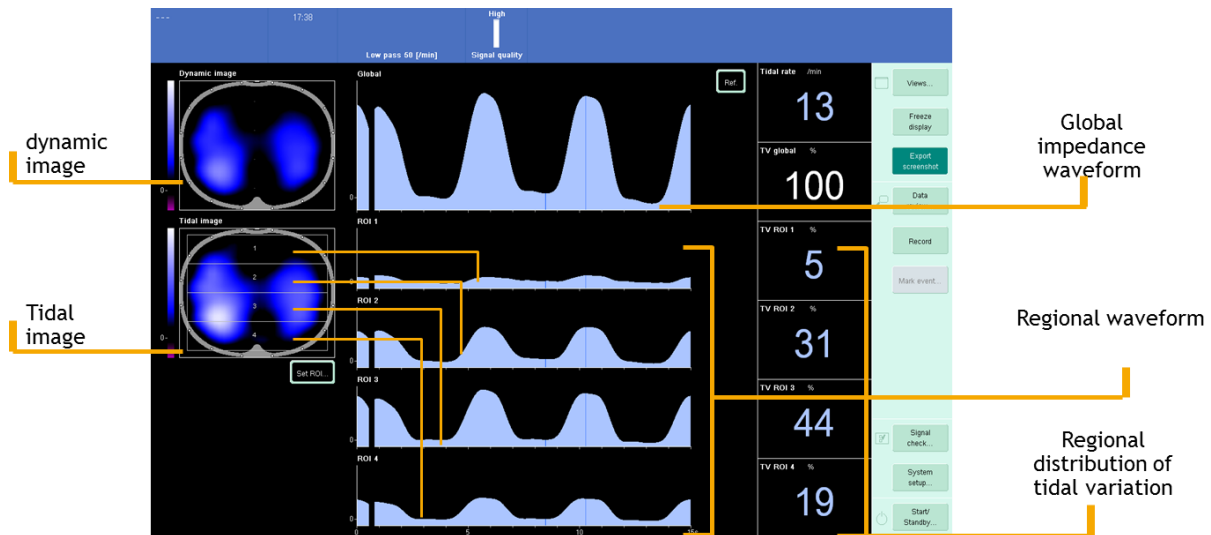


Figure 2: principe de construction de l'image d'EIT

Le poumon a une résistivité cinq fois supérieure à celle des autres tissus mous du thorax. Cette résistivité va augmenter avec l'inspiration : les alvéoles vont gonfler en se remplissant d'air, le courant électrique doit donc la contourner. La résistivité du poumon va donc augmenter avec l'inspiration dans les zones où le volume d'air se distribue. En illustrant ce changement de résistivité, on peut obtenir une image fonctionnelle du poumon et de la distribution de la ventilation. La perfusion sanguine et les mouvements cardiaques (80) influencent aussi les valeurs d'impédance mesurées par l'EIT, Afin de s'affranchir de ces valeurs non désirées, la plupart des appareils utilisent des filtres de fréquence afin d'exclure ces valeurs des analyses finales.

Les électrodes d'EIT sont placées autour d'une ceinture, fixée au thorax du patient, au niveau de la région à étudier. Bien que les données recueillies par l'EIT ne soient pas opérateur-dépendantes, il est crucial (en cas d'analyses répétées et/ou sur plusieurs heures) que la position des électrodes reste inchangée, car les données recueillies varient avec celle-ci (81–83). Classiquement, la ceinture d'EIT n'est pas positionnée en dessous du 6^{ème} espace intercostal, car le diaphragme entrerait dans le champ d'analyse et amputerait une partie du champ pulmonaire (83).

Validation des données recueillies

Sur le moniteur d'EIT, la variation d'impédance globale et dans des régions d'intérêts préalablement choisies sera visible. Elle sera représentée par l'appareil sous forme de courbes

sinusoïdales. Cette sélection des régions d'intérêt peut aider à la visualisation d'une hétérogénéité de ventilation. De plus, le moniteur illustrera cette variation d'impédance par une image reconstruite de la coupe thoracique, permettant de visualiser en temps réel la distribution de la ventilation.

Evaluation de la variation du volume pulmonaire à partir de la variation d'impédance (Δz)

Les appareils d'EIT sont capables d'identifier précisément les pics et nadir d'impédance, isolant ainsi chaque cycle respiratoire ainsi que les valeurs d'impédance de fin d'inspiration et d'expiration, et ce pour chaque pixel. La variation d'impédance (notée Δz) globale à chaque cycle respiratoire et sa distribution régionale renseigne donc sur la distribution du VT au sein du parenchyme pulmonaire étudié, et par extension sur les variations de volume pulmonaire. L'analyse de la ventilation régionale et la corrélation avec les volumes pulmonaires a d'abord été validée sur des études animales. A partir de l'analyse de la ventilation de 12 cochons anesthésiés et ventilés, Hinz et coll. ont identifié une forte corrélation entre la distribution régionale de la ventilation obtenue par scintigraphie et celle obtenue par EIT (84), établissant ainsi la capacité de l'EIT à quantifier la distribution de la ventilation. Les mêmes résultats ont été obtenus en comparant l'EIT au scanner (85), à la méthode de dilution de gaz tel que l'hexafluorure de soufre (86) ou à la tomographie par émission de positron (87). Ces données ont ensuite été confirmées par une étude humaine réalisée chez 10 patients anesthésiés. Les données de l'EIT ont été comparées aux données scannographiques obtenues lors d'insufflations lentes, et ont confirmées les données animales préalables (9).

Outils de description de la ventilation régionale

A partir des valeurs de Δz régionale ou par pixel, plusieurs outils décrivant la répartition de la ventilation ont été développés. L'index d'inhomogénéité (GI) (88), est calculé à partir des valeurs de Δz de chaque pixel, et à partir d'une valeur médiane de Δz calculée pour chaque insufflation. La somme de la différence absolue entre les Δz de chaque pixel et la valeur médiane de toute l'image représente la variation de la distribution de la ventilation. Afin que cette inhomogénéité soit comparable entre chaque cycle et chaque patient, cette somme est ensuite rapportée à la somme de toutes les valeurs de Δz de chaque pixel :

$$GI = \frac{\sum_{x,y \in \text{lung}} |DI_{xy} - \text{Median}(DI_{\text{lung}})|}{\sum_{x,y \in \text{lung}} DI_{xy}}$$

Le coefficient de variation du Δz est aussi parfois utilisé pour décrire la répartition de la ventilation (89–91). Une autre méthode utilisée pour décrire la distribution régionale de la ventilation est le rapport $VT_{\text{dorsal}}/VT_{\text{global}}$ (ou $VT_{\text{ventral}}/VT_{\text{global}}$). Ce rapport est calculé en définissant 2 régions d'intérêt, antérieur et postérieur, respectivement de 50 % de la hauteur du thorax. Les patients analysés par EIT étant le plus souvent en décubitus dorsal, ce rapport décrivant la distribution antéro-postérieure de la ventilation présente un intérêt clinique (92–94). En définissant différentes régions d'intérêt, il est possible de créer d'autres analyses descriptives (latérale par exemple). Le centre de ventilation est un autre indice parfois utilisé pour décrire la répartition de la ventilation. Selon les auteurs, sa méthode de calcul peut varier, mais il est utilisé pour décrire la distribution de la ventilation antéro-postérieure (94–96).

Evaluation du volume pulmonaire de fin d'expiration

L'analyse des valeurs d'impédance de fin d'expiration et leur évolution en fonction des paramètres ventilatoires renseignent sur les variations de volume pulmonaire. Lors d'une étude réalisée sur 10 patients ventilés, Hinz et coll. ont objectivé une corrélation entre les valeurs d'impédance de fin d'expiration (EELI) et le volume pulmonaire de fin d'expiration mesuré par dilution d'azote (10). Ainsi, il est possible d'observer les variations de volumes pulmonaires de fin d'expiration en fonction des paramètres ventilatoires.

Estimation de la compliance régionale

Il est possible de combiner les données de l'EIT avec les mesures physiologiques obtenues sur le respirateur telles que les pressions des voies aériennes. Ainsi, l'EIT peut associer aux variations d'impédance la pression motrice. La variation d'impédance étant associée à la variation de volume (pulmonaire ou régional), il est possible de visualiser les changements de compliance régionale induit par différentes manœuvres ou changement de posture et de générer

une courbe pression/volume pour chaque pixel, et ainsi une analyse de compliance régionale (97,98). Bien que la plupart des études se concentrent sur des animaux ou des patients sédatisés avec une ventilation mécanique en volume ou pression contrôlée, ces résultats peuvent aussi être obtenus en ventilation spontanée avec aide inspiratoire (99).

Visualisation des zones d'ouverture/fermeture cyclique

La présence de collapsus et/ou d'œdème lésionnel induisent une augmentation des pressions d'ouverture des régions pulmonaires déclives. Cette augmentation de pression d'ouverture peut être visualisée par l'EIT lors d'une insufflation lente : les régions dépendantes vont s'ouvrir lorsque leur pression d'ouverture sera atteinte, ce qui se traduit par un retard à l'élévation du Δz par rapport aux régions non dépendantes. Ce retard, appelé *regional ventilation delay*, illustre l'hétérogénéité de ventilation, et diminue lorsque les réglages ventilatoires permettent le recrutement des zones dépendantes. Cet indice a montré sa fiabilité comparativement au scanner sur des modèles animaux (100,101).

Estimation de la surdistension et du collapsus

Si plusieurs méthodes décrites ci-dessus permettent de visualiser et/ou quantifier les zones de collapsus et leur impact sur la mécanique ventilatoire, les zones de surdistension peuvent présenter de plus grandes difficultés pour être identifiées. Afin de répondre à cette problématique, Costa et coll. ont développé en 2009 un algorithme permettant de quantifier les zones de collapsus et surdistension lors d'une épreuve de titration de PEEP. Pour ce faire, les auteurs comparent l'évolution de la compliance de chaque pixel (à partir de leur valeur de Δz et des pressions intra-thoraciques fournies par le respirateur) au fil de l'épreuve de titration. La compliance de chaque pixel va alors suivre une courbe parabolique : une PEEP sera associée à une compliance maximale, correspondant au meilleur compromis local entre la surdistension et le collapsus alvéolaire. Autour de cette valeur de PEEP, la compliance va diminuer en cas d'augmentation de la PEEP du fait d'une majoration de la surdistension alvéolaires, ainsi qu'en cas de diminution de la PEEP, secondairement au développement d'un collapsus. En groupant les données de chaque pixel, l'EIT peut calculer l'importance du collapsus apparaissant lors de la diminution de la PEEP par rapport à la PEEP maximale, ainsi que la surdistension par rapport

à la PEEP minimale (102). A partir de cette méthode, la PEEP optimale sélectionnée est celle correspondant au meilleur compromis entre la surdistension et le collapsus pour chaque pixel. Cet algorithme, d'abord validé chez l'animal puis sur des patients, fournit une aide précieuse pour la sélection du « meilleur » niveau de PEEP chez les patients.

Une autre méthode a été évaluée pour estimer la surdistension et le collapsus selon la PEEP appliquée. Afin de visualiser la surdistension, Liu et coll. ont comparé l'image pulmonaire de fin d'expiration en identifiant les zones pulmonaires aérées (définies comme celle dont la valeur d'impédance était d'au moins 25% celle de la valeur d'impédance maximale de l'image), et l'image de la distribution du VT. Ainsi, les zones aérées mais n'entrant pas en jeu dans la distribution du VT étaient considérées surdistendues. Les zones pulmonaires non aérées en fin d'expiration mais participant à la distribution du VT étaient considérées comme subissant un phénomène d'ouverture/fermeture cyclique. Enfin, la visualisation du recrutement obtenus lors d'une augmentation de PEEP se faisait en comparant les images de fin d'expiration entre les 2 niveaux de PEEP (103). D'autres méthodes permettant d'évaluer ces 2 paramètres ont été développés. En déterminant la position du centre de ventilation, il est possible de quantifier le nombre de pixel situés sous ce point et ne participant que très peu à la distribution du VT (appelés alors « espace mort dépendant »). Ces pixels reflètent les territoires pulmonaires potentiellement recrutables. A l'inverse, les pixels situés au-dessus de ce point et ne participant que très peu à la distribution du VT (« espace mort non-dépendant ») reflètent les territoires potentiellement surdistendus (104). Cette méthode a été comparée aux courbes pressions volumes sur des patients présentant un SDRA avec des résultats similaires, ce qui suggère que cette technique peut permettre une estimation du recrutement par EIT (105). Enfin, Eronia et coll. ont évalué la performance de la variation de l'EELI au fil des cycles respiratoires pour estimer l'apparition d'un collapsus ou d'une surdistension sur une population de 16 patients hospitalisés pour SDRA. Après une manœuvre de recrutement et une PEEP appliquée selon le protocole *ARDS network*, la variation de l'EELI à chaque cycle respiratoire était analysée. Une diminution d'au moins 10% en dix minutes était attribuée à l'apparition de collapsus, la PEEP était alors augmentée de 2cmH₂O. Une augmentation de 10% ou plus était attribuée à de la surdistension, motivant une diminution de la PEEP de 2cmH₂O. La PEEP ainsi sélectionnée par EIT était associée à un meilleur rapport PaO₂/FiO₂ et une diminution de la pression motrice comparativement à la PEEP utilisée par le protocole de l'*ARDS network*. En revanche, si cette stratégie montrait une amélioration de la compliance des régions dépendantes, elle était aussi associée à l'apparition d'une surdistension des régions antérieures (106).

Distribution de la perfusion pulmonaire

Enfin, la perfusion pulmonaire peut être évaluée sur certains appareils d'EIT. Cette procédure nécessitant l'injection d'un bolus de sérum salé et la réalisation d'une apnée a présenté des résultats comparables à la tomographie par émission de positron chez l'animal (107–109). Une autre technique de traitement du signal se focalisant sur l'analyse d'un signal pulsatile corrélé aux battements cardiaques permet à l'EIT de s'affranchir du bolus de solution salé (110). Il est ainsi possible d'analyser la vasoconstriction hypoxique induite par une ventilation monopulmonaire (111) ou la vasodilatation induite par l'administration de prostaglandines (112). La contrepartie à cette détection par l'EIT de la perfusion lors de l'injection d'une solution conductrice est le potentiel parasitage des résultats par la perfusion de sérum salé isotonique durant un examen (113).

Bien que ces indices permettant de décrire la ventilation régionale ont été développés puis validés chez l'animal et/ou l'homme, les valeurs normales de ces différents paramètres n'ont pour l'heure pas été établies. Yang et coll. ont cherché à identifier ces valeurs normales dans une population de 75 patients sains en ventilation spontanée. Les valeurs ainsi obtenues étaient de $48,7\% \pm 1,7\%$ pour le centre de ventilation, $48,1\% \pm 5,4\%$ du VT se distribuait dans la moitié dorsale des poumons, l'index d'inhomogénéité était de 0.49 ± 0.04 et le *regional ventilation delay* était à 7.0 ± 2.0 . Ces valeurs ne sont probablement pas extrapolables à une population de sujets sains sous ventilation mécanique (114).

Utilisation clinique

Visualisation directe de la ventilation

Les premières études utilisant l'EIT pour produire une image pulmonaire datent de 1987. En visualisant la respiration spontanée de six volontaires sains et en extrayant les données d'impédance recueillies, Harris et coll. ont montré une association entre le cycle respiratoire et les variations d'impédance mesurées (115). Cette étude illustre aussi les conséquences du décubitus latéral sur la répartition de la ventilation. En réalisant un décubitus latéral droit, la perte de compliance du poumon droit se visualise sur les images d'EIT par une augmentation

plus rapide et plus importante des valeurs d'impédance du poumon gauche. Les modifications induites par un changement de position chez un sujet sain semblent se stabiliser après environ 15 minutes (116). Les régions thoraciques exclues de la distribution du VT peuvent être visualisées par l'EIT : ainsi, des situations pathologiques telles qu'un pneumothorax pourront être identifiées lors du monitoring (117), ou encore la reventilation d'une région pulmonaire après évacuation d'un épanchement pleural (118).

Contrôle de procédures thérapeutiques

La visualisation de la ventilation et de sa répartition par le moniteur d'EIT permet un contrôle direct de plusieurs procédures et de leurs effets secondaires. Ainsi, l'EIT permet de contrôler la position de sonde d'intubation, en particulier en cas de ventilation mono-pulmonaire dans le cadre de chirurgie thoracique (119). De la même manière, sur un modèle animal, puis sur des nouveaux nés hospitalisés en soins intensifs, Steinmann et coll. ont montré que l'EIT permettait d'évaluer le dérecrutement induit par une manœuvre d'aspiration endotrachéale (120,121). L'impact des manœuvres de recrutement sur la distribution spatiale du VT est aussi visualisable par monitoring EIT (122,123). Enfin, la prédiction du succès d'extubation après épreuve de ventilation spontanée monitorée par EIT a montré des résultats encourageants. Plusieurs indices tels que l'index d'inhomogénéité, L'EELI ou la distribution du VT visualisée par la variation d'impédance semblent être des éléments prédictifs de succès ou d'échec de ventilation spontanée (124–126).

Utilisation de l'EIT en péri-opératoire

Le monitoring péri-opératoire des patients fait aussi l'objet de la recherche autour de l'EIT. En particulier lors de l'induction anesthésique, l'EIT permet d'évaluer différentes stratégies ayant pour but un maintien de la capacité résiduelle fonctionnelle des patients (127). La faisabilité du monitoring prolongé de plusieurs heures de la ventilation mécanique durant la période per-opératoire a également été établie lors d'une étude précédente (128). L'EIT permet en per-opératoire une individualisation de la PEEP, soit après des manœuvres de recrutement et en mesurant le *regional ventilation delay index* (129), soit par estimation du collapsus et de la surdistension au cours d'une titration de PEEP chez les patients obèses subissant une

chirurgie abdominale (130). Cette individualisation permet une diminution de l'hypoxémie et des atélectasies post-opératoires.

Identification de la « PEEP optimale »

Un intérêt majeur de l'EIT est l'identification et la sélection de la « PEEP optimale » pour chaque patient. En visualisant l'impact direct des réglages de ventilation mécanique sur la distribution régionale, il est théoriquement possible d'individualiser la prise en charge de nos patients. Ainsi, plusieurs études ont évalué les résultats d'épreuves de titration de PEEP (le plus souvent décrémenteuses, après manœuvre de recrutement pour s'affranchir de tout collapsus résiduel), d'abord sur modèle animal (131), puis sur des populations différentes telles que les patients en post-opératoire de chirurgie cardiaque (95,132). La sélection de la PEEP selon les données de l'EIT a ensuite fait l'objet d'essais cliniques. Une étude ainsi menée sur 100 patients âgés de plus de 65 ans bénéficiant d'une chirurgie thoracique avec ventilation monopulmonaire a évalué l'impact d'une PEEP individualisée par l'EIT (à partir d'une estimation de la surdistension et du collapsus lors d'une titration de PEEP) sur l'oxygénation et la mécanique ventilatoire, comparée à une ventilation standardisée (PEEP réglée à 5cmH₂O). La PEEP était significativement plus élevée dans le groupe de patients aux réglages individualisés (8cmH₂O vs 5cmH₂O). Celle-ci s'accompagnait d'une amélioration du rapport PaO₂/FiO₂ et de la compliance dans le groupe interventionnel (133). L'utilisation d'autres indices tels que l'index d'inhomogénéité a aussi été évalué pour l'individualisation de la PEEP chez des patients sans pathologie pulmonaire. Ces indices suggèrent régulièrement une PEEP différente de celle obtenue par d'autres méthodes (telles que la compliance globale ou la courbe pression/volume), soulignant la potentielle limite de ces paramètres généraux (134).

Impact sur la ventilation au cours de l'oxygénothérapie à haut débit

L'EIT a permis d'évaluer l'impact d'autres méthodes d'oxygénation telles que l'oxygénothérapie à haut débit. Cette procédure a révélé sa capacité à augmenter le volume pulmonaire de fin d'expiration (visible par l'augmentation de l'EELI), que ce soit en décubitus ventral ou dorsal, et ce particulièrement dans les régions dépendantes, suggérant un recrutement de ces zones propices au collapsus (135–138). Ce recrutement augmente avec le débit de

l'oxygénothérapie, mais peut en contrepartie être à l'origine d'une surdistension des régions non-dépendantes. Cette surdistension est visible par la diminution de la variation d'impédance des zones non-dépendantes et aérées (139).

Apport de l'EIT dans le suivi des malades non critiques

L'EIT est en parallèle de plus en plus utilisée pour le suivi de patients ambulatoires en adjonction avec les examens conventionnels. Cet examen permet pour des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive ou un asthme, d'analyser l'hétérogénéité spatiale et temporelle de la fonction pulmonaire à l'état de base ou après intervention thérapeutique telle que l'inhalation de bronchodilatateurs (91,140,141). L'EIT permet par ailleurs de visualiser les répercussions fonctionnelles de maladies diagnostiquées au scanner thoracique. Guérin et coll. ont par exemple décrit l'aspect EIT d'une dysfonction de greffon pulmonaire gauche avec surdistension du poumon natif (142).

Monitoring par EIT des patients présentant un SDRA

Le monitoring de la ventilation mécanique des patients présentant un SDRA est un des principaux intérêts de l'EIT. Il répond à un besoin de 1) monitorer l'impact de nos thérapeutiques sur la fonction pulmonaire, 2) adapter les paramètres ventilatoires, et 3) limiter le développement de VILI. Les mesures de mécanique respiratoire accessibles sur le respirateur ne fournissent qu'une information partielle, car l'évaluation est très globale. En d'autres termes, les effets néfastes du SDRA sur certaines régions seront « masqués » par d'autres ne présentant pas ces effets négatifs. L'EIT, par une analyse fonctionnelle régionale, peut permettre de mettre en évidence la présence de surdistension ou collapsus, qui pourraient passer inaperçues avec les autres outils de monitoring actuellement disponibles.

Limites de l'EIT pour le calcul des volumes pulmonaire de fin d'expiration

Très tôt, les données obtenues par l'EIT ont été utilisées pour l'analyse de la ventilation des patients présentant un SDRA. Du fait de l'hétérogénéité des lésions pulmonaires induites par la pathologie pulmonaire et l'œdème lésionnel qui en résulte, la déduction des volumes pulmonaires à partir des valeurs d'EIT reste délicate. En effet, Bikker et coll. ont comparés les volumes pulmonaires dérivés des données de l'EIT avec les valeurs obtenues par technique de dilution à l'azote chez 25 patients ventilés en réanimation, au décours d'une épreuve de titration de PEEP. Leurs résultats montrent une faible corrélation entre l'EELI et le volume pulmonaire obtenu par mesure directe. En revanche, les variations d'EELI suivent celles des volumes pulmonaires : ainsi une augmentation d'EELI est bien en faveur d'une augmentation des volumes pulmonaires (143). Ces résultats ont ensuite été confirmés sur une population de patients présentant spécifiquement un SDRA. Les résultats obtenus par EIT ont été comparés à une méthode de mesure directe des volumes par dilution d'hélium : l'EIT était corrélée à la technique de dilution d'hélium pour évaluer l'impact d'une augmentation de PEEP sur les volumes pulmonaires, mais cette corrélation reste limitée (144). Si l'EELI ne permet pas actuellement une mesure précise des volumes pulmonaires, son évolution est en revanche bien le reflet de celle des volumes de fin d'expiration.

Limites de l'EIT induites par l'hétérogénéité cranio-caudale des lésions pulmonaires

Cette hétérogénéité ventilatoire va s'illustrer aussi en analysant les différences cranio-caudales des données de l'EIT. Bikker et coll. ont analysé la compliance régionale et le centre de ventilation obtenu par EIT lors d'une titration de PEEP à 2 niveaux thoraciques différents. Ils ont mis en évidence des réponses différentes à cette titration de PEEP, notamment une compliance optimale obtenue à des PEEP plus basses pour les régions crânielles, et plus particulièrement dans les zones non dépendantes. Ces données reflètent le caractère déclive des zones de collapsus secondaires au SDRA (145).

Identification du recrutement alvéolaire

Malgré cette forte hétérogénéité, l'EIT a montré sa capacité à visualiser le recrutement et les zones de collapsus lors d'une épreuve de titration de PEEP. Une étude réalisée sur un modèle de SDRA de cochons a montré que l'EIT offre des résultats similaires au scanner pour la visualisation de la répartition des volumes pulmonaires lors d'une titration de PEEP, confirmant la capacité de l'EIT à visualiser le recrutement et/ou dérecrutement (146). De plus, l'EIT permet une analyse de la compliance régionale des patients en SDRA. Sur un modèle de SDRA réalisé sur cochon, l'EIT a montré une forte corrélation avec le scanner pour visualiser les régions recrutées lors d'une insufflation lente (100,147). Ces données ont été confirmées chez des patients : l'analyse des courbes pression-volume régionales par EIT permettant d'identifier l'hétérogénéité des lésions pulmonaires induites par le SDRA (148). D'autres méthodes ont illustré chez les patients présentant un SDRA l'hétérogénéité de la répartition de la ventilation comparativement à des sujets sains, telle que l'analyse de la constante de temps respiratoire τ . Celle-ci reflète un phénomène d'ouverture/fermeture cyclique, et est particulièrement altérée chez les patients présentant un SDRA (149). L'EIT permet donc une analyse régionale autrement impossible avec les paramètres de mécanique ventilatoires obtenus avec la mesure des pressions intra-thoraciques ou les résultats des gaz du sang, qui ne reflète que l'impact global des paramètres ventilatoires. L'utilisation seule de la compliance pulmonaire globale pour la sélection de la PEEP des patients en SDRA n'est donc pas systématiquement associée au meilleur compromis entre la surdistension et le collapsus : 6 cochons analysés en EIT après induction d'un SDRA par lavage alvéolaire ont montré que la PEEP associée à la meilleure compliance globale pouvait être associée à une surdistension des régions non dépendantes (150).

Réponse pathologique à la ventilation mécanique spécifique au SDRA

Le monitoring par EIT des patients hospitalisés pour SDRA a par ailleurs permis de mettre en évidence de nouveaux mécanismes pathologiques potentiellement favorables au développement de VILI. Yoshida et coll. ont en effet illustré l'impact d'efforts respiratoires spontanés sur un modèle animal de SDRA sous ventilation mécanique. Les efforts spontanés sur ce modèle déclenchent une baisse de la pression pleurale plus importante dans les régions dépendantes par rapport aux régions non dépendantes, entraînant une bascule du volume intra-

pulmonaire des régions antérieures vers les régions postérieures, appelée *pendelluft effect* (151). Ces résultats ont été confirmés sur une population de 20 patients hospitalisés pour SDRA : la diminution de l'assistance respiratoire entraînant l'apparition d'efforts spontanés des patients ont révélé l'apparition de ce *pendelluft effect* associé à des signes d'insuffisance respiratoire tels que la polypnée ou la pression d'occlusion (152). D'autres réglages ventilatoires peuvent favoriser l'apparition de ce phénomène, tel que l'augmentation du débit inspiratoire en mode volume contrôlé (153). La quantification de l'effet *pendelluft* peut se faire par la mesure de la différence entre le Δz régionale et globale et le délai régional d'augmentation du Δz (154).

Sélection de la « PEEP optimale »

Comme nous l'avons vu plus haut, la sélection de la PEEP optimale à appliquer aux patients traités pour SDRA reste l'objet de controverses, car elle doit lutter au maximum contre le collapsus pulmonaire tout en limitant la surdistension. Plusieurs études ont eu pour but d'évaluer le potentiel bénéfique d'une individualisation de la PEEP basée sur les données de l'EIT.

Résultats des études animales

Les premières études animales ont été menées sur des modèles porcins de SDRA réalisés par lavage alvéolaire au sérum salé. La PEEP sélectionnée à partir de l'estimation de la surdistension et du collapsus a montré un bénéfice sur l'oxygénation et la compliance pulmonaire comparée à une PEEP sélectionnée à partir des recommandations de l'ARDS *network* (155). Le scanner montre par ailleurs une diminution des lésions associées à l'ARDS lors de l'application de cette PEEP optimale (156). Ces résultats n'ont pas été confirmés par une seconde étude réalisée sur 18 cochons, dont le SDRA était réalisé par lavage broncho-alvéolaire et par ventilation à hauts volumes (20ml/Kg). Dans cette étude, l'individualisation de la PEEP par EIT n'a pas montré de bénéfice sur les échanges gazeux, la mécanique respiratoire ou les observations histopathologiques, comparée au groupe contrôle (157). Les études animales suggèrent en parallèle une amélioration du rapport ventilation/perfusion lors d'une stratégie de ventilation basée sur les données de l'EIT telles que le *regional ventilation delay*, ce qui devrait impacter positivement les échanges gazeux (158).

Impact clinique et gazométrique sur les patients

Dans une étude prospective, Zhao et coll. ont analysé l'impact gazométrique et respiratoire d'une PEEP sélectionnée par EIT chez 24 patients présentant un SDRA sévère avec rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inférieur à 100, et les ont comparés à une cohorte historique de 31 patients. Dans cette étude également, la sélection de la PEEP s'est faite à partir de l'estimation du collapsus et de la surdistension lors d'une épreuve de titration de PEEP. Le groupe contrôle recevait une PEEP réglée 2cmH₂O au-dessus du point d'inflexion de la courbe pression/volume réalisée lors d'une manœuvre d'insufflation lente. Les résultats mettaient en évidence une PEEP plus élevée dans le groupe interventionnel (18cmH₂O Vs 14cmH₂O), ainsi qu'une compliance pulmonaire plus élevée (26ml/cmH₂O Vs 20ml/cmH₂O), sans différence significative sur le pronostic clinique des patients (159).

Une étude randomisée a comparé l'impact des réglages de PEEP basés sur l'EIT (là aussi basée l'identification de la surdistension et du collapsus régional, mais cette fois-ci combinée avec l'index d'inhomogénéité), et la PEEP réglée à partir des recommandations de l'*ARDS network* (155), sur une population de 114 patients présentant un SDRA. Le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ médian était d'environ 170. L'intervention se déroulait durant les quatre premiers jours. Aucune différence n'a été mise en évidence sur la mortalité entre les 2 groupes, ni sur les valeurs de mécaniques ventilatoires ou de PEEP utilisée (160). Des résultats discordants ont été obtenus dans une étude sur 87 patients présentant un SDRA avec rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inférieur à 200. Le groupe contrôle recevait cette fois-ci une PEEP basée sur la courbe pression volume. Cette étude a mis en évidence un bénéfice des réglages basés sur l'EIT sur la compliance et sur la survie des patients. A noter que seule cette étude a pour l'instant suggéré un effet bénéfique d'une individualisation de la PEEP à partir des données de l'EIT sur le pronostic des patients (161). Les études animales suggèrent pourtant une amélioration du rapport ventilation/perfusion lors d'une stratégie de ventilation basée sur les données de l'EIT telles que le *regional ventilation delay*, ce qui devrait être associé à une amélioration de la gazométrie des patients (158). Ainsi l'impact clinique, gazométrique et respiratoire d'une individualisation de la PEEP basée sur les données de l'EIT reste discordant selon les études, ce qui peut être en partie expliqué par les différences méthodologiques, l'hétérogénéité des patients, et les critères EIT utilisés.

En effet, les paramètres utilisés pour la sélection de la PEEP par l'EIT peuvent conduire à des valeurs de PEEP optimales très différentes. Sur 30 patients présentant un SDRA, la PEEP optimale désignée par les courbes de surdistension/collapsus indiquaient des valeurs de PEEP significativement plus basses que celles désignées par les valeurs d'EELI ou de l'index d'inhomogénéité (162). Il n'y a actuellement aucun consensus sur les paramètres obtenus en EIT à privilégier pour sélectionner la PEEP à appliquer chez des patients présentant un SDRA.

Le bénéfice de l'EIT pour la sélection de la PEEP à appliquer aux patients fait l'objet d'études randomisées actuellement en cours (NCT04247477 ; NCT03793842 ; NCT03112512)

Apport de l'EIT sur le choix des modes et stratégies ventilatoires

L'EIT a permis de monitorer l'impact physiopathologique de différentes stratégies ventilatoires telle que l'*open lung approach*, (40,163) et confirmer un bénéfice sur l'homogénéité de la ventilation par le recrutement des régions dorsales (164). La gestion du VT a fait elle aussi l'objet de quelques études. D'abord sur modèle animal, permettant de visualiser le recrutement des zones postérieures et la surdistension des zones antérieures induits par une ventilation à haut VT (10ml/Kg) (96). Puis Becher et coll. ont évalué l'impact d'une stratégie ventilatoire basée sur l'EIT, permettant de modifier le VT et la PEEP selon les résultats. Pour l'évaluation du recrutement, une manœuvre de recrutement était réalisée à la suite de laquelle la PEEP était majorée de 3cmH₂O. En cas de bénéfice sur la compliance régionale, cette PEEP était maintenue. Puis la pression motrice était diminuée de moitié. La diminution de la compliance régionale après cette modification était interprétée comme une ouverture/fermeture cyclique, et motivait une nouvelle augmentation de la PEEP. Si au contraire la compliance augmentait, ce résultat était alors associé à une surdistension, et motivait si possible une réduction de VT. Le *regional ventilation delay* était en parallèle analysé à chaque modification. Les résultats suggèrent là aussi l'utilisation d'une PEEP plus élevée guidée par l'EIT car elle est associée à une diminution du *regional ventilation delay* et une amélioration du rapport PaO₂/FiO₂. En revanche, le VT n'a été que peu modifié par ces résultats (165).

L'EIT pourrait en parallèle permettre de sélectionner le mode ventilatoire le plus adapté à chaque situation clinique, en visualisant directement l'influence des modes ventilatoires sur la ventilation régionale : Mauri et coll. ont ainsi décrit que l'impact d'une ventilation avec aide

inspiratoire variable permettait d'améliorer l'homogénéité de la ventilation régionale et le recrutement des régions postérieures (166).

Monitoring du décubitus ventral

Les manœuvres de décubitus ventral ont aussi fait l'objet d'une analyse par EIT. Les premières analyses animales ont permis de mettre en évidence la redistribution immédiate du VT secondaire à une amélioration de la compliance régionale dans les régions dorsales (et donc non dépendantes), ainsi que l'homogénéisation de la distribution de la ventilation mécanique lorsque le décubitus ventral est associé à une augmentation de la PEEP (167). Ces résultats ont été confirmés dans une seconde étude, objectivant une diminution de l'index d'inhomogénéité en décubitus ventral, sans modification de la distribution de la perfusion (168). L'homogénéisation de la ventilation se traduit aussi par l'égalisation des PEEP optimales entre les régions dorsales et ventrales. Alors qu'en décubitus dorsal les PEEP associées à la meilleure compliance régionale peuvent différer entre les régions dépendantes et non dépendantes, celles-ci s'égalisent en décubitus ventral (169). Bien que le décubitus ventral semble être associé à une diminution de la surdistension (169), celle-ci peut subsister malgré le contrôle strict des pressions intra-thoraciques (170). De plus, l'effet bénéfique du décubitus ventral semble s'atténuer avec le temps. Xin et coll. ont montré, sur un modèle porcin de SDRA créé par lavage à l'acide chlorhydrique, une diminution du recrutement des zones postérieures induite par le changement de position au 2^{ème} jour de ventilation mécanique comparativement au premier. Les régions ventrales quant à elles étaient le siège du même dérecrutement (171).

L'EIT fait l'objet d'un intérêt croissant pour explorer des conséquences physiopathologiques du décubitus ventral et prédire la réponse des patients à cette procédure. Deux études prospectives observationnelles visant à analyser la ventilation et perfusion des patients en décubitus ventral sont en cours avec pour objectif l'inclusion de 15 et 20 patients (NCT04605133 ; NCT04725227). Une 3^{ème} étude prospective incluant 50 patients a pour objectif d'évaluer la capacité de l'EIT à prédire la réponse au décubitus ventral des patients hospitalisés pour SDRA secondaire à une infection à SARS-Cov 2 (NCT04603755).

Dérecrutement induit par l'aspiration bronchique et le lavage broncho-alvéolaire

Les procédures à visées diagnostiques ou thérapeutiques avec un potentiel impact négatif sur la ventilation régionale ont fait aussi l'objet d'analyses par EIT. Le lavage broncho-alvéolaire notamment, fréquemment utilisé pour le diagnostic de pneumonie acquise sous ventilation mécanique, pourrait être à l'origine d'un dérecrutement de la région lavée et donc impacter la mécanique ventilatoire. Cette hypothèse est renforcée par la description clinique d'un patient où le lavage broncho-alvéolaire monitoré par EIT a entraîné une diminution de la variation d'impédance du territoire lavé, illustrant la diminution de la compliance régional par dérecrutement (172). Ces résultats ont ensuite été confirmés par une étude animale, mais celle-ci a mis en évidence un dérecrutement plus étendu que le seul territoire lavé. Cet impact ventilatoire persiste d'ailleurs après la fin de la procédure (173). Le mécanisme sous-jacent à cet effet ventilatoire du lavage broncho-alvéolaire peut être expliqué par l'aspiration du fibroscope, comme cela a au préalable été décrit lors des aspirations endotrachéales (174). Cette hypothèse pourrait expliquer par ailleurs la persistance du dérecrutement à distance de la procédure de lavage (175). Une autre hypothèse pourrait être la déplétion en surfactant pulmonaire suite au lavage. En revanche, des résultats discordants ont été publiés par un autre cas clinique décrivant un lavage broncho-alvéolaire chez un patient présentant une pneumonie condensante du lobe inférieur gauche. Ici, le monitoring par EIT a visualisé un recrutement du territoire lavé par diminution du collapsus pulmonaire (176).

Intérêt de l'EIT durant la pandémie secondaire au SARS-Cov 2

La pandémie mondiale associée au COVID-19 et les SDRA que celle-ci génère ont fait l'objet d'un intérêt particulier, notamment dans l'objectif d'optimiser les paramètres ventilatoires afin de les adapter à la grande variabilité des patients observés (177). Les épreuves de titration de PEEP dans cette population de patients spécifiques a montré des résultats similaires aux études précédentes, avec des PEEP optimales suggérées par l'EIT très différentes des tables de l'*ARDSnetwork* (178,179), et des niveaux de PEEP parfois très élevés. La diminution de la PEEP s'associait là aussi avec une redistribution du VT dans le territoire antérieur, ainsi qu'une chute de l'EELI (180).

L'EIT a montré sa capacité à fournir des informations jusque- là inaccessible au lit du patient durant la pandémie associée au SARS-Cov 2. Au-delà du seul effet des réglages de PEEP et de VT sur la ventilation régionale, l'EIT permet aujourd'hui d'évaluer l'impact de ces réglages sur la perfusion régionale (181). Ainsi, Perier et coll. ont mis en évidence l'impact du décubitus ventral et l'augmentation de la PEEP sur les rapports ventilation/perfusion. Si le décubitus ventral et l'augmentation de la PEEP permettait un recrutement des zones dépendantes, ces derniers n'avaient que très peu d'impact sur la perfusion, qui restait prédominante dans les zones déclives. Ces 2 procédures étaient donc associées sur 9 patients hospitalisés pour SDRA secondaire à la COVID-19 à une amélioration des rapports ventilation/perfusion (182).

Utilisation de l'EIT pour l'analyse ventilatoires du SDRA réfractaire

Les études évaluant les performances de l'EIT dans le SDRA sévère sous ECMO-VV sont à l'heure actuelle très peu nombreuses. Une première étude a évalué les données EIT des patients avant et après la mise en place de l'assistance. Ainsi, Camporota et coll. ont suggéré, à partir de la description de 2 patients, que l'EIT pouvait apporter une aide aux réglages de la ventilation mécanique avant et après la pose de l'ECMO, en identifiant la compliance régionale et l'hétérogénéité de ventilation en fonction de la PEEP. Ainsi, l'EIT pourrait être un outil permettant d'anticiper un échec de protection pulmonaire et identifier les patients nécessitant une assistance par ECMO (183). Ensuite seule une étude physiologique animale s'est intéressée aux réglages de la ventilation mécanique sous ECMO, et plus particulièrement l'impact de la ventilation spontanée. Cette étude suggère une équivalence entre une ventilation apnéique sous ECMO et la poursuite de la ventilation spontanée. L'EIT objectivait un recrutement des régions dorsales chez les animaux en ventilation spontanée sans majoration des lésions histologiques pulmonaires suggérant l'absence de majoration du VILI (184). Mais les études physiologiques plus poussées manquent encore afin d'évaluer la faisabilité de ce monitoring sur cette population dont la ventilation avec des faibles VT est très spécifique.

Position du problème

Les connaissances physiopathologiques du SDRA n'ont cessé de progresser ces dernières années. Sa forme ultime, le SDRA sévère réfractaire, pour lequel les patients bénéficient d'une assistance respiratoire par ECMO-VV, s'illustre par une atteinte pulmonaire très étendue. Dans ce contexte, la quasi-totalité des échanges gazeux peut être assurée par l'ECMO permettant de réduire l'intensité de la ventilation mécanique afin de limiter les lésions de VILI. Cette stratégie de ventilation ultra protectrice va également s'efforcer à minimiser les l'impact négatif de la surdistension et/ou le collapsus alvéolaire. Une individualisation de la prise en charge chez ces patients les plus à risque d'une ventilation mécanique délétère semble souhaitable même si peu d'études ont été faites dans cette population à ce jour.

L'EIT a montré sa capacité à fournir une analyse fonctionnelle et régionale de la ventilation chez les patients présentant un SDRA. La faisabilité et le bénéfice de l'utilisation de l'EIT dans cette population spécifique, ventilée avec de petit VT, n'ont pas été évalués à ce jour.

Au travers des travaux que constituent le corps de cette thèse, nous nous sommes posé les questions suivantes :

- L'EIT peut-elle permettre de visualiser la ventilation régionale d'une population de SDRA réfractaire assisté par ECMO-VV ?
- Peut-elle permettre de guider les réglages de la ventilation mécanique ?
- Peut-elle être une aide au monitoring des procédures thérapeutiques et diagnostiques utilisées chez cette population ?

Hypothèses

Les données que nous avons présentées illustrent les performances de l'EIT dans l'étude physiopathologique du SDRA en offrant une imagerie fonctionnelle en temps réel. Cet outil pourrait permettre de guider le clinicien sur 1) le réglage de la ventilation mécanique, 2) l'utilisation du décubitus ventral, et 3) l'impact du lavage-broncho-alvéolaire sur la ventilation régionale.

Nous avons par conséquent formulé les hypothèses suivantes :

- L'EIT permet de visualiser et quantifier la distribution du VT dans une population de SDRA réfractaire assistés par ECMO-VV, malgré les très faibles VT utilisés
- L'EIT offre la possibilité d'analyser, de localiser et de quantifier le recrutement, dérecrutement, la surdistension et le collapsus induits par différentes manœuvres (décubitus ventral, fibroscopie bronchique, modification de la PEEP)
- Le décubitus ventral peut modifier la PEEP optimale des patients
- La fibroscopie bronchiques induit un dérecrutement prolongé et localisé, et modifie la compliance régionale des patients.

Pour répondre à ces questions, nous avons conduit 3 études portant sur les patients hospitalisés en réanimation pour SDRA réfractaire assistés par ECMO-VV. Nous avons utilisé l'EIT pour monitorer l'impact des réglages de la PEEP, du décubitus ventral et de la fibroscopie bronchique sur la ventilation régionale de ces patients.

Chapitre 1 : Apport de la tomographie par impédance électrique pour la sélection de la pression expiratoire positive chez les patients assistés par ECMO veino-veineuse pour syndrome de détresse respiratoire aigu réfractaire.

La ventilation mécanique des patients présentant un SDRA réfractaire assistés par ECMO-VV n'a pour objectif que de limiter au maximum la majoration du VILI. Les paramètres optimaux à appliquer pour atteindre ce but (en limitant la surdistension et le collapsus dû à l'hétérogénéité des lésions pulmonaires) restent inconnus. L'EIT pourrait permettre de répondre à cette problématique, car elle autorise une analyse régionale fonctionnelle au lit du patient de l'impact des réglages du respirateur sur la mécanique ventilatoire. Elle pourrait permettre une étude de la distribution régionale de la ventilation dans cette population spécifique aux VT extrêmement réduits. Elle pourrait également identifier la PEEP optimale à appliquer afin de limiter la surdistension et le collapsus induit par le derecrutement suite à la baisse du VT. L'objectif de cette étude est d'évaluer la faisabilité d'une titration de PEEP monitorée par EIT et l'identification de la PEEP optimale à appliquer chez ces patients.

Nous avons réalisé une titration décroissante de PEEP (de 20 à 0cmH₂O par palier de 5cmH₂O) chez 15 patients présentant un SDRA réfractaire assistés par ECMO veino-veineuse. Hormis la PEEP, les autres paramètres ventilatoires sont restés identiques (la pression motrice était fixée à 14cmH₂O, la fréquence respiratoire à 20/min). Les patients étaient sédatés et curarisés afin d'assurer une adaptation parfaite au ventilateur. Nous avons analysé la distribution régionale du VT reflété par le Δz , l'évolution du volume pulmonaire de fin d'expiration par l'EELI, et évalué la surdistension et le collapsus à chaque niveau de PEEP afin d'identifier la PEEP optimale comme celle attribuant la plus faible surdistension avec un collapsus inférieur ou égal à 15%.

Les 15 patients analysés présentaient comme attendu des compliances pulmonaires effondrées (12,1–18,7ml/cmH₂O) ce qui conduisait à l'utilisation de très faible VT (2,9–4ml/kg de poids idéal). Ces résultats sont représentatifs des SDRA réfractaires assistés par ECMO-VV. Malgré ces faibles volumes, l'EIT a permis une analyse de la distribution régionale du VT et

des volumes pulmonaires de fin d'expiration. La décroissance de la PEEP était associée à une diminution de la compliance des régions dépendantes secondaire à l'apparition d'un collapsus, responsable d'une redistribution du VT vers les régions non dépendantes. La « PEEP optimale » était très différente entre les patients : elle était de 15cmH₂O pour 7 patients, 10cmH₂O pour 6 patients et 5cmH₂O pour 2 patients. De plus, cette PEEP optimale pouvait différer de celle identifiée par la compliance pulmonaire globale, illustrant les différences entre une analyse globale et régionale de la ventilation.

Cette étude montre donc que le monitoring par EIT d'une titration de PEEP chez des patients assistés par ECMO-VV pour SDRA réfractaire est réalisable, et permet une quantification de la distribution des volumes au sein du parenchyme pulmonaire. L'EIT illustre la grande hétérogénéité des atteintes de SDRA entre les patients, se confirmant par une grande variabilité du niveau de « PEEP optimale » entre chaque patient.

Ces résultats sont en faveur d'une personnalisation des paramètres de ventilation mécanique à l'aide d'outils permettant une mesure directe de la surdistension et du collapsus selon les réglages ventilatoires. Cette personnalisation est possible par EIT, et permet d'apporter des données supplémentaires que l'analyse des paramètres ventilatoires globaux ne peut pas fournir.

Les données issues de ce premier travail ont fait l'objet d'une publication scientifique dans *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine* (185).

Bedside Contribution of Electrical Impedance Tomography to Setting
Positive End-Expiratory Pressure for Extracorporeal Membrane Oxygenation–
treated Patients with Severe Acute Respiratory Distress Syndrome

Guillaume Franchineau^{1,2}, Nicolas Bréchet^{1,2}, Guillaume Lebreton^{1,3}, Guillaume Hekimian^{1,2}, Ania Nieszkowska^{1,2}, Jean-Louis Trouillet^{1,2}, Pascal Leprince^{1,3}, Jean Chastre^{1,2}, Charles-Edouard Luyt^{1,2}, Alain Combes^{1,2}, and Matthieu Schmidt^{1,2}

¹ INSERM, UMRS_1166-ICAN, Institute of Cardiometabolism and Nutrition, Université Pierre et Marie Curie Univ Paris 06, Paris, France;

² Medical Intensive Care Unit, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Pitié–Salpêtrière Hospital, Paris, France

³ Cardiac Surgery Department, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Pitié–Salpêtrière Hospital, Paris, France

Correspondence and requests for reprints should be addressed to Matthieu Schmidt, M.D., Ph.D., Service de Réanimation Médicale, iCAN, Institute of Cardiometabolism and Nutrition, Hôpital de la Pitié–Salpêtrière, 47 Boulevard de l’Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France. E-mail: matthieu.schmidt@aphp.fr

Abstract

Rationale: Optimal positive end-expiratory pressure (PEEP) is unknown in patients with severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) on extracorporeal membrane oxygenation receiving mechanical ventilation with very low tidal volume.

Objectives: To evaluate the ability of electrical impedance tomography (EIT) to monitor a PEEP trial and to derive from EIT the best compromise PEEP in this setting.

Methods: A decremental PEEP trial (20–0 cmH₂O) in 5 cmH₂O steps was monitored by EIT, with lung images divided into four ventral-to-dorsal horizontal regions of interest. The EIT-based PEEP providing the best compromise between overdistention and collapsed zones was arbitrarily defined as the lowest pressure able to limit EIT-assessed collapse to less than or equal to 15% with the least overdistention. Driving pressure was maintained constant at 14cmH₂O in pressure-controlled mode.

Measurements and Main Results: Tidal volume, static compliance, tidal impedance variation, end-expiratory lung impedance, and their respective regional distributions were visualized at each PEEP level in 15 patients on extracorporeal membrane oxygenation. Low tidal volume (2.9–4ml/kg ideal body weight) and poor compliance (12.1–18.7ml/cmH₂O) were noted, with significantly higher tidal volume and compliance at PEEP₁₀ and PEEP₅ than PEEP₂₀. EIT-based best compromise PEEPs were 15, 10, and 5 cmH₂O for seven, six, and two patients, respectively, whereas PEEP₂₀ and PEEP₀ were never selected.

Conclusions: The broad variability in optimal PEEP observed in these patients with severe ARDS under extracorporeal membrane oxygenation reinforces the need for personalized titration of ventilation settings. EIT may be an interesting noninvasive bedside tool to provide real-time monitoring of the PEEP impact in these patients.

Keywords: extracorporeal membrane oxygenation; electrical impedance tomography; positive end-expiratory pressure; acute respiratory distress syndrome; mechanical ventilation

At a Glance Commentary

Scientific Knowledge on the Subject: Very low tidal volume during severe acute respiratory distress syndrome on extracorporeal membrane oxygenation might cause pulmonary derecruitment when positive end-expiratory pressure (PEEP) is not adequately titrated. A properly titrated, individualized, maximum-recruitment strategy prevents cyclic end-expiratory collapse, and limits atelectrauma and the volutrauma risk. However, inappropriately high PEEP may also lead to overdistention, hyperinflation, and definitive lung damage. Continuous monitoring of PEEP effects on extracorporeal membrane oxygenation seems relevant.

What This Study Adds to the Field: Electrical impedance tomography provides simple, reliable, bedside, personalized evaluation of PEEP effects on extracorporeal membrane oxygenation. Wide diversity of patients' electrical impedance tomography-derived "best compromise" PEEPs was observed. Tidal volume distribution during a decremental PEEP trial (not preceded by a full recruitment maneuver) mainly decreased end-expiratory lung impedance in dorsal regions in favor of the medial–ventral region.

Introduction

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) has been proposed as an option to manage patients with severe acute respiratory distress syndrome (ARDS), refractory hypoxemia, or excessively high inspiratory-airway pressures and unable to tolerate a volume- and pressure- limited strategy (1). It also permits “ultraprotective” mechanical ventilation with further tidal volume and pressure reductions that might ultimately enhance lung protection of patients with ARDS and improve clinical outcomes (2, 3). Ultraprotective ventilation with very low tidal volume might obviously cause pulmonary derecruitment when positive end-expiratory pressure (PEEP) is not adequately titrated. Although high level evidence indicates that low tidal volume ventilation improves ARDS survival (4, 5), ventilation strategies during ECMO have received little attention (6). The results of a recent innovative study that evaluated mechanical ventilation settings and outcomes of a large cohort of ECMO supported patients with ARDS suggested that ECMO-treated patients would benefit from higher PEEP on conventional ventilation during the early ECMO period (7), highlighting the importance of preventing cyclic end-expiratory collapse during mechanical ventilation and reducing atelectrauma while maintaining a lungprotective strategy. In addition, extensive lung collapse on ECMO could cause increased ECMO blood flow, might unnecessarily prolong ECMO duration, and enhance the risk of ECMO-related complications. However, inappropriately high PEEP levels might also lead to overdistention, hyperinflation, barotrauma, and irreversible lung damage (8). In addition, hemodynamic instability secondary to right ventricular dysfunction might also limit high PEEP-level use (9). Hence, continuous monitoring of PEEP effects seems relevant.

Electrical impedance tomography (EIT) could allow individual, noninvasive, real-time, bedside, radiation-free imaging of the lungs, with global and regional dynamic lung analyses (10, 11). Recent study results highlighted the EIT benefit, especially for patients with ARDS, of PEEP titration to identify the optimal PEEP setting that combines the best alveolar recruitment with minimal overdistention (12, 13). To date, no published study has evaluated EIT in patients with severe ARDS receiving ECMO support, a specific situation in which tidal volume and minute ventilation are markedly diminished.

The aims of our study were to evaluate the ability of EIT to monitor PEEP trials in ECMO-treated patients with severe ARDS ventilated with very low tidal volume, and to derive

from EIT data the PEEP providing the best compromise between overdistention and collapsed zones.

Methods

Study Design and Procedure We conducted this study during a 4-month period (15 May to 15 September 2015) in our 26-bed medical intensive care unit. It was approved by the appropriate legal and ethical authorities (Comité de Protection des Personnes Ile-de-France 6, Paris, France, A00556-43). Written informed consent was obtained from all patients' relatives before inclusion.

Patients

Inclusion criteria were a patient with ARDS on venovenous (VV)-ECMO, pressurecontrolled mechanical ventilation mode, and sedated with a Richmond assessment scale less than or equal to -2 . The exclusion criteria mainly reflected clinical contraindications to using EIT or high PEEP level. Patients with a pacemaker, automatic implantable cardioverter defibrillator, pregnant, contraindications to thoracic belt placement (e.g., thoracic or spinal cord trauma, recent thoracic surgery), undrained pneumothorax, bronchopleural fistula, or hemodynamic instability (i.e., use of intravenous fluids or vasopressors > 2 mg/h of norepinephrine or 0.5 mg/h of epinephrine) were excluded.

Protocol

During this period, all patients were fully sedated using continuous infusion of propofol, sufentanil, and atracurium to prevent any spontaneous breathing. Before protocol initiation, hypovolemia was corrected by 500ml, crystalloid-fluid challenge, if necessary (2 of the 15 patients). All patients were ventilated using a V500 ventilator (Dräger, Lübeck, Germany) in a pressure-controlled mode with constant driving pressure (plateau pressure minus PEEP) of 14cmH₂O (14, 15), respiration rate of 24 breaths/min, and FiO₂ at 50%. To ensure that measured

peak pressure accurately reflected plateau pressure, we verified that inspiratory flow was zero at the end of inspiration. PEEP was increased to 20cmH₂O (PEEP₂₀) with peak inspiratory pressure at 34cmH₂O.

After being at PEEP₂₀ steady state for 20 minutes, PEEP was lowered in 5cmH₂O decrements to 15, 10, 5 and, if clinically acceptable, 0cmH₂O every 20 minutes. No recruitment maneuvers were performed before the PEEP trial. ECMO settings (flow, 100% fraction of membrane O₂ and sweep-gas flow), FiO₂ and respiratory rate were maintained constant at all PEEP levels (see Figure E1 in the online supplement). The PEEP trial was stopped if SaO₂ was less than 85% or for hemodynamic instability. During the protocol, a silicone EIT belt, with 16 surface electrodes, was placed around the patient's thorax in one transversal plane corresponding to the sixth intercostal parasternal space, then connected to the EIT monitor (Pulmovista; Dräger) for bedside visualization. EIT data were generated by application of a small alternating electrical current (5 mA at 50 kHz). For each patient we used the same baseline reference. EIT data were continuously visualized on the Pulmovista screen during the whole protocol (5 x 20 min) without modification of the belt or disconnection. Only the last 5 minutes of each of the five steps were recorded and saved in a single EIT patient file.

Data Acquisition and Analysis Demographics, anthropometrics, and clinical information were recorded for all patients. At each PEEP level, hemodynamic (systolic, diastolic and mean blood pressures, heart rate, and vasopressor doses) and ventilator parameters (tidal volume and plateau pressure) were noted. Static compliance was calculated by dividing expiratory tidal volume by the constant driving pressure. In addition, arterial blood gases were analyzed at the end of each PEEP step. EIT images were continuously recorded at 20 Hz during the last 5 minutes of each PEEP level. The data were digitally filtered using a low-pass filter with a cutoff frequency of 40/min to eliminate small impedance changes synchronous with the heart rate. Lung images were divided into four symmetrical non-overlapping ventral-to-dorsal horizontal regions of interest (ROIs): (1) ventral, (2) medial–ventral, (3) medial–dorsal, and (4) dorsal regions (16). The vertical height of these ROIs is identical and corresponds to 25% of the anteroposterior diameter. The EIT scans consist of images showing impedance with a 32 × 32 color-coded matrix. Output pixel values represent percent changes in local impedance as compared with a peak-expiratory reference image taken at the beginning of the acquisition.

Δ impedance at each PEEP level was defined as the difference between end-inspiratory lung impedance and end-expiratory lung impedance. For each patient we used the same

reference (baseline) during the analysis of end-expiratory lung impedance at each PEEP level. These variations were visualized on functional EIT images showing Δ impedance per pixel averaged over 1 minute. Δ impedance is well-correlated with tidal volume (16, 17). In addition, knowing that the driving pressure was constant herein, Δ impedance changes are correlated to local compliance variation (18). At each PEEP level, we recorded the end-expiratory lung impedance, for the entire lung and each ROI, which is well correlated to global and regional lung volumes (19). Thus, end-expiratory lung impedance change reflects end-expiratory lung volume with its distribution visualized on the EIT screen. End-expiratory lung impedance change was also assessed versus baseline PEEP₂₀ values and expressed as % end-expiratory lung impedance.

To interpret the distributions of tidal impedance variation (Δ impedance) and end-expiratory lung impedance within the four ROIs in our ECMO-supported patients with severe ARDS, the same protocol (without any recruitment maneuvers before the PEEP trial) was run in nine intubated patients with normal chest radiographs. For ethical and safety reasons, PEEP₀ was not tested in this “control” group.

Lastly, EIT data were stored and analyzed offline on a personal computer. Recruitable collapsed alveoli and estimated alveolar overdistention were calculated at each PEEP level, using a previously described EIT-based algorithm (18). Briefly, by estimating the “best” lung-compartment compliance, reflected by the number of functional lung units in that region, and current compliance for each pixel, the collapse and overdistention percentages per pixel were calculated at each PEEP (18). Then, cumulated collapse and overdistention percentages were estimated, as described in the online supplement (18).

We arbitrarily defined the PEEP level providing the best compromise between collapsed and overdistended lung as the pressure capable of limiting EIT-based recruitable collapse to 15% or less while maintaining the lowest percentage of overdistention.

Statistical Analyses

Statistical analyses were computed with Prism 4.01 software (GraphPad Software, San Diego, CA). Because distribution normality testing failed for all results (Kolmogorov-Smirnov), they are expressed as median (25th–75th percentiles).

Friedman analysis of variance for repeated measures was used to compare end-expiratory lung impedance, Δ impedance, tidal volume, compliance, heart rate, systolic, diastolic and mean blood pressures, and blood gases measured at the five PEEP levels. Comparison of those five levels was followed, when appropriate, by pairwise comparisons using Dunn post hoc test with Bonferroni correction. P less than 0.05 defined significance.

Results

Study Population

Fifteen patients with severe ARDS treated with ECMO (nine men; age, 57 [40–69] yr) were evaluated during a 4-month period. Table 1 reports their main characteristics and the ARDS-precipitating factor. The VV-ECMO configuration was mainly femoral-jugular (12 patients), with mean ECMO blood flow and sweep-gas flows at 5.1 L/min and 8.7 L/min, respectively. Patients were included in the study after 8 (6–11) days on mechanical ventilation. All patients had EIT measurements at PEEP₂₀, PEEP₁₅, PEEP₁₀, and PEEP₅, but only 13 were evaluated at PEEP₀.

PEEP Impact on Breathing Pattern, Ventilatory Mechanical Properties, and Hemodynamic Parameters

The evolution of the individual static-compliance and the tidal volume at each PEEP level are given in Table E1 and Figure E2. Briefly, by maintaining a constant driving pressure (14cmH₂O) during decremental PEEP trials on ECMO, poor static compliance, frequently less than or equal to 25ml/cmH₂O, resulted in very low tidal volume (i.e., ,4 ml/kg ideal body weight). In addition, global mean tidal volumes were significantly higher at PEEP₁₀ and PEEP₅

than PEEP₂₀ and PEEP₀, whereas static compliance exhibited the same tendencies. Lastly, systolic and mean blood pressures were slightly but significantly lower at PEEP₂₀ than PEEP₀. Table 2 gives EIT-derived parameters, tidal volume, and respiratory system compliance, and blood gases at the EIT-based best compromise PEEP levels.

PEEP Effects on Global and Regional Lung Volumes

Although, very low tidal volumes were reported, EIT helped detect regional distributions of the mechanical ventilation effects. Δ impedance reflected global ventilation with the highest values at PEEP₁₅ and PEEP₁₀ (Figure 1); moreover, it also provided tidal volume regional distribution at each PEEP level. As illustrated in Figure 2, the decremental PEEP trial induced steady ventilation loss in the medial-dorsal and dorsal regions shifting to medial-ventral and ventral regions. Compared with the nine patients with normal chest radiographs, it is also worth noting that, below PEEP₂₀, the dorsal region contribution to ultraprotective ventilation on ECMO seems limited (Figure 2; see Figures E3 and E4). Grouped median end-expiratory lung impedance values decreased with PEEP decrement on ECMO with significantly lower values at PEEP₅ and PEEP₀ versus PEEP₂₀ (see Figure E5). Most end-expiratory lung impedances were located in medial-dorsal and medial-ventral regions, whereas the dorsal region constantly contributed less than 10% of total end-expiratory lung impedance in the study population and control subjects (see Figure E6). In addition, the end-expiratory lung impedance distribution varied widely among patients (see Figure E7). Lastly, EIT can also estimate each patient's collapsed- and overdistended-zone percentages (Figure 3).

High PEEP levels in our ARDS population were associated with more overdistention (reaching 50% of lung volume for some patients) and fewer collapsed zones, whereas decreasing PEEP led to more collapsed zones, up to 72% of lung volume for some patients. The wide variability of collapsed- and overdistended- zone percentages among patients at the five PEEP levels is illustrated in Figure 3. Thus, EIT allowed setting of optimal PEEP, defined as the best compromise between fewer overdistention and collapsed zones. Figure 4 depicts the wide diversity of EIT- based best compromise PEEPs among ECMO-treated patients with severe ARDS, with no PEEP level combining no collapse and no overdistention (see Table E2). It is also worth noting that no patient seemed to benefit from extreme PEEP values (i.e., PEEP₂₀ or PEEP₀). Furthermore, for some patients (e.g., Patient 14 shown in Figure 4), the PEEP setting

with the best respiratory system compliance did not necessarily correspond to the PEEP level with the least overdistention and collapse (see Table E2). In other words, the PEEP that obtains higher respiratory system compliance may differ from the PEEP that engenders less lung injury.

Gas Exchange

Driving pressure, FiO_2 , respiratory rate, and ECMO settings were maintained constant throughout the protocol, thereby allowing PaO_2 and PaCO_2 comparisons at each PEEP level. As expected, PaO_2 was significantly lower at PEEP_0 than PEEP_{15} and PEEP_{10} ($P < 0.01$) (Figure 1), whereas significantly lower PaCO_2 were obtained with PEEP_{10} and PEEP_5 than PEEP_{20} (32 [27–38] and 33 [30–36] vs. 36 [33–39] mm Hg, respectively) (see Table E1).

Discussion

To the best of our knowledge, the bedside contribution of EIT to setting PEEP for patients with severe ARDS treated with ECMO has not been evaluated previously. This study's main findings are (1) EIT monitoring is feasible, even with ultraprotective ventilation and very low tidal volume on ECMO; (2) EIT allows to individually study the effects of different PEEP levels during ultraprotective ventilation on ECMO with best compromise PEEP between overdistention and collapse varying widely among patients; and (3) tidal volume distribution during decremental PEEP trials mainly declines in the dorsal and medial-dorsal regions, shifting to the medial-ventral region.

Although high-level evidence shows that low tidal volume ventilation and low-driving pressure (15) improve ARDS survival (4, 5), ventilation strategies during ECMO have not yet been thoroughly examined (6). By replacing usual ventilation, ECMO facilitates ultraprotective ventilation strategies, potentially minimizing ventilation-induced lung injury (20), but evidence of clinical benefit of ventilation strategies during ECMO support is still lacking (2). Ultraprotective ventilation with very low tidal volume (i.e., 4 ml/kg) may obviously cause pulmonary derecruitment when PEEP is set too low (21). Retrospective study results on mechanical ventilation settings during ECMO in three experienced centers recently emphasized

the key role of PEEP (7). A higher pre-ECMO plateau pressure and lower PEEP levels before and during the first 3 days on ECMO were independently associated with increased intensive care unit mortality (7). Potential benefits of PEEP on ECMO include less atelectasis (21, 22), volutrauma, (23) and local and systemic inflammation (24); improved ventilation/perfusion matching (21); and maintained convective ventilation to prevent atelectasis induced by alveolar nitrogen accumulation during apneic oxygenation on ECMO (22). However, an excessive PEEP level might also cause overdistention, hyperinflation, barotrauma, and definitive lung damage (25).

The good EIT performance combined with a decremental PEEP trial to guide ventilation settings was demonstrated in postsurgical patients (26) and patients with ARDS (27, 28). Indeed, Pulletz and coworkers (28) showed that EIT could accurately reflect respiratory system mechanical properties of 12 patients with ARDS (mean VT, 7.2 ± 1.5 ml/kg). More recently, Cinnella and coworkers (27) demonstrated the feasibility of an EIT- based open-lung approach in 15 patients with mild ARDS (median tidal volume, 6.4 ml/kg). However, to date, no study on ECMO-treated humans with the most severe ARDS form (i.e., poor pulmonary compliance and very low tidal volume) has been published. Our results confirmed that an EIT-based strategy to individually monitor PEEP effect was feasible even in such patients with severe ARDS (29). In the ECMO context, the EIT benefit was reported during the pre-ECMO period with two illustrative patients with severe ARDS referred for ECMO. Camporota and coworkers (30) demonstrated that EIT assessment of regional compliance changes might help guide pre-ECMO ventilator strategy. EIT was able to quantify lung heterogeneity, identify ventilator and PEEP settings associated with greater lung homogeneity, and, consequently, discriminate patients for whom lung protection and hypoxemia reversal could not be achieved (i.e., ECMO recipient) (30).

We found that EIT could provide individual, non-invasive, real-time, bedside, radiation-free lung imaging, with reliable global and regional dynamic analyses of the lungs on ECMO. Using EIT allowed monitoring PEEP effect that prevented excessive lung collapse or overdistention, respectively, too low or too high PEEP. The large variability of EIT-based best compromise PEEP settings reported herein reinforces the notion of an individually tailored approach to mechanical ventilation on ECMO. Because of the wide diversity of respiratory-system mechanical properties among patients, bedside tools for monitoring mechanical ventilation on ECMO are crucial to achieve this goal. To date, for technical and safety reasons,

thoracic computed tomography, which is the only tool to assess global ventilation distribution, could not be routinely recommended for these patients. Transpulmonary pressure obtained with an esophageal balloon may be another promising bedside tool to physiologically titrate PEEP, but its use in an ECMO context was only reported for a series of patients before ECMO initiation (31). Future studies to investigate its benefit on ECMO and compare it with EIT are now warranted.

The ability of EIT to adequately illustrate imbalances in regional lung ventilation, compared with computerized tomography (16), and to monitor PEEP- variation dynamic impact on regional ventilation in ARDS were previously shown (13). Similarly, our findings also demonstrated that EIT can provide graphic representation of regional lung ventilation distribution on ECMO. Through Δ impedance and end-expiratory lung impedance distributions, EIT provides information regarding tidal volume and regional PEEP-effect distributions. These results confirm that dorsal region ventilation with ultraprotective ventilation was also significantly dependent on the PEEP level (27). Indeed, Δ impedance and end-expiratory lung impedance were mainly distributed in the medial-ventral and medial-dorsal regions, with less medial-dorsal region participation when PEEP was lower. That observation illustrated the severity of the pulmonary lesions and their heterogeneous distribution in these patients with severe ARDS (25), whose consolidated medial-dorsal and dorsal regions had very high opening pressures. It should, however, be mentioned that the very low percentages of ventilation we measured in dorsal ROIs might also relate to the ROI definition we used, because they included lower amount of lung tissue, and thus lower ventilation, compared with medial-ventral and medial- dorsal regions. However, the best respiratory system compliance does not necessarily correspond to the PEEP level with the least overdistention and collapse, especially when tidal recruitment results from repetitive opening and closing of collapsed alveoli and small airways within atelectatic areas. In addition, we measured global and regional respiratory system compliances, which are less physiologically relevant than lung compliance (32, 33) that can only be obtained by measuring esophageal pressure.

One EIT limitation is that it captures only the ventral-to-dorsal regional ventilation distribution. By measuring EIT at two thoracic levels, Bikker and coworkers (26) reported different ventilation distributions between cranial and caudal lung levels during decremental PEEP trials, thereby indicating that probably no single optimal PEEP level exists for the whole lung. However, a recent study failed to detect cephalocaudal gradients in lung densities or

collapsed alveoli in 11 intubated patients, suggesting that a single cross-sectional image might fully represent the heterogeneous mechanical properties of dependent and nondependent lung regions (34). Prone positioning may help reopen these collapsed regions and provide more homogeneous ventilation (35). When combined with VV-ECMO, it was recently reported that 24 hours of prone positioning improved oxygenation and respiratory- system compliance, without serious adverse events (36).

Our study's strength is to provide an initial evaluation of a bedside tool to set PEEP during ultraprotective ventilation on ECMO in a homogeneous severe ARDS population. However, it also has limitations. First, our calculated overdistention/collapse ratio assumed that the driving pressure would be a good estimation of local and regional transpulmonary driving pressure, which physiologic study based on computerized tomography did not confirm (37). Second, safety concerns led us to decide not to perform a full recruitment maneuver before the decremental PEEP trial (27, 38). However, it has been shown that the threshold-opening pressures might exceed 35–40cmH₂O in patients with severe ARDS (23, 39) and that keeping PEEP above 25cmH₂O during the recruitment maneuver (40) might contribute to stabilize its effects before the subsequent PEEP titration. Applying such maneuvers to our population of patients might have generated different results, especially concerning the contributions of the dorsal lung regions to tidal ventilation. Third, also because EIT measurements are influenced by the amount of air within the thorax, this population with severe ARDS with very low tidal volume might have been highly sensitive to small tidal volume variations, like those induced by spontaneous breathing. Thus, using the same protocol without neuromuscular blockers, the ventilation distribution might have been different. Fourth, our population was studied after a median (interquartile range) of 8 (6–11) days of mechanical ventilation and 4 (2–7) days on ECMO. In light of the rapid evolution to fibrosis after the first week of ARDS, we cannot rule out that the distribution of the ventilation might have been different if the study had been performed earlier during the ARDS course. Fifth, we arbitrarily defined the PEEP level providing the best compromise between collapsed and overdistended lung as the pressure capable of limiting EIT-based recruitable collapse to 15% or less while maintaining the lowest percentage of overdistention. Using another definition of the best compromise PEEP might have yielded different results (18, 41). Sixth, this first proof-of-concept study on EIT of ECMO patients used a decremental PEEP trial that consisted of only five 5cmH₂O steps, lasting 20 minutes each to allow more time for ventilation-distribution equilibration. A decremental PEEP protocol using ten to twelve 2cmH₂O steps (27, 38) would have more precisely evaluated

regional lung-ventilation changes, would have permitted to more accurately define the PEEP level that was associated with the least collapse and overdistention and might therefore be tested in future studies of patients with ARDS on ECMO. Seventh, end-expiratory occlusion was not performed at each PEEP step, so we cannot exclude that the total PEEP might have differed slightly from the applied PEEP. Last, we used only one thoracic belt, placed near the diaphragm, which could not provide an exhaustive description of PEEP effects on the whole lungs. For instance, overdistention, which may have occurred at high PEEP in the most cranial region, might not have been detected by EIT (26).

Conclusions

Our results showed that ventilation monitoring by EIT is feasible in VV-ECMO patients on ultraprotective ventilation with very low tidal volumes. The broad variability of EIT-based best compromise PEEPs in these patients with severe ARDS reinforces the need to provide ventilation settings individually tailored to the regional ARDS-lesion distribution. To achieve that goal, EIT seems to be an interesting bedside noninvasive tool to provide real-time monitoring of the PEEP effect and ventilation distribution on ECMO. However, the benefit of such an EIT-guided ventilation strategy to further decrease ventilator-induced lung injury on ECMO deserves further investigation.

References

1. Combes A, Brodie D, Bartlett R, Brochard L, Brower R, Conrad S, De Backer D, Fan E, Ferguson N, Fortenberry J, et al.; International ECMO Network (ECMONet). Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:488–496.
2. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Müller T, Staudinger T, Brederlau J, Muellenbach R, Dembinski R, Graf BM, Wewalka M, et al. Lower tidal volume strategy (3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus ‘conventional’ protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med* 2013;39:847–856.
3. Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, Urbino R, Martin EL, Birocco A, Faggiano C, Quintel M, Gattinoni L, Ranieri VM. Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology* 2009;111:826–835.

4. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301–1308.
5. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, Adesanya AO, Festic E, Caples SM, Rana R, St Sauver JL, Lymp JF, Afessa B, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2004;32:1817–1824.
6. Schmidt M, Pellegrino V, Combes A, Scheinkestel C, Cooper DJ, Hodgson C. Mechanical ventilation during extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care* 2014;18:203.
7. Schmidt M, Stewart C, Bailey M, Nieszkowska A, Kelly J, Murphy L, Pilcher D, Cooper DJ, Scheinkestel C, Pellegrino V, et al. Mechanical ventilation management during extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a retrospective international multicenter study. *Crit Care Med* 2015;43:654–664.
8. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O, Gandini G, Herrmann P, Mascia L, Quintel M, et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:160–166.
9. Vieillard-Baron A, Price LC, Matthay MA. Acute cor pulmonale in ARDS. *Intensive Care Med* 2013;39:1836–1838.
10. Frerichs I, Amato MB, van Kaam AH, Tingay DG, Zhao Z, Grychtol B, Bodenstern M, Gagnon H, Bohm SH, Teschner E, et al. group Ts. Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: consensus statement of the TRanslational EIT developmeNt stuDY group. *Thorax* 2017;72:83–93.
11. Kobylanski J, Murray A, Brace D, Goligher E, Fan E. Electrical impedance tomography in adult patients undergoing mechanical ventilation: a systematic review. *J Crit Care* 2016;35:33–50.
12. Dargaville PA, Rimensberger PC, Frerichs I. Regional tidal ventilation and compliance during a stepwise vital capacity manoeuvre. *Intensive Care Med* 2010;36:1953–1961.
13. Meier T, Luepschen H, Karsten J, Leibecke T, Grossherr M, Gehring H, Leonhardt S. Assessment of regional lung recruitment and derecruitment during a PEEP trial based on electrical impedance tomography. *Intensive Care Med* 2008;34:543–550.
14. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, et al.; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 2016;315:788–800.
15. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, Stewart TE, Briel M, Talmor D, Mercat A, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015; 372:747–755.
16. Victorino JA, Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Tucci MR, Caramez MP, Tanaka H, Sipmann FS, Santos DC, Barbas CS, et al. Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:791–800.
17. Frerichs I, Hinz J, Herrmann P, Weisser G, Hahn G, Dudykevych T, Quintel M, Hellige G. Detection of local lung air content by electrical impedance tomography compared with electron beam CT. *J Appl Physiol* (1985) 2002;93:660–666.
18. Costa EL, Borges JB, Melo A, Suarez-Sipmann F, Toufen C Jr, Bohm SH, Amato MB. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive Care Med* 2009;35:1132–1137.

19. Bikker IG, Leonhardt S, Bakker J, Gommers D. Lung volume calculated from electrical impedance tomography in ICU patients at different PEEP levels. *Intensive Care Med* 2009;35:1362–1367.
20. Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med* 2011;365:1905–1914.
21. Dembinski R, Hochhausen N, Terbeck S, Uhlig S, Dassow C, Schneider M, Schachtrupp A, Henzler D, Rossaint R, Kuhlen R. Pumpless extracorporeal lung assist for protective mechanical ventilation in experimental lung injury. *Crit Care Med* 2007;35:2359–2366.
22. Nielsen ND, Kjaergaard B, Koefoed-Nielsen J, Steensen CO, Larsson A. Apneic oxygenation combined with extracorporeal arteriovenous carbon dioxide removal provides sufficient gas exchange in experimental lung injury. *ASAIO J* 2008;54:401–405.
23. Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Caramez MP, Arantes PR, Barros F, Souza CE, Victorino JA, Kacmarek RM, Barbas CS, et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:268–278.
24. Protti A, Andreis DT, Monti M, Santini A, Sparacino CC, Langer T, Votta E, Gatti S, Lombardi L, Leopardi O, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation: any difference between statics and dynamics? *Crit Care Med* 2013;41:1046–1055.
25. Grasso S, Stripoli T, Sacchi M, Trerotoli P, Staffieri F, Franchini D, De Monte V, Valentini V, Pugliese P, Crovace A, et al. Inhomogeneity of lung parenchyma during the open lung strategy: a computed tomography scan study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180: 415–423.
26. Bikker IG, Preis C, Egal M, Bakker J, Gommers D. Electrical impedance tomography measured at two thoracic levels can visualize the ventilation distribution changes at the bedside during a decremental positive end-expiratory lung pressure trial. *Crit Care* 2011;15:R193.
27. Cinnella G, Grasso S, Raimondo P, D'Antini D, Mirabella L, Rauseo M, Dambrosio M. Physiological effects of the open lung approach in patients with early, mild, diffuse acute respiratory distress syndrome: an electrical impedance tomography study. *Anesthesiology* 2015; 123:1113–1121.
28. Pulletz S, Kott M, Elke G, Schädler D, Vogt B, Weiler N, Frerichs I. Dynamics of regional lung aeration determined by electrical impedance tomography in patients with acute respiratory distress syndrome. *Multidiscip Respir Med* 2012;7:44.
29. Adler A, Amyot R, Guardo R, Bates JH, Berthiaume Y. Monitoring changes in lung air and liquid volumes with electrical impedance tomography. *J Appl Physiol* (1985) 1997;83:1762–1767.
30. Camporota L, Smith J, Barrett N, Beale R. Assessment of regional lung mechanics with electrical impedance tomography can determine the requirement for ECMO in patients with severe ARDS. *Intensive Care Med* 2012;38:2086–2087.
31. Grasso S, Terragni P, Birocco A, Urbino R, Del Sorbo L, Filippini C, Mascia L, Pesenti A, Zangrillo A, Gattinoni L, et al. ECMO criteria for influenza A (H1N1)-associated ARDS: role of transpulmonary pressure. *Intensive Care Med* 2012;38:395–403.
32. Mauri T, Yoshida T, Bellani G, Goligher EC, Carteaux G, Rittayamai N, Mojoli F, Chiumello D, Piquilloud L, Grasso S, et al. Group PLpw. Esophageal and transpulmonary pressure in the clinical setting: meaning, usefulness and perspectives. *Intensive Care Med* 2016;42:1360–1373.
33. Baedorf Kassis E, Loring SH, Talmor D. Mortality and pulmonary mechanics in relation to respiratory system and transpulmonary driving pressures in ARDS. *Intensive Care Med* 2016;42:1206–1213.

34. El-Dash SA, Borges JB, Costa EL, Tucci MR, Ranzani OT, Caramez MP, Carvalho CR, Amato MB. There is no cephalocaudal gradient of computed tomography densities or lung behavior in supine patients with acute respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016;60:767–779.
35. Pfurtsheller K, Ring S, Beran E, Sorantin E, Zobel J, Ganster D, Avian A, Zobel G. Effect of body position on ventilation distribution during PEEP titration in a porcine model of acute lung injury using advanced respiratory monitoring and electrical impedance tomography. *Intensive Care Med Exp* 2015;3:38.
36. Kimmoun A, Roche S, Bridey C, Vanhuyse F, Fay R, Girerd N, Mandry D, Levy B. Prolonged prone positioning under V V-ECMO is safe and improves oxygenation and respiratory compliance. *Ann Intensive Care* 2015;5:35.
37. Simon BA, Christensen GE, Low DA, Reinhardt JM. Computed tomography studies of lung mechanics. *Proc Am Thorac Socy* 2005;2:517-521.
38. Garnerio A, Tuxen D, Corno G, Durand-Gasselín J, Hodgson C, Arnal JM. Dynamics of end expiratory lung volume after changing positive end- expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care* 2015;19:340.
39. de Matos GF, Stanzani F, Passos RH, Fontana MF, Albaladejo R, Caserta RE, Santos DC, Borges JB, Amato MB, Barbas CS. How large is the lung recruitability in early acute respiratory distress syndrome: a prospective case series of patients monitored by computed tomography. *Crit Care* 2012;16:R4.
40. Schreiter D, Carvalho NC, Katscher S, Mende L, Reske AP, Spieth PM, Carvalho AR, Beda A, Lachmann B, Amato MB, et al. Experimental blunt chest trauma—cardiorespiratory effects of different mechanical ventilation strategies with high positive end-expiratory pressure: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol* 2016;16:3.
41. Go´mez-Laberge C, Arnold JH, Wolf GK. A unified approach for EIT imaging of regional overdistension and atelectasis in acute lung injury. *IEEE Trans Med Imaging* 2012;31:834–842.

Table 1. Patient, Mechanical Ventilation, and ECMO Characteristics at Enrollment

Patient	Sex (M/F)	Age (yr)	BMI (kg/m ²)	SAPS II	Admission Pathology	MV Duration (d)	ECMO Duration (d)	ECMO Configuration	ECMO Flow (L/min)	ECMO Sweep-Gas Flow (L/min)	PEEP (cmH ₂ O)	Driving Pressure (cmH ₂ O)	Tidal Volume (ml/kg IBW)
1	F	41	45.2	79	Influenza	4	3	Fem–fem	6.6	9	12	12	2.8
2	M	66	28.4	33	Bacterial pneumonia	8	6	Fem–fem	3.6	15	10	14	5.8
3	M	45	24.4	53	Pleuropneumonia	2	1	Fem–jug	4.6	5	10	14	3.7
4	F	36	35.3	18	Influenza	11	10	Fem–fem	5.2	5	14	10	3.7
5	M	35	21.1	59	<i>Pneumocystis</i>	5	2	Fem–jug	5.0	8	14	10	2.2
6	F	57	55.5	34	Influenza	12	4	Fem–jug	3.0	9	16	10	3.3
7	F	74	20.8	94	Influenza	8	8	Fem–jug	4.9	10	12	12	3.0
8	M	73	22.5	62	Influenza	6	5	Fem–jug	5.2	6	12	10	5.4
9	F	46	38.5	32	Antisynthetase syndrome	22	9	Fem–jug	5.2	9	10	8	2.9
10	F	63	28.5	34	Acute myeloid leukemia	8	8	Fem–jug	6.0	12	14	8	1.0
11	M	72	24.2	59	Bacterial pneumonia	12	4	Fem–jug	4.8	6	14	10	2.7
12	M	40	28.7	46	Influenza	13	4	Fem–jug	4.8	7	14	10	6.4
13	M	66	41.1	71	Trauma	6	1	Fem–jug	5.9	10	10	14	3.3
14	M	74	26.1	55	Influenza	8	1	Fem–jug	4.9	8	12	12	3.5
15	M	23	20.1	63	Acute myeloid leukemia	9	6	Fem–jug	6.0	14	10	14	1.1
Median (IQR)		57 (40–69)	28 (23–37)	55 (34–62)		8 (6–11)	4 (2–7)		5.1 (4.8–5.7)	9 (6–10)	12 (10–14)	10 (10–13)	3.3 (2.8–3.7)

Definition of abbreviations: BMI = body mass index; ECMO = extracorporeal membrane oxygenation; Fem = femoral; IBW = ideal body weight; IQR = interquartile range; jug = jugular; MV = mechanical ventilation; PEEP = positive end-expiratory pressure; SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II.

Table 2. EIT-derived Parameters, Tidal Volume, Respiratory System Compliance, and Blood Gases at the EIT-based Best Compromise PEEP Levels

Parameter	EIT-based Best Compromise PEEP		
	15 cmH ₂ O	10 cmH ₂ O	5 cmH ₂ O
Number of patients	7	6	2
P _{Peak} Or P _{plateau} , cmH ₂ O	29	24	19
EELI	4,343 (903–5,974)	1,807 (319–5,648)	2,307 (1,873–2,742)
Δimpedance	1,004 (40–1,944)	665 (147–2,210)	649 (250–1,048)
Tidal volume, ml/kg IBW	3.8 (0.8–6.6)	3.9 (1.7–6.6)	4.3 (4.0–4.6)
Compliance, ml/cmH ₂ O	20 (3–42)	18 (5–37)	21 (15–27)
PaO ₂ , mm Hg	148 (61–323)	128 (87–224)	100 (64–136)
PaCO ₂ , mm Hg	32 (25–44)	32 (27–37)	41 (37–45)
% overdistended zones	15 (0–30)	5 (0–19)	6 (3–10)
% collapsed zones	3 (0–10)	7 (2–15)	14 (14–14)

Definition of abbreviations: EELI = end-expiratory lung impedance; EIT = electrical impedance tomography; IBW = ideal body weight; Δimpedance = tidal impedance variation; PEEP = positive end-expiratory pressure. Results are expressed as median (range). EIT-based best compromise PEEP was arbitrarily defined as the lowest pressure able to limit the EIT-assessed cumulated collapse to <15% while maintaining the lowest % of overdistention

Figure 1. Box plots of electrical impedance tomography–derived measures, respiratory-system compliance, and blood gases at the five positive endexpiratory pressure (PEEP) levels. Horizontal lines inside the boxes represent medians, lower and upper box limits represent 25th–75th percentiles, and whiskers represent 10th–90th percentiles. *P < 0.005 versus PEEP₂₀. \$P < 0.005 versus PEEP₁₅. £P < 0.005 versus PEEP₁₀. IBW = ideal body weight; Δ impedance = tidal impedance variation

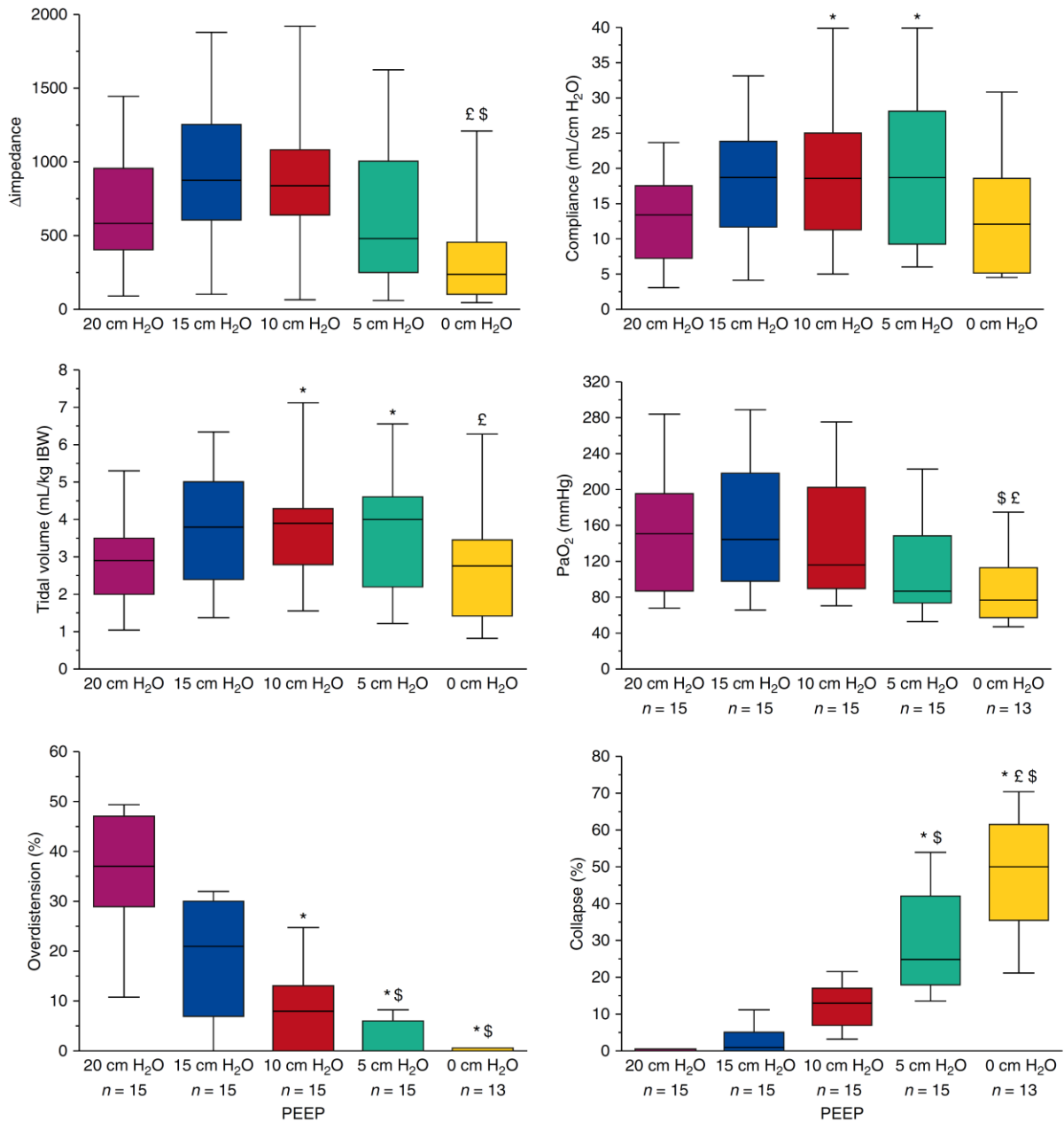


Figure 2. Percentage tidal impedance variation (Δ impedance) distribution within the four thoracic regions of interest at each positive end-expiratory pressure level in the studied acute respiratory distress syndrome population. PEEP = positive end-expiratory pressure.

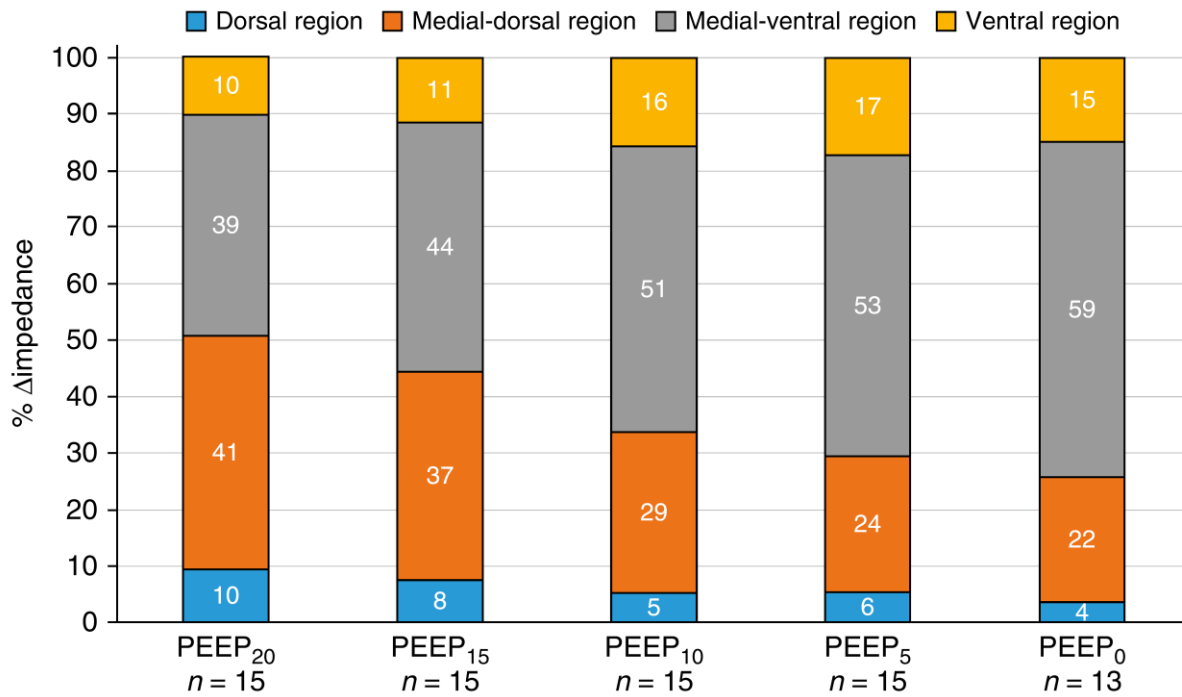


Figure 3. Individual patients' percentages of overdistended and collapsed zones at each positive end-expiratory pressure level (cmH₂O). The dashed line is the upper threshold of collapse allowed for "optimal PEEP." PEEP = positive end-expiratory pressure.

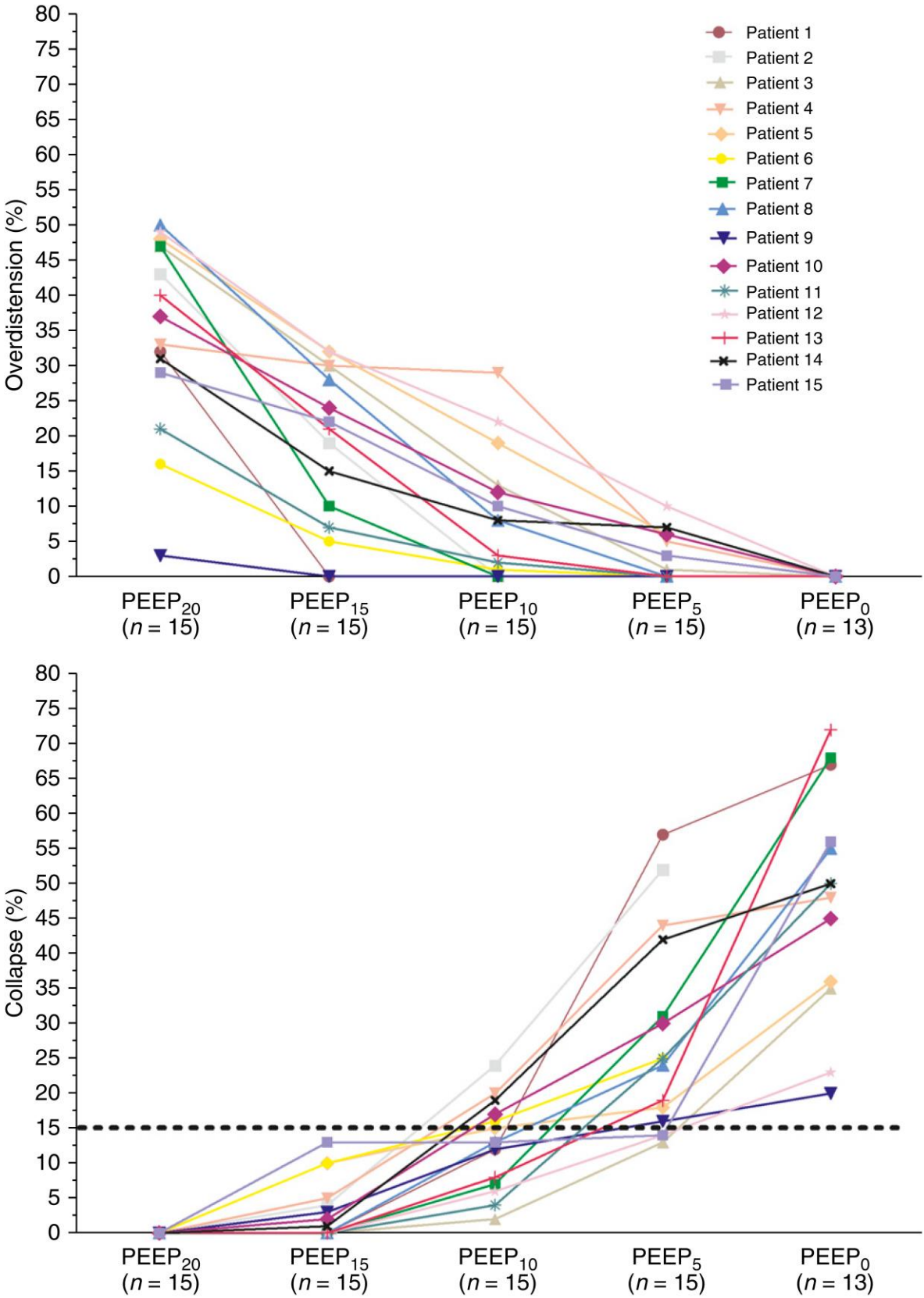
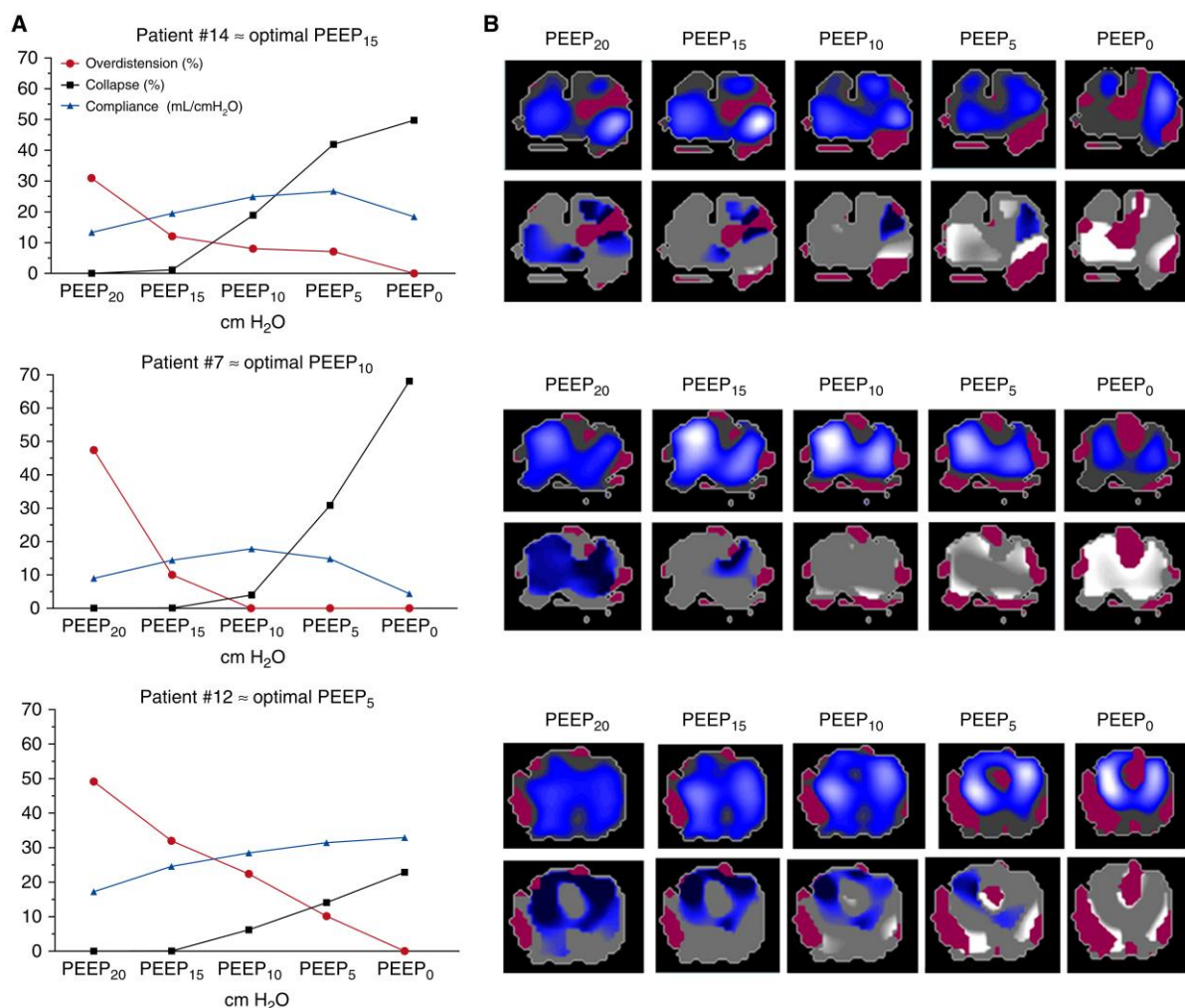


Figure 4. Summary of positive end-expiratory pressure (PEEP) titration and electrical impedance tomography (EIT) images for three representative patients with different best compromise PEEP levels. (A) Line graphs showing the percentage increments of collapsed alveoli and decrements of overdistended zones from the highest to lowest PEEP possible (red and black curves, respectively) in three different patients. The blue line represents global compliance behaviors. The best compromise PEEP level was considered the setting with the lowest collapse and overdistention percentages. (B) Summary of the PEEP-titration process for the three patients with EIT images showing the distributions of tidal impedance variation (Δ impedance; top) and overdistended and collapsed regions (bottom). (Top) The lighter the zone, the greater the Δ impedance, meaning that Δ impedance is higher in white zones than blue zones. (Bottom) Blue zones represent overdistended regions and white zones are collapsed areas. Red zones represent limited regions of the lungs, mainly located in subpleural areas, where peak inspiratory impedance decreased during tidal insufflation relative to the average peak-expiratory reference image ($\Delta z < 0$) and for which calculation of regional alveolar distention and recruitable alveolar collapse was not mathematically possible. EIT-based best compromise PEEP was arbitrarily defined as the lowest pressure able to limit the EIT-assessed cumulated collapse to <15%



Electronic Supplemental Material

Bedside Contribution of Electrical Impedance Tomography to Setting Positive End-Expiratory Pressure for Extracorporeal Membrane Oxygenation–treated Patients with Severe Acute Respiratory Distress Syndrome

Guillaume Franchineau, Nicolas Bréchet, Guillaume Lebreton, Guillaume Hekimian, Ania Nieszkowska, Jean-Louis Trouillet, Pascal Leprince, Jean Chastre, Charles-Edouard Luyt, Alain Combes, and Matthieu Schmidt

Methods

Based on the study by Costa et al. (1), the local respiratory system compliance ($\text{compliance}_{\text{pixel}}$) was calculated as local impedance variations divided by the driving pressure ($\Delta Z / (P_{\text{plateau}} - \text{PEEP})$). This calculation assumes that local impedance variations correlate very well with local tidal volume.

Estimations of regional alveolar distension and recruitable alveolar collapse were derived from EIT data obtained during the decremental PEEP trial where there might be relief of overdistension in some regions of the lung while others collapse progressively, the former leading to increased, the latter to decreased lung compliance. Thus, when decreasing PEEP leads to an improvement of pixel compliance until best compliance, overdistention declines. Alternatively, when decreasing PEEP leads to decreased pixel compliance from best compliance, alveolar collapse increases.

The EIT-based algorithm estimated local alveolar collapse at a certain PEEP step during the decremental PEEP titration as the percent change in compliance for that pixel in relation to its best compliance, according to the formula:

$$\begin{aligned} \text{Collapse}_{\text{pixel}} (\%) \\ &= \frac{(\text{Best compliance}_{\text{pixel}} - \text{Current compliance}_{\text{pixel}}) \times 100}{\text{Best compliance}_{\text{pixel}}} \end{aligned}$$

Then, the cumulated collapse for the entire lung at each PEEP step was calculated as the weighted average of $\text{Collapse}_{\text{pixel}}$, where the weighting factor is the best pixel compliance, which is assumed to indicate the functional size of the lung compartment represented by a certain EIT pixel:

$$\begin{aligned} \text{Cumulated collapse} (\%) \\ &= \frac{\sum_{\text{Pixel}=1}^{860} (\text{Collapse}_{\text{pixel}} (\%) \times \text{Best compliance}_{\text{pixel}})}{\sum_{\text{Pixel}=1}^{860} (\text{Best compliance}_{\text{pixel}})} \end{aligned}$$

Similarly, to the estimation of recruitable alveolar collapse, local EIT-based alveolar overdistension (hyperdistension in the formula) was estimated according to the formula:

$$\text{Hyperdistension}_{\text{pixel}} (\%) = \frac{(\text{Best compliance}_{\text{pixel}} - \text{Current compliance}_{\text{pixel}}) \times 100}{\text{Best compliance}_{\text{pixel}}}$$

Then, the cumulated alveolar hyperdistension for the entire lung at each PEEP step was calculated as the weighted average of $\text{Hyperdistension}_{\text{pixel}}$, where the weighting factor is the best pixel compliance:

$$\text{Cumulated hyperdistension} (\%) = \frac{\sum_{\text{Pixel}=1}^{860} (\text{Hyperdistension}_{\text{pixel}} \times \text{Best compliance}_{\text{pixel}})}{\sum_{\text{Pixel}=1}^{860} (\text{Best compliance}_{\text{pixel}})}$$

Data Acquisition and Analysis

Demographics, anthropometrics and clinical information were recorded for all patients. At each PEEP level, hemodynamic (systolic, diastolic and mean blood pressures, heart rate and vasopressor doses) and ventilator parameters (tidal volume and plateau pressure) were noted. Dynamic compliance was calculated by dividing expiratory tidal volume by the constant driving pressure. In addition, arterial blood gases were analyzed at the end of each PEEP step. EIT images were continuously recorded at 20Hz (filter 40/min) during the last 5 min of each PEEP level. Lung images were divided into four symmetrical non-overlapping ventral-to-dorsal horizontal regions of interest (ROIs), namely, ventral, medial–ventral, medial–dorsal and dorsal regions. Each ROI represents 25% of the whole chest cross-section (i.e. 25% of the anterior–posterior diameter). The EIT scans consist of images showing impedance with a 32×32 color-coded matrix. To interpret the distribution of Δ impedance and end-expiratory lung impedance within the four ROIs in our ECMO-supported severe ARDS patients, we applied the same protocol (without any recruitment maneuver before the PEEP trial) in 9 intubated patients (7 men; age 45 [38–48] years; body mass index 23.7 [22.7–26.6] kg/m²), for < 36 hour for a non-respiratory cause (5 cardiac arrest, 2 abdominal surgery, 1 coma, 1

polyradiculoneuritis) with normal chest X-rays interpreted by two independent senior intensivists. For ethical and safety reasons, PEEP₀ step was not performed in this “control” group.

References

1. Costa EL, Borges JB, Melo A, Suarez-Sipmann F, Toufen C Jr, Bohm SH, Amato MB. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive Care Med* 2009;35:1132–1137.

Table ESM-1. EIT-Derived Measures, Respiratory-System Compliance, Blood Gases and Hemodynamic Parameters at the Five PEEP Levels

Parameter	PEEP				
	20 cmH ₂ O	15 cmH ₂ O	10 cmH ₂ O	5 cmH ₂ O	0 cmH ₂ O
Number of patients	15	15	15	15	13
Driving pressure (cmH ₂ O)	14	14	14	14	14
P _{Peak} OR P _{plateau} (cmH ₂ O)	34	29	24	19	14
EELI	5916 (3477–7245)	4857 (3266–5828)	2523 (1817–4203)	1873 (816–2721)*	404 (134–576)*†
Δimpedance	584 (433–930)	877 (640–1196)	840 (648–1052)	480 (257–920)	239 (137–261)†‡
Tidal volume (mL/kg IBW)	2.9 (2.0–3.5)	3.8 (2.7–4.9)	3.9 (3.0–4.3)*	4.0 (2.3–4.3)*	2.8 (1.5–3.4)‡
Compliance (mL/cmH ₂ O)	13 (8–17)	18 (13–22)	19 (13–24)*	19 (11–27)*	12 (5–18)
PaO ₂ (mmHg)	151 (94–176)	146 (113–196)	123 (93–183)	103 (77–142)	90 (63–106)†‡
PaCO ₂ (mmHg)	36 (33–39)	33 (31–36)	32 (27–38)*	33 (30–36)*	35 (33–37)§
Systolic blood pressure (mm Hg)	98 (86–115)	105 (85–129)	107 (94–125)	106 (91–140)	114 (96–133)*
Diastolic blood pressure (mm Hg)	54 (49–60)	56 (49–60)	58 (51–65)	56 (54–58)	56 (51–59)
Mean blood pressure (mmHg)	67 (64–76)	73 (64–76)	73 (69–95)	72 (69–79)	76 (70–78)*
Heart rate (bpm)	104 (91–116)	104 (90–112)	103 (87–113)	102 (92–116)	101 (91–114)
Norepinephrine dose (mg/h)	0.0 (0.0–2.1)	0.4 (0.0– 2.1)	0.4 (0.0–2.1)	0.4 (0.0–2.1)	0.4 (0.0–2.25)

Results are expressed as median (25th–75th interquartile range).

Definition of abbreviations: bpm = beat per minute; PEEP = positive end-expiratory pressure; Δ impedance = tidal impedance variation; IBW = ideal body weight. bpm = beat per minute; EELI = end-expiratory lung impedance; PEEP = positive end-expiratory pressure; IBW = ideal body weight.

* $P < 0.05$ vs. PEEP₂₀. † $P < 0.05$ vs. PEEP₁₅. ‡ $P < 0.05$ vs. PEEP₁₀. § $P < 0.05$ vs. PEEP₅.

Table ESM-2. Best compromise PEEP Based on PaO₂, Respiratory-System Compliance and EIT for Each Patient and corresponding PaO₂, Respiratory-System Compliance and %overdistension and collapse.

	PaO ₂ (mmHg)	Compliance (mL/cmH ₂ O)	EIT %overdistension/%collapse
Patient #1			
PEEP (cmH ₂ O)	15	15	15
Corresponding value	89	20	1/0
Patient #2			
PEEP (cmH ₂ O)	20	10	15
Corresponding value	79	43	19/4
Patient #3			
PEEP (cmH ₂ O)	10	10	10
Corresponding value	130	22	13/2
Patient #4			
PEEP (cmH ₂ O)	20	5	15
Corresponding value	235	15	30/5
Patient #5			
PEEP (cmH ₂ O)	5	5	10
Corresponding value	119	16	19/15
Patient #6			
PEEP (cmH ₂ O)	20	20	15
Corresponding value	159	19	5/10
Patient #7			
PEEP (cmH ₂ O)	10	10	10
Corresponding value	224	18	0/7
Patient #8			
PEEP (cmH ₂ O)	20	5	10
Corresponding value	148	43	8/13
Patient #9			
PEEP (cmH ₂ O)	15	15	15
Corresponding value	151	3	0/3

EIT-based “best compromise” PEEP was defined as the lowest pressure able limit cumulated collapse to $\leq 15\%$ with the least overdistension. PaO₂-based “optimal” PEEP was defined as the pressure with the highest PaO₂ value. Respiratory system compliance-based “optimal” PEEP was defined as the pressure with the highest compliance.

Patients highlighted in grey had perfect concordance among the three methods.

Figure ESM-1. Study protocol. ΔZ = electrical lung-impedance variation; PEEP = positive end-expiratory pressure.

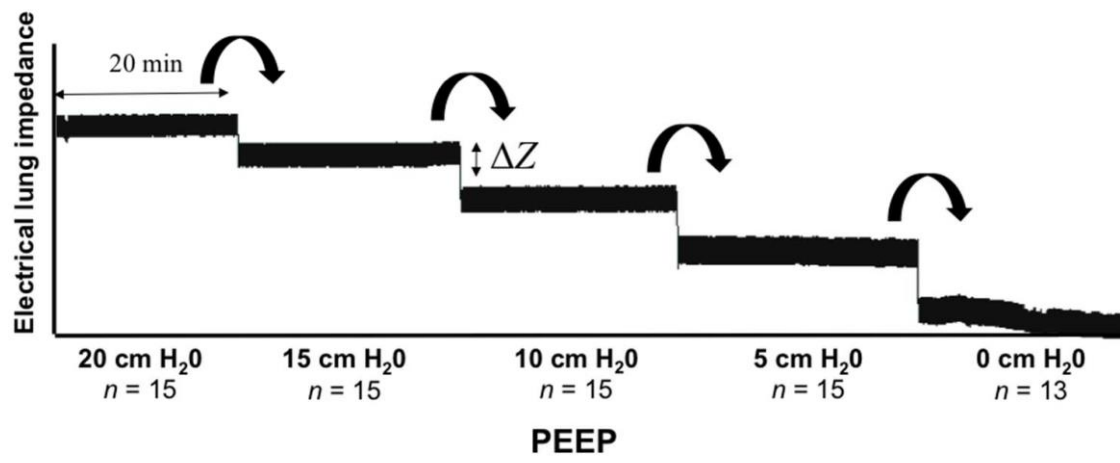


Figure ESM-2. Individual patients' static compliance variations and the resulting tidal volume at each PEEP level.

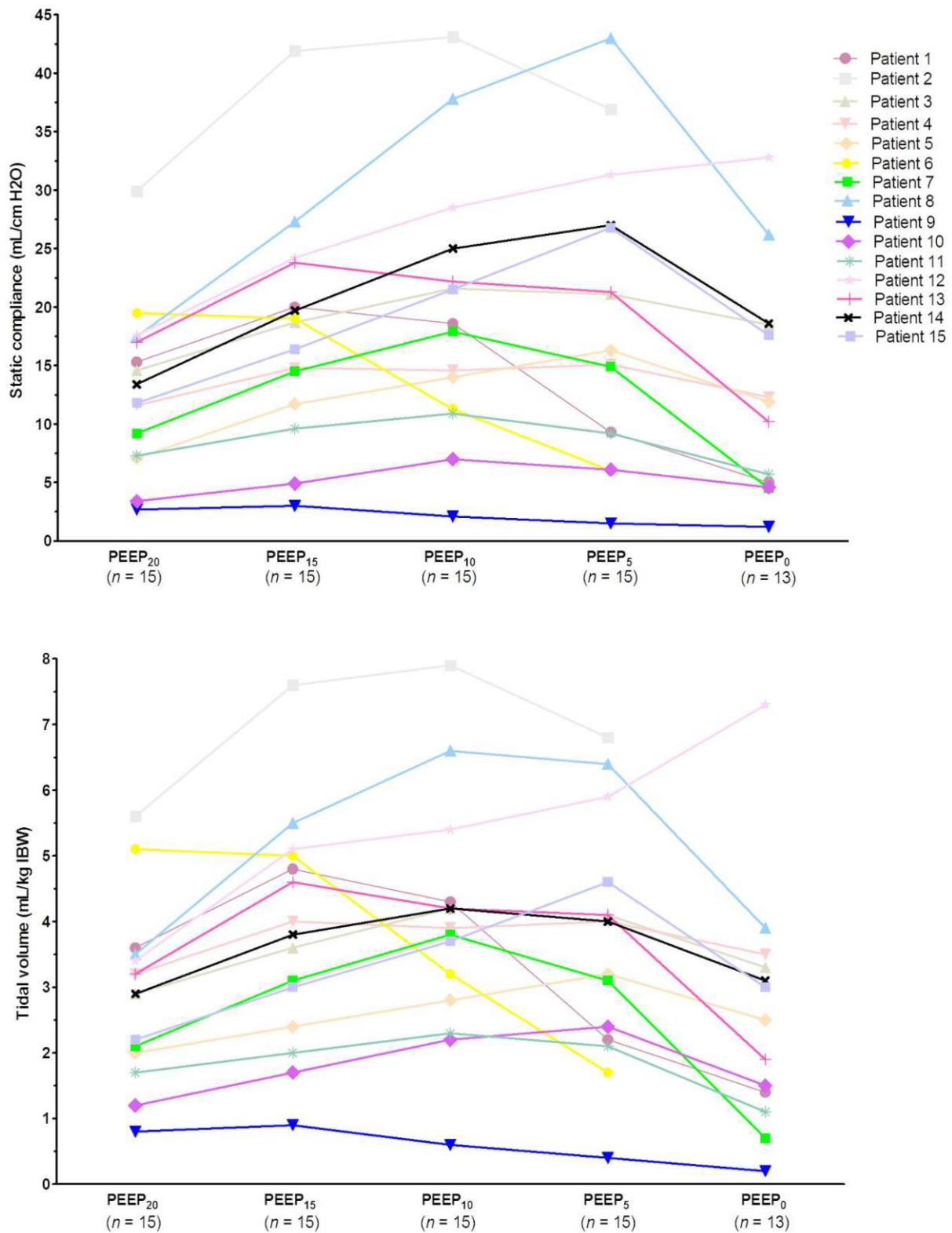


Figure ESM-3. Individual Δ impedance (%) distribution within the four thoracic regions of interest at each PEEP level.

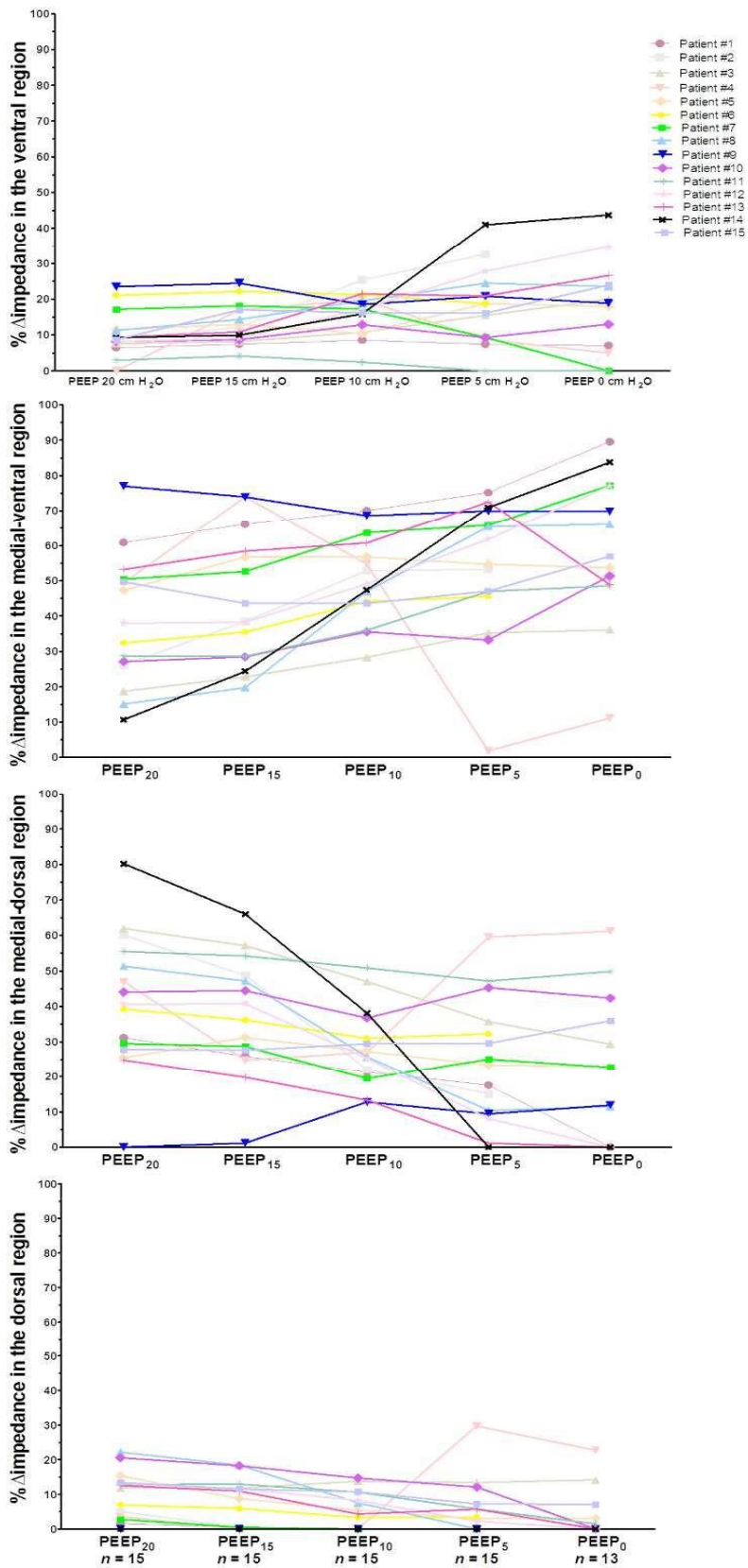


Figure ESM-4: Percentage Δ impedance distribution within the four thoracic regions of interest at each PEEP level in the “control” population. PEEP = positive end-expiratory pressure.

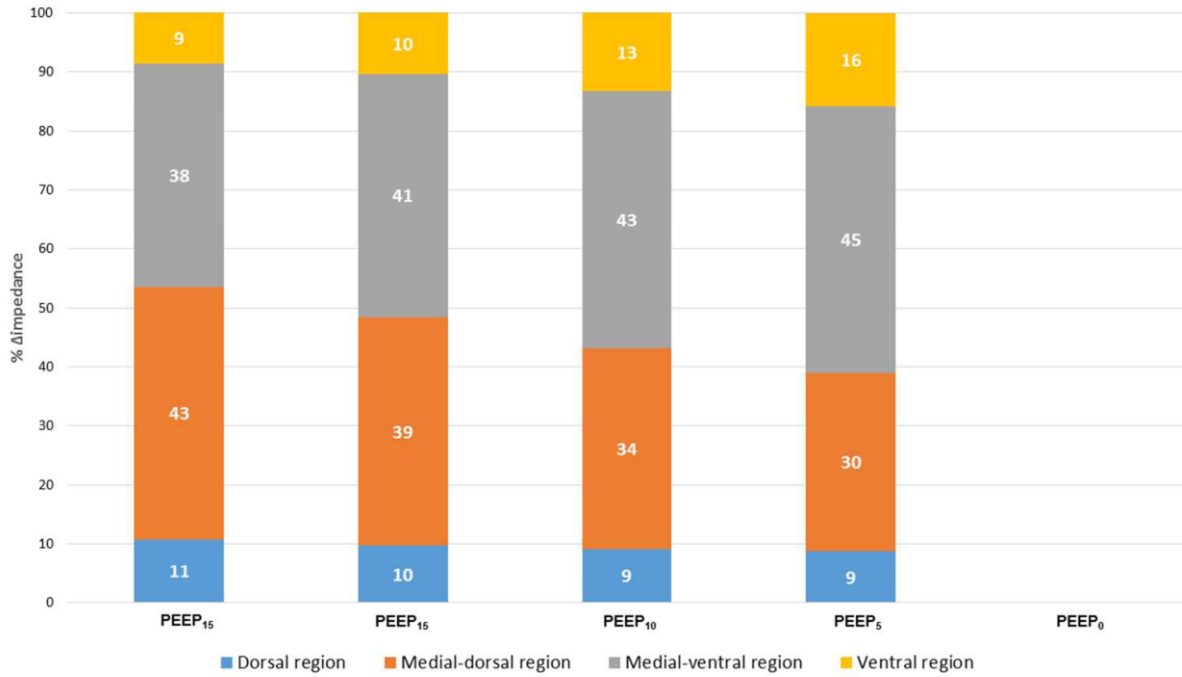


Figure ESM-5. Box plots of end-expiratory lung impedance (EELI) vs. baseline values with PEEP₂₀ cm H₂O change (delta EELI) during positive end-expiratory pressure (PEEP) titration. Bold horizontal lines are medians; lower and upper box limits are 25th–75th percentiles; T-bars represent 10th–90th percentiles. Circles are outliers.

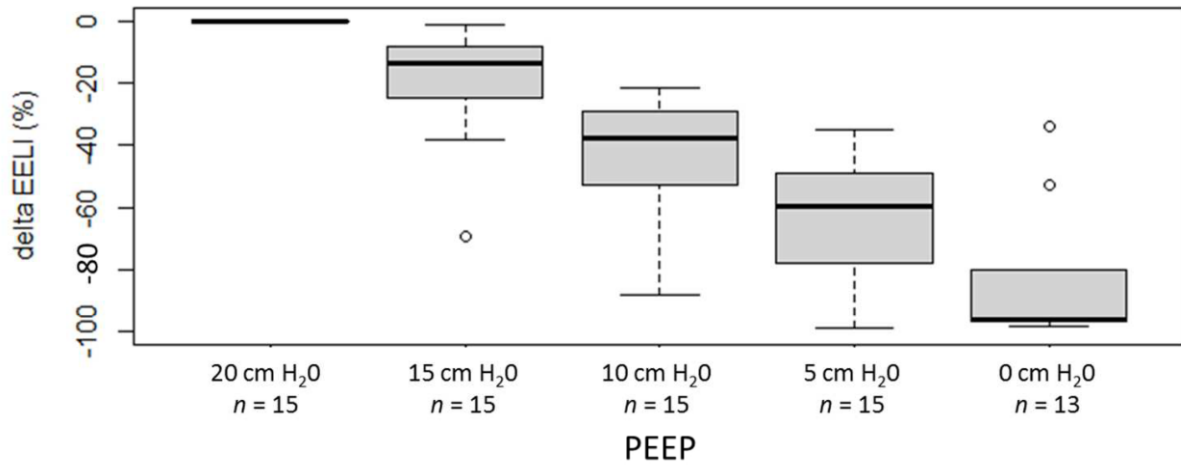


Figure ESM-6. Percentages of the total EELI located in the four regions of interest in the (A) studied ARDS population and (B) controls. EELI, end-expiratory lung impedance; PEEP = positive end-expiratory pressure.

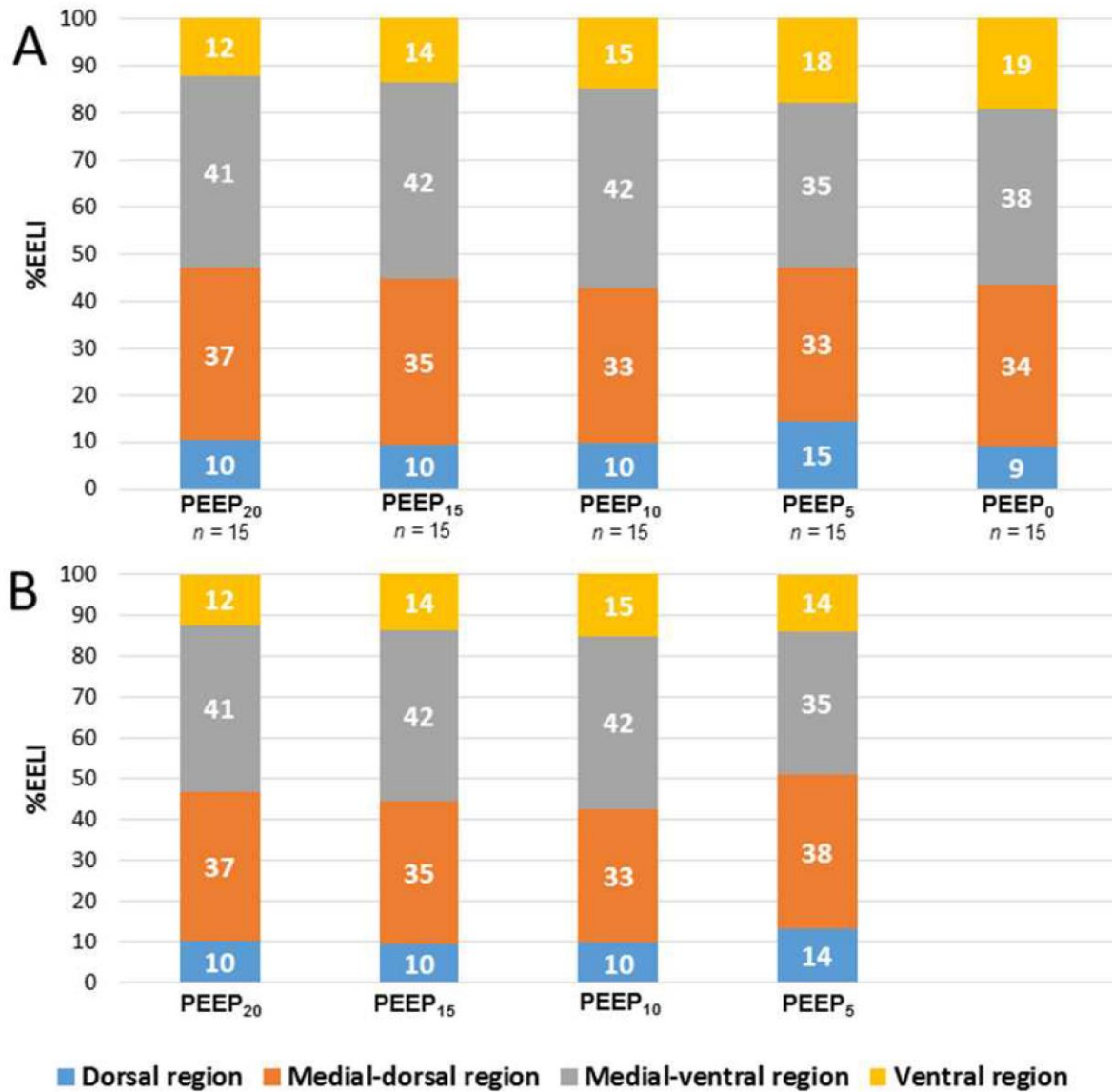
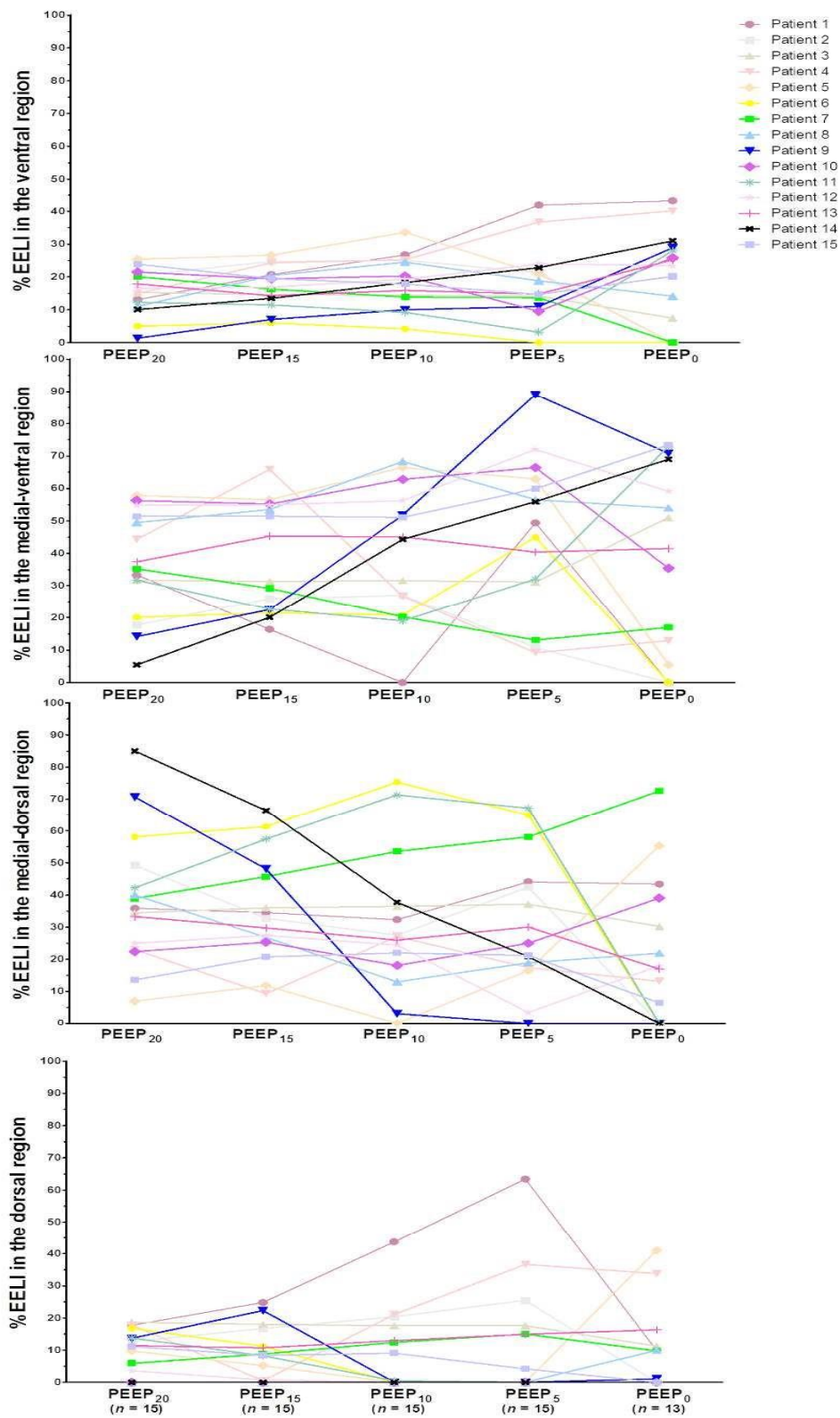


Figure ESM-7. Individual distributions of % end-expiratory lung impedance (EELI) within the four thoracic regions of interest at each PEEP level.



Chapitre 2 : Monitoring du décubitus ventral à l'aide de la tomographie par impédance électrique chez des patients assistés par ECMO veino-veineuse pour un syndrome de détresse respiratoire aigu sévère.

Le décubitus ventral est une procédure thérapeutique améliorant la survie dans la prise en charge du SDRA sévère. En revanche, son impact sur les patients présentant un SDRA sous ECMO reste peu clair. A l'heure actuelle, seules quelques études de faisabilité sont disponibles, établissant que cette thérapeutique est sûre malgré les contraintes techniques imposées par le dispositif d'assistance. Elle peut, en particulier en cas de séances prolongées, être associée à une amélioration de la compliance pulmonaire. L'objectif de cette étude est de visualiser par EIT l'impact régional du décubitus ventral chez les patients présentant un SDRA réfractaire, identifier des facteurs accessibles par l'EIT permettant de prédire la réponse au décubitus ventral et analyser l'impact de la séance de décubitus ventral sur la « PEEP optimale ».

Nous avons réalisé cette étude sur 21 patients présentant des SDRA réfractaires assistés par ECMO-VV. Leurs paramètres de ventilation sont restés inchangés durant toute la procédure. Avant chaque séance et à la fin de la séance avant la remise en décubitus dorsal, une épreuve de titration de PEEP était réalisée afin de déterminer la « PEEP optimale » comme la PEEP offrant le meilleur compromis entre la surdistension et le collapsus. Avant, au cours de la séance de décubitus ventral et après la remise en décubitus dorsal, la distribution de la ventilation reflétée par la variation d'impédance, et la variation du volume pulmonaire de fin d'expiration reflétée par l'EELI, étaient enregistrées. Deux groupes de patients ont été identifiés : les patients améliorant leur compliance pulmonaire statique à la fin de la séance (avec un gain ≥ 3 mL/cmH₂O), appelés PCG+, et ceux sans amélioration (gain < 3 mL/cmH₂O), appelés PCG-

Tous les patients ont montré une redistribution du VT et de l'EELI vers les régions postérieures durant la séance de décubitus ventral. Cette redistribution était graduelle au cours des 16 heures de décubitus ventral. La PEEP optimale mesurée par l'EIT était significativement plus basse à la fin de la séance comparativement à celle précédant le décubitus ventral : 10 (8–14) cmH₂O contre 14 (12–16) cmH₂O respectivement. Les patients PCG+ représentaient 62% de la population. Leur indice de masse corporel était significativement plus élevé, l'étiologie

de leur SDRA était plus souvent une cause infectieuse, et la durée d'assistance était significativement plus courte dans ce groupe. Avant la séance de décubitus ventral, la ventilation dans le groupe PCG+ était préférentiellement distribuée dans les régions antérieures, soulignant la prépondérance du collapsus pulmonaire postérieur dans ce groupe répondeur.

Cette étude illustre la redistribution du VT des zones antérieures vers les zones postérieures au fil d'une séance de décubitus ventral. Elle suggère que l'EIT pourrait permettre d'anticiper la réponse au décubitus ventral en visualisant la distribution du VT avant la procédure. Ainsi, les patients présentant une distribution du VT prédominante dans les régions antérieures (indiquant une forte proportion de collapsus postérieur) seraient plus susceptibles d'améliorer leur compliance et leur gazométrie par le décubitus ventral. De plus, nos résultats mettent en évidence la nécessité de réévaluer les paramètres de ventilation mécanique cours de la séance de décubitus ventral.

Les résultats de cette étude ont fait l'objet d'une publication scientifique dans la revue *Annals Of Intensive Care* (186).

Prone positioning monitored by electrical impedance tomography in patients with severe acute respiratory distress syndrome on veno-venous ECMO

Guillaume Franchineau^{1,2}, Nicolas Bréchet^{1,2}, Guillaume Hekimian^{1,2}, Guillaume Lebreton^{1,3}, Simon Bourcier^{1,2}, Pierre Demondion^{1,3}, Loïc Le Guennec^{1,2}, Ania Nieszkowska^{1,2}, Charles-Edouard Luyt^{1,2}, Alain Combes^{1,2} and Matthieu Schmidt^{1,2}

¹ INSERM, UMRS_1166-iCAN, Institute of Cardiometabolism and Nutrition, Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, 75651, Paris Cedex 13, France.

² Medical Intensive Care Unit, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Pitié-Salpêtrière Hospital, 75651, Paris Cedex 13, France.

³ Cardiac Surgery Department, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Pitié-Salpêtrière Hospital, 75651, Paris Cedex 13, France.

Correspondence and requests for reprints should be addressed to Matthieu Schmidt, M.D., Ph.D., Service de Réanimation Médicale, iCAN, Institute of Cardiometabolism and Nutrition, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47 Boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France. E-mail: matthieu.schmidt@aphp.fr

Abstract

Background: Prone positioning (PP) during veno-venous ECMO is feasible, but its physiological effects have never been thoroughly evaluated. Our objectives were to describe, through electrical impedance tomography (EIT), the impact of PP on global and regional ventilation, and optimal PEEP level.

Methods: A monocentric study conducted on ECMO-supported severe ARDS patients, ventilated in pressure-controlled mode, with 14cmH₂O driving pressure and EIT-based “optimal PEEP”. Before, during and after a 16h PP session, EIT-based distribution and variation of tidal impedance, VT_{dorsal}/VT_{global} ratio, end-expiratory lung impedance (EELI) and static compliance were collected. Subgroup analyses were performed in patients who increased their static compliance by ≥ 3 mL/cmH₂O after 16 h of PP.

Results: For all patients (n = 21), tidal volume and EELI were redistributed from ventral to dorsal regions during PP. EIT-based optimal PEEP was significantly lower in PP than in supine position. Median (IQR) optimal PEEP decreased from 14 (12–16) to 10 (8–14) cmH₂O. Thirteen (62%) patients increased their static compliance by ≥ 3 mL/cmH₂O after PP on ECMO. This subgroup had higher body mass index, more frequent viral pneumonia, shorter ECMO duration, and lower baseline VT_{dorsal}/VT_{global} ratio than patients with compliance ≤ 3 mL/cmH₂O ($P < 0.01$).

Conclusion: Although baseline tidal volume distribution on EIT may predict static compliance improvement after PP on ECMO, our results support physiological benefits of PP in all ECMO patients, by modifying lung mechanics and potentially reducing VILI. Further studies, including a randomized–controlled trial, are now warranted to confirm potential PP benefits during ECMO.

Keywords: Acute respiratory distress syndrome, Prone position, Electric impedance tomography, Extracorporeal membrane oxygenation

Introduction

Despite improvements in the management of severe acute respiratory distress syndrome (ARDS), in-hospital mortality remains high, exceeding 40% (1). Some patients with severe ARDS and refractory hypoxemia, hypercapnia or uncontrolled high airways pressures may benefit from venovenous-extracorporeal membrane oxygenation (VV-ECMO) (2). One of the main goals of VV-ECMO is to rest the lungs by applying a so-called “ultra-protective” ventilation strategy, combining significant reductions of the tidal volume (VT) and intrathoracic pressures (3, 4), to enhance prevention of ventilator-induced lung injury (VILI).

Prone positioning (PP) is an effective first-line intervention to treat ARDS (5), as it improves gas exchanges (6) and lowers mortality (7). However, the response to PP remains unpredictable (8, 9) and may differ from one patient to another (7, 10). Despite these differences, PP is associated with greater survival (10). This effect on mortality regardless of impact on respiratory mechanics could be explained by a more uniform distribution of VT leading to a reduction of VILI (11), but this effect was not well studied.

Although the use of PP combined with ECMO is still controversial (12), few studies have suggested that it could improve oxygenation and static compliance (13, 14), thereby preventing subsequent VILI, when associated with “ultra-protective” ventilation. To date, PP physiological effects on regional ventilation and the optimal positive end-expiratory pressure (PEEP) level in this specific population with very low VT and altered static compliance are unknown. Moreover, due to the extreme severity of these patients, and the inherent risks of PP in this specific population, such as decannulation, teams could be reluctant to perform PP.

In that context, electrical impedance tomography (EIT) could be a promising tool to describe the respective impacts of PP on regional ventilation and possible change of the “optimal PEEP” level on PP. Indeed, EIT is bedside, real-time, non-invasive, functional and radiation-free imaging of the lungs, which provides a regional dynamic lung analysis (15, 16). Its performance in the context of ECMO-supported severe ARDS was validated, showing that it could be a useful tool to titrate the optimal PEEP in this severely ill population (17).

We hypothesized that EIT could help to monitor the impact of PP on regional ventilation and optimal PEEP highlighting potential beneficial effects to prone ECMO-treated severe ARDS patients. The aims of our study on ECMO-supported severe ARDS patients were

therefore to describe (1) the PP impact on regional ventilation; (2) the PP influence on the optimal PEEP level; and (3) to identify different EIT patterns depending on static compliance gain

Methods

Study design and procedure

We conducted this study during a 4-month period in our 26-bed medical intensive care unit (ICU). Written informed consent was obtained from all patients' surrogates before inclusion. The study was approved by the appropriate legal and ethical authorities (Comité de Protection des Personnes Sud-Est VI, Clermont-Ferrand, France, AU1431). Patients' inclusion criteria were: ARDS patient on VV-ECMO, pressure-controlled mechanical ventilation mode and sedated with a Richmond Agitation–Sedation Scale ≤ -2 . Exclusion criteria mainly reflected clinical contraindications to using EIT, PP or high PEEP levels (details are provided in the Additional file 1).

Protocol

The different steps of the protocol are described in Figure 1. To prevent spontaneous breathing, patients were fully sedated by continuous infusion of propofol, sufentanil, and atracurium. All patients were ventilated with a V500 ventilator (Dräger, Lübeck, Germany) in pressure-controlled mode with a constant driving pressure (plateau pressure minus total PEEP) of 14cmH₂O (1, 18) with the respiratory rate set at 20/min. Total PEEP was obtained after an end-expiratory pause. To ensure that measured peak pressure accurately reflected plateau pressure, we verified that inspiratory flow was zero at the end of inspiration.

PEEP titration

“Optimal PEEP” was identified, by PEEP titration, in supine positioning (SP), and after 16 h of PP. To reach a steady-state, we first performed a recruitment maneuver, applying 40cmH₂O for 40 s (19). Then, a decremental PEEP trial was performed starting from 20 and decreasing to 6cmH₂O in 2-min steps of 2cmH₂O. Driving pressure was maintained constant at 14cmH₂O. Overdistention and collapse percentages at each PEEP level were calculated, as previously described (17, 20). Thus, optimal PEEP, i.e., the lowest sum of collapse and overdistention percentages (17), was identified and applied throughout the protocol. A similar PP PEEP trial was repeated after 16 h of PP (i.e., just before returning on supine) to compare their optimal PEEP levels. In case of similar results for 2 different PEEP levels, the one with collapse to 15% or less while maintaining the lowest percentage of overdistention was selected (17).

PP

Briefly, patients were ventilated at previously estimated optimal PEEP with constant driving pressure (14cmH₂O) and a constant respiratory rate of 20/min. PP lasted 16 h. EIT data were recorded before PP, immediately after PP, after 1, 6, 14 and 16 h of PP, respectively, after returning to SP, and after 6 h in SP. A recruitment maneuver, consisting of sustained inflation at 40cmH₂O for 40 s (19), was performed at each step before recording EIT data.

Data acquisition

At each step, hemodynamic parameters, VT, corrected minute ventilation (minute ventilation \times PaCO₂/40) (21), arterial blood gases and EIT data were recorded. Global static compliance (henceforth referred to as compliance) was calculated by dividing expiratory VT by 14cmH₂O (i.e., constant driving pressure). Lastly, fluid balance throughout the protocol was noted.

EIT acquisition and analyses

EIT analysis is detailed in the Supplemental Digital Content. Briefly, lung images were divided into two symmetrical non-overlapping ventral and dorsal horizontal regions of interest (ROIs) (15). The vertical height of these ROIs was the same, corresponding to 50% of the anteroposterior diameter. At each protocol step, we recorded impedance variation (Δz) (i.e., well-correlated with VT (15)), local compliance variation (20), which is calculated dividing local volume variation (based on impedance variation obtained with EIT) by the driving pressure, $VT_{\text{dorsal}}/VT_{\text{global}}$ (i.e., expressed as the percentage of Δz located in dorsal regions) (22–25), and end-expiratory lung impedance (EELI) (i.e., well-correlated with variations of end-expiratory global and regional lung volumes (26)). Notably, because the relationship between EELI and end-expiratory global and regional lung volumes is not linear (26), EELI cannot be accurately transposed into regional or global end-expiratory lung volumes values. Out-of-phase regions (with a decreased of impedance during inflation, leading to negative values of Δz), were excluded of analysis (27, 28) (details are provided in the Supplemental Digital Content).

Evaluation of PP response

Because it would have been difficult to discern the direct PP influences on gas exchanges under ECMO, we arbitrarily decided not to use PaO_2 or $PaCO_2$ as key markers to identify effects of PP on patients. We rather chose to analyze the PP impact on respiratory mechanics, using compliance to evaluate PP response. We performed a subgroup analysis differentiating patients with a compliance gain (PCG+) after 16 h of PP, defined by an increase ≥ 3 mL/cmH₂O compared to baseline (i.e., SP) (9, 10, 29), and patients with no compliance gain (PCG–). We arbitrarily chose that definition by considering that a VT increase of > 40 mL after PP would be more likely to represent a “true” compliance gain rather than an inherent measurement variability, which could not be excluded with a smaller VT increase on ECMO. Consequently, a compliance increase of ≥ 3 mL/cmH₂O with driving pressure at 14cmH₂O would result in a VT gain of ≥ 42 mL.

Statistical analyses

Statistical analyses were computed with Prism 4.01 software (GraphPad Software, San Diego, CA). Because all parameters had non-normal distributions, data are expressed as median (interquartile range; IQR). Friedman ANOVA for repeated measures was used to compare data obtained at each step, followed, when appropriate, by pairwise comparisons using a Dunn post hoc test with Bonferroni correction. Qualitative data were compared with Fisher's exact test. All comparisons were two-tailed, with $P < 0.05$ required to assert the presence of a difference.

Results

Population

Twenty-one patients (median (IQR) age 56 (46–61) years, 62% male) were included; their main characteristics are reported in Table 1. Briefly, the most frequent ARDS-risk factors were viral (57%) and bacterial pneumonia (19%). Patients were included after 8 (6–11) days on mechanical ventilation, and 2 (1–5) days on ECMO, with 76% having at least one PP session before cannulation.

Static global compliance, local compliance variation and gas exchanges

Static compliance during PP session increased from 23 (17–29) to 27 (20–37) mL/cmH₂O ($P < 0.01$), corresponding to a VT and a corrected minute ventilation increase from 4.2 (3.3–5.4) to 5.6 (3.8–6.4) mL/kg and 5.5 (4.3–6.8) to 6.2 (5.1–6.9) L/min ($P = 0.04$), respectively. Consequently, local compliance variations, which is calculated based on local impedance variation compared to baseline, increased by 120 (60–180) % at the end of PP (Figure 2). Notably, 62% of patients increased their static compliance by more than 3 mL/cmH₂O (PCG+). Their global static compliance increased from 25 (19–31) to 35 (27–39) mL/cmH₂O, resulting in an increase of the VT and the corrected minute ventilation from 5.1 (3.4–5.9) to 6.3 (5.6–6.7) mL/kg, and from 6.2 (4.8–6.8) to 6.6 (5.3–7.4) L/min, respectively. These benefits remained significant 6 h after return in SP ($P < 0.0001$) (Figure 2). Interestingly, they exhibited a significant decrease in PaCO₂ from 39 (34–41) mmHg to 31 (29–37) mmHg

after a PP session ($p = 0.03$) without any variation of sweep gas flow (Figure 2). They significantly more frequently had viral pneumonia and higher body mass index than patients without static compliance gain. In addition, PCG+ required shorter ECMO duration and ICU length of stay than PCG-.

Tidal impedance variation and EELI

After 16 h of PP, tidal impedance shifted significantly to the dorsal ROI for all patients, regardless of the impact of PP on global compliance ($P < 0.05$), with $VT_{\text{dorsal}}/VT_{\text{global}}$ ratio significantly higher after the 16h PP session versus baseline (Figure 3). In addition, EELI located in the dorsal ROI increased by 240 ($- 52$ to 666) %, while EELI located in ventral ROI decreased by 81 ($- 156$ to 107) % after 16 h of PP (Fig. 3). Figure 4 shows representative EIT findings before, during and after a PP session for PCG+ and PCG-. The ventilation distribution before PP differed significantly between these two subgroups, with respective median $VT_{\text{dorsal}}/VT_{\text{global}}$ ratio values of 31 (29–48) and 69 (36–76) % ($P < 0.05$) (Figure 3). That finding illustrated the predominant pre-PP VT distribution in the ventral regions of PCG+, while it was more likely distributed in the dorsal regions of PCG-.

EIT-identified optimal PEEP

Notably, EIT-identified optimal PEEP before PP did not differ significantly between PCG+ and PCG- ($P = 0.09$). It was significantly reduced after PP in all patients, shifting from 14.8 (12–17) to 11.7 (9–14) cmH_2O for PCG+, while PCG-, optimal PEEP declined from 12 (8–15.5) to 9 (6.5–11.5) cmH_2O (Figure 5).

Discussion

To our knowledge, PP physiological effects in a population of patients with severe ARDS on ECMO have not yet been thoroughly studied. Based on EIT-monitoring, the main findings were: (1) although PCG+ and PCG- had different tidal volume distribution before PP, all patients with severe ARDS on ECMO exhibited a shift of the VT distribution and EELI from the ventral-to-dorsal ROIs resulting in an increased of the local compliance and the $VT_{\text{dorsal}}/VT_{\text{global}}$ ratio and; (2) EIT-estimated optimal PEEP decreased with PP, highlighting the potential reduction of atelectasis with PP.

By defining PP “responders” on PaO₂ improvement, other ventilatory monitoring tools, such as thoracic tomodensitometry (8) or lung ultrasonography (9), have failed to predict PP response at baseline. Because we anticipated that gas exchanges may be more likely influenced by ECMO settings than PP effects, we chose to use modification of static compliance to identify two profiles of PP response. Interestingly, 62% patients were classified as being PCG+. Their PP sessions were associated with a significant decrease of PaCO₂, which is, a well-known marker of PP response (10, 30). In addition, this subgroup had higher body mass indexes and more frequent viral pneumonia, highlighting the potential benefits to pursue PP in these patient subgroups.

These data suggest that EIT could offer a promising bedside, dynamic, non-invasive, functional analysis of lung mechanics that could predict and monitor potential PP “response” on ECMO. Our results mainly underscored immediate PP effects, which continued to evolve during the 16h procedure, illustrating the need for long PP sessions to obtain the best benefits (6, 31, 32). Consistent with previous publications (13, 14), we found that on-ECMO PP was simple, feasible and safe with no PP-related complications of the ECMO circuit.

Baseline lung mechanics and predominant lesions differed between PCG+ and PCG- patients, and could explain these different responses between subgroups. Indeed, baseline tidal impedance were mostly distributed in ventral ROIs only in PCG+. This finding suggests a collapse of the dorsal lung ROIs and functional aerated ventral ROIs in PCG+, whereas ventral ROIs were over distended in PCG- at baseline. Consistently, previous observations reported that PaCO₂-based beneficial PP effects mainly depend on the lung recruitment/derecruitment ratio (11, 33). In addition, EIT-determined local compliance increased at a higher percentage than global compliance, suggesting a potential negative PP impact on another lung ROI, not

captured by EIT at this thoracic level. Pertinently, Bikker et al. described different EIT-pattern responses to a PEEP trial when they were evaluated at two different thoracic levels. Hence, it cannot be excluded that different response patterns at different thoracic levels might also occur during PP. Based on these results, should we decide to perform PP based on predicted PP-response for ECMO patients? The relevance of this question appears low. Indeed, the increase of EELI in the dorsal regions was observed in all patients, as previously reported with other tools (34, 35) and in other populations. Moreover, it is worth noting that PP significantly impacted on regional VT distribution and optimal PEEP levels in all patients, regardless of their static compliance modifications. Our study suggests that global static compliance or gas exchanges are not good surrogate of the impact of PP on regional ventilation. Indeed, improvement of local compliance, VT and EELI redistribution, were observed even for patients with lower global static compliance at the end of PP. Our preliminary results suggest striving to prone all ECMO-supported ARDS patients regardless their predicted response in terms of static compliance improvement. These results are consistent with previous studies suggesting that PP benefits are independent of the oxygenation/decarboxylation responses (10) and may be more related to less VILIs.

One of our main results is the impact of PP on optimal PEEP evaluated with EIT. EIT-based optimal PEEPs decreased significantly after 16 h of PP, highlighting the remarkable PP impact on respiratory mechanics. To date, this aspect of PP management has only been studied in patients with healthy lungs and yielded controversial results. Spaeth et al. (36) reported that PP was required to increase PEEP to avoid lung collapse in patients with healthy lungs after lumbar spine surgery, whereas Petersson et al. (37) suggested that application of PEEP during PP was associated with increased ventilation/perfusion mismatch in healthy subjects.

Our study has several limitations. First, EIT provides only a cross-sectional lung-region evaluation, which may differ from whole lungs (22). This distinction might explain the differences between local and global compliance variations reported herein. Second, we chose to apply a 16h PP session, as described by Guerin et al. (7). However, our findings cannot rule out that the PP impact could evolve beyond 16h, enhancing the PP impact on local and global ventilation. That hypothesis was also supported by Kimmoun et al.'s observations, after subjecting 17 severe ARDS patients on VV-ECMO to one or more 24h PP sessions (14). In this study, patients exhibited major compliance improvement that persisted 24h after returning to SP. Third, we defined optimal PEEP as the best compromise between lowest overdistension

and collapse, as previously described (20). We cannot exclude that different optimal PEEP identification methods, e.g., inhomogeneity index (38) or dependent silent spaces (39), would have yielded different results. However, we can acknowledge that the selected optimal PEEP's influence on our results was probably limited because ventilator settings were unchanged throughout the entire protocol. Lastly, our study enrolled relatively few patients and our promising results need to be confirmed in larger studies.

Conclusion

EIT monitoring of PP during VV-ECMO shows that PP impacts global and regional ventilation, illustrated by a progressive redistribution of VT and EELI from ventral to dorsal regions. Although baseline VT distribution on EIT may predict static compliance improvement after PP on ECMO, our results support physiological benefits of PP in all ECMO patients, by modifying lung mechanics and potentially reducing VILI. In addition, clinicians should be also encouraged to reevaluate PEEP level during PP to avoid overdistension. Further studies, including a randomized–controlled trial, are now warranted to confirm potential PP benefits during ECMO.

References

1. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016;315(8):788.
2. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1965–75.
3. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Müller T, Staudinger T, Brederlau J, et al. Lower tidal volume strategy (poreal CO₂ removal versus ‘conventional’ protective ventilation (6 ml/kg) \approx 3 ml/kg) combined with extracorporeal severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med*. 2013;39(5):847–56.
4. Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, Urbino R, Martin EL, Birocco A, et al. Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology*. 2009;111(4):826–35.
5. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, et al. An official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1253–63.

6. Guerin C, Baboi L, Richard JC. Mechanisms of the effects of prone positioning in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2014;40(11):1634–42.
7. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2159–68.
8. Papazian L, Paladini M-H, Bregeon F, Thirion X, Durieux O, Gainnier M, et al. Can the tomographic aspect characteristics of patients presenting with acute respiratory distress syndrome predict improvement in oxygenation-related response to the prone position? *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol.* 2002;97(3):599–607.
9. CAR’Echo Collaborative Network, AzuRea Collaborative Network, Haddam M, Zieleskiewicz L, Perbet S, Baldovini A, et al. Lung ultrasonography for assessment of oxygenation response to prone position ventilation in ARDS. *Intensive Care Med.* 2016;42(10):1546–56.
10. Albert RK, Keniston A, Baboi L, Ayzac L, Guérin C. Prone position–induced improvement in gas exchange does not predict improved survival in the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(4):494–6.
11. Cornejo RA, Díaz JC, Tobar EA, Bruhn AR, Ramos CA, González RA, et al. Effects of prone positioning on lung protection in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(4):440–8.
12. Guervilly C, Prud’homme E, Pauly V, Bourenne J, Hraiech S, Daviet F, et al. Prone positioning and extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome: time for a randomized trial? *Intensive Care Med.* 2019;45:1040–2.
13. Voelker MT, Jahn N, Bercker S, Becker-Rux D, Köppen S, Kaisers UX, et al. Bauchlagerung von Patienten an der venovenösen ECMO ist möglich und sicher. *Anaesthesist.* 2016;65(4):250–7.
14. Kimmoun A, Roche S, Bridey C, Vanhuysse F, Fay R, Girerd N, et al. Prolonged prone positioning under VV-ECMO is safe and improves oxygenation and respiratory compliance. *Ann Intensive Care.* 2015;5(1):35.
15. Victorino JA, Borges JB, Okamoto VN, Matos GFJ, Tucci MR, Carames MPR, et al. Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(7):791–800.
16. Hinz J, Hahn G, Neumann P, Sydow M, Mohrenweiser P, Hellige G, et al. End-expiratory lung impedance change enables bedside monitoring of end-expiratory lung volume change. *Intensive Care Med.* 2003;29(1):37–43.
17. Franchineau G, Bréchet N, Lebreton G, Hekimian G, Nieszkowska A, Trouillet J-L, et al. Bedside contribution of electrical impedance tomography to setting positive end-expiratory pressure for extracorporeal membrane oxygenation-treated patients with severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(4):447–57.
18. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2015;372(8):747–55.
19. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, Stewart TE, Mehta S, Lapinsky SE, et al. Recruitment Maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(11):1156–63.
20. Costa ELV, Borges JB, Melo A, Suarez-Sipmann F Jr, Toufen C, Bohm SH, et al. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive Care Med.* 2009;35(6):1132–7.
21. Wexler HR, Lok P. A simple formula for adjusting arterial carbon dioxide tension. *Can Anaesth Soc J.* 1981;28(4):370–2.

22. Bikker IG, Preis C, Egal M, Bakker J, Gommers D. Electrical impedance tomography measured at two thoracic levels can visualize the ventilation distribution changes at the bedside during a decremental positive end-expiratory lung pressure trial. *Crit Care*. 2011;15(4):R193.
23. Frerichs I, Dargaville PA, van Genderingen H, Morel DR, Rimensberger PC. Lung volume recruitment after surfactant administration modifies spatial distribution of ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(7):772–9.
24. Luepschen H, Meier T, Grossherr M, Leibecke T, Karsten J, Leonhardt S. Protective ventilation using electrical impedance tomography. *Physiol Meas*. 2007;28(7):S247–60.
25. Frerichs I, Zhao Z, Becher T. Simple electrical impedance tomography measures for the assessment of ventilation distribution. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1502L> E.
26. Bikker IG, Leonhardt S, Bakker J, Gommers D. Lung volume calculated from electrical impedance tomography in ICU patients at different PEEP levels. *Intensive Care Med*. 2009;35(8):1362–7.
27. Becher T, Bußmeyer M, Lautenschläger I, Schädler D, Weiler N, Frerichs I. Characteristic pattern of pleural effusion in electrical impedance tomography images of critically ill patients. *Br J Anaesth*. 2018;120(6):1219–28.
28. Karsten J, Stueber T, Voigt N, Teschner E, Heinze H. Influence of different electrode belt positions on electrical impedance tomography imaging of regional ventilation: a prospective observational study. *Crit Care*. 2016;20:3.
29. Prat G, Guinard S, Bizien N, Nowak E, Tonnelier J-M, Alavi Z, et al. Can lung ultrasonography predict prone positioning response in acute respiratory distress syndrome patients? *J Crit Care*. 2016;32:36–41.
30. Gattinoni L, Vagginelli F, Carlesso E, Taccone P, Conte V, Chiumello D, et al. Decrease in Paco₂ with prone position is predictive of improved outcome in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2003;31(12):2727–33.
31. Mancebo J, Fernández R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(11):1233–9.
32. Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginelli F, Mietto C, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;302(18):1977.
33. Galiatsou E, Kostanti E, Svarna E, Kitsakos A, Koulouras V, Efremidis SC, et al. Prone position augments recruitment and prevents alveolar overinflation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(2):187–97.
34. Kumaresan A, Gerber R, Mueller A, Loring SH, Talmor D. Effects of prone positioning on transpulmonary pressures and end-expiratory volumes in patients without lung disease. *Anesthesiology*. 2018;128(6):1187–92.
35. Aguirre-Bermeo H, Turella M, Bitondo M, Grandjean J, Italiano S, Festa O, et al. Lung volumes and lung volume recruitment in ARDS: a comparison between supine and prone position. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):25.
36. Spaeth J, Daume K, Goebel U, Wirth S, Schumann S. Increasing positive end-expiratory pressure (re-)improves intraoperative respiratory mechanics and lung ventilation after prone positioning. *Br J Anaesth*. 2016;116(6):838–46.
37. Petersson J, Ax M, Frey J, Sánchez-Crespo A, Lindahl SGE, Mure M. Positive end-expiratory pressure redistributes regional blood flow and ventilation differently in supine and prone humans. *Anesthesiology*. 2010;113(6):1361–9.

38. Zhao Z, Pulletz S, Frerichs I, Müller-Lisse U, Möller K. The EIT-based global inhomogeneity index is highly correlated with regional lung opening in patients with acute respiratory distress syndrome. *BMC Res Notes*. 2014;7:82.
39. Spadaro S, Mauri T, Böhm SH, Scaramuzzo G, Turrini C, Waldmann AD, et al. Variation of poorly ventilated lung units (silent spaces) measured by electrical impedance tomography to dynamically assess recruitment. *Crit Care Lond Engl*. 2018;22(1):26.

Table 1. Characteristics and outcomes according to PP-responder status

Characteristics	All patients (n=21)	PP responders (n=13)	PP non responders (n=8)	P
Age, year	56 (46–61)	59 (45–62)	49 (36–55)	0.07
Male, n (%)	13 (62)	8 (62)	5 (63)	0.68
BMI (kg/m ²)	29 (27–39)	30 (29–40)	27 (23–34)	0.046
SAPS II	68 (55–79)	70 (52–76)	66 (57–87)	0.59
SOFA	13 (11–16)	13 (11–16)	14 (12–16)	0.64
ARDS-risk factor				
Viral pneumonia	12 (57)	9 (69)	3 (38)	0.004
Bacterial pneumonia	4 (19)	4 (31)	0	
Aspiration pneumonia	2 (10)	0	2 (26)	
Other	3 (14)	0	3 (38)	
MV duration before inclusion (d)	8 (6–11)	7 (5–9)	12 (5–28)	0.13
Tidal volume (mL/kg)	4.2 (3.3–5.4)	5.1 (3.4–5.9)	3.6 (2.7–5.4)	0.12
Static compliance (mL/cmH ₂ O)	22.6 (18.1–28.9)	23.8 (18.3–33.4)	20.1 (8.7–28.0)	0.26
“Optimal PEEP” before PP (cmH ₂ O)	14 (12–16)	14 (12–17)	11 (8–15)	0.11
PP before inclusion (%)	16 (76)	9 (69)	7 (88)	0.61
Median number of PP sessions	2 (1, 2)	3 (2–4)	2 (1–6)	0.85
ECMO duration before inclusion (d)	2 (1–5)	3 (1–5)	1 (1–18)	0.65
ECMO flow (L/min)	5.1 (4.3–5.6)	5.1 (4.3–5.6)	5.1 (4.3–5.7)	0.89
ECMO sweep-gas flow (L/min)	5 (3–8)	5 (3–7)	5 (3–8)	0.59
Fluid balance, mL/24 h	480 (– 710 to 1037)	600 (– 930 to 1100)	1100 (– 180 to 2700)	0.80
MV duration (d)	43 (27–62)	34 (27–55)	59 (46–82)	0.06
ECMO duration (d)	16 (11–23)	13 (10–19)	28 (13–65)	0.046
ICU Length of stay (d)	58 (59–71)	42 (28–64)	69 (59–92)	0.02
In-ICU deaths (%)	8 (38)	5 (38)	3 (38)	1

Results are expressed as mean/median (IQR). *ARDS* acute respiratory distress syndrome, *BMI* body mass index, *d* days, *ECMO* extracorporeal membrane oxygenation, *ICU* intensive care unit, *MV* mechanical ventilation, *PEEP* positive end-expiratory pressure, *PP* prone positioning, *SAPS II* Simplified Acute Physiology Score II, *SOFA* Sequential Organ-Failure Assessment

Figure 1. Study protocol. EIT electrical impedance tomography, PEEP positive end-expiratory pressure, PP prone positioning, PP H₀ immediately after prone positioning, SP supine positioning

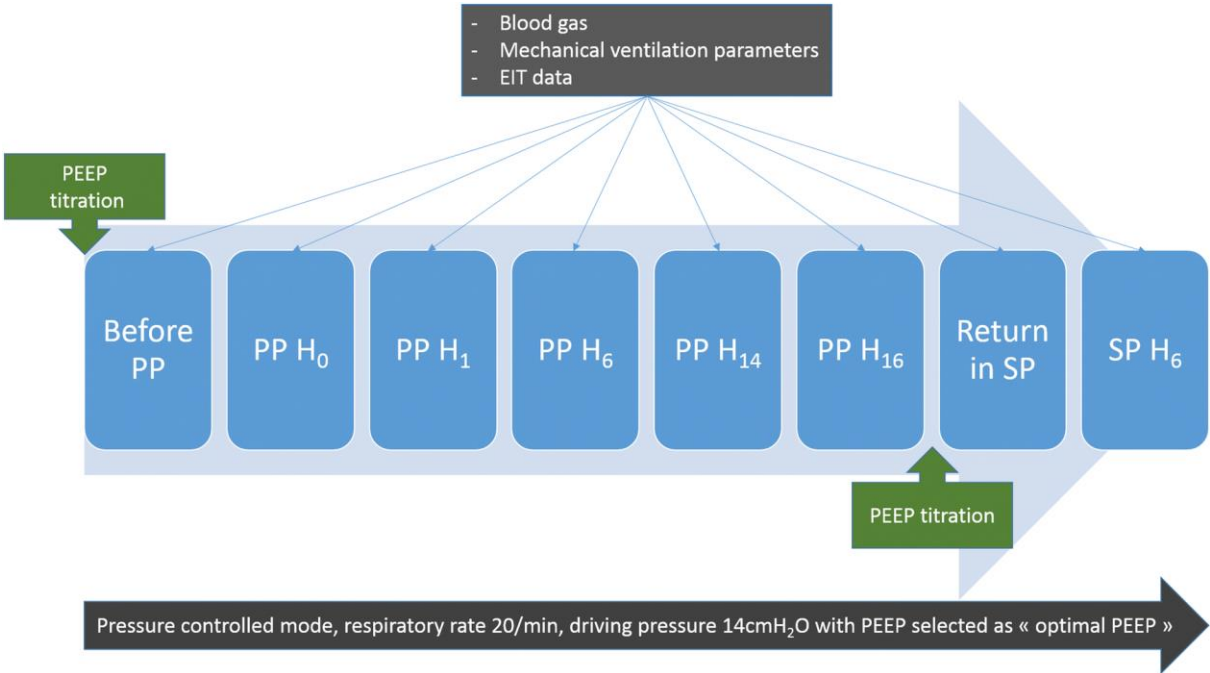


Figure 2. a Trend of median static compliance variation; **b** median local compliance variation compared to baseline (expressed in percentage); and **c** impact of prone positioning on median PaCO₂ before, during, and after prone position for patients with an increase of the static compliance by ≥ 3 mL/cmH₂O (PCG+) (red) and patients with static compliance < 3 mL/cmH₂O after 16-h of PP (PCG-) (black). PP: prone positioning; SP: supine positioning; *p < 0.05 vs. baseline for both PCG+ and PCG- patients; \$p < 0.05 vs. baseline for PCG+ patients only

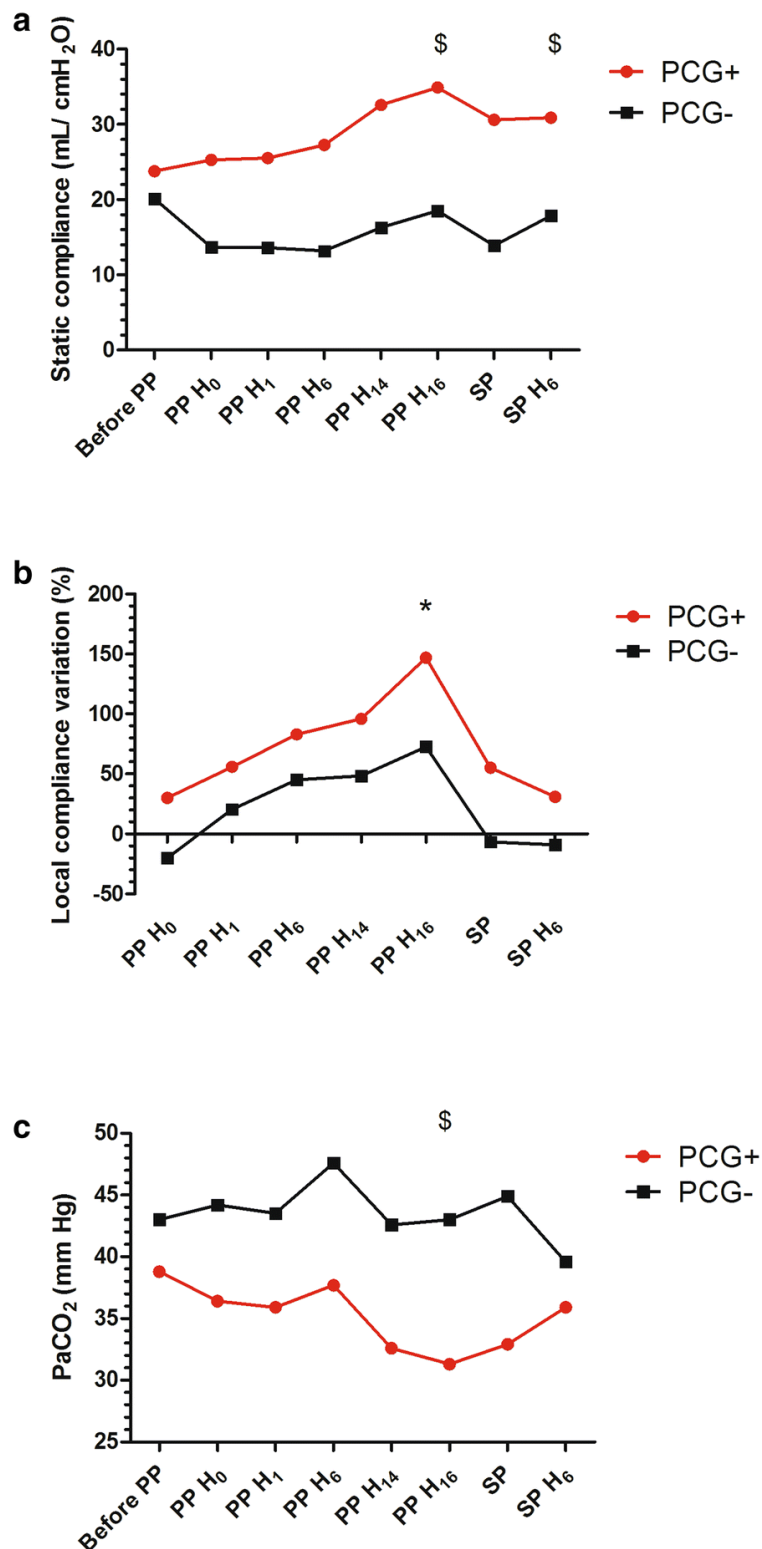


Figure 3. a Variation of the median VT_{dorsal}/VT_{global} ; **b** variation of EELI compared to baseline in dorsal and ventral regions, for patients with an increase of the static compliance by ≥ 3 mL/cmH₂O (PCG+) and patients with static compliance < 3 mL/cmH₂O, respectively (PCG-). * $p < 0.05$ vs. baseline; £ $p < 0.05$ between PCG+ and PCG-

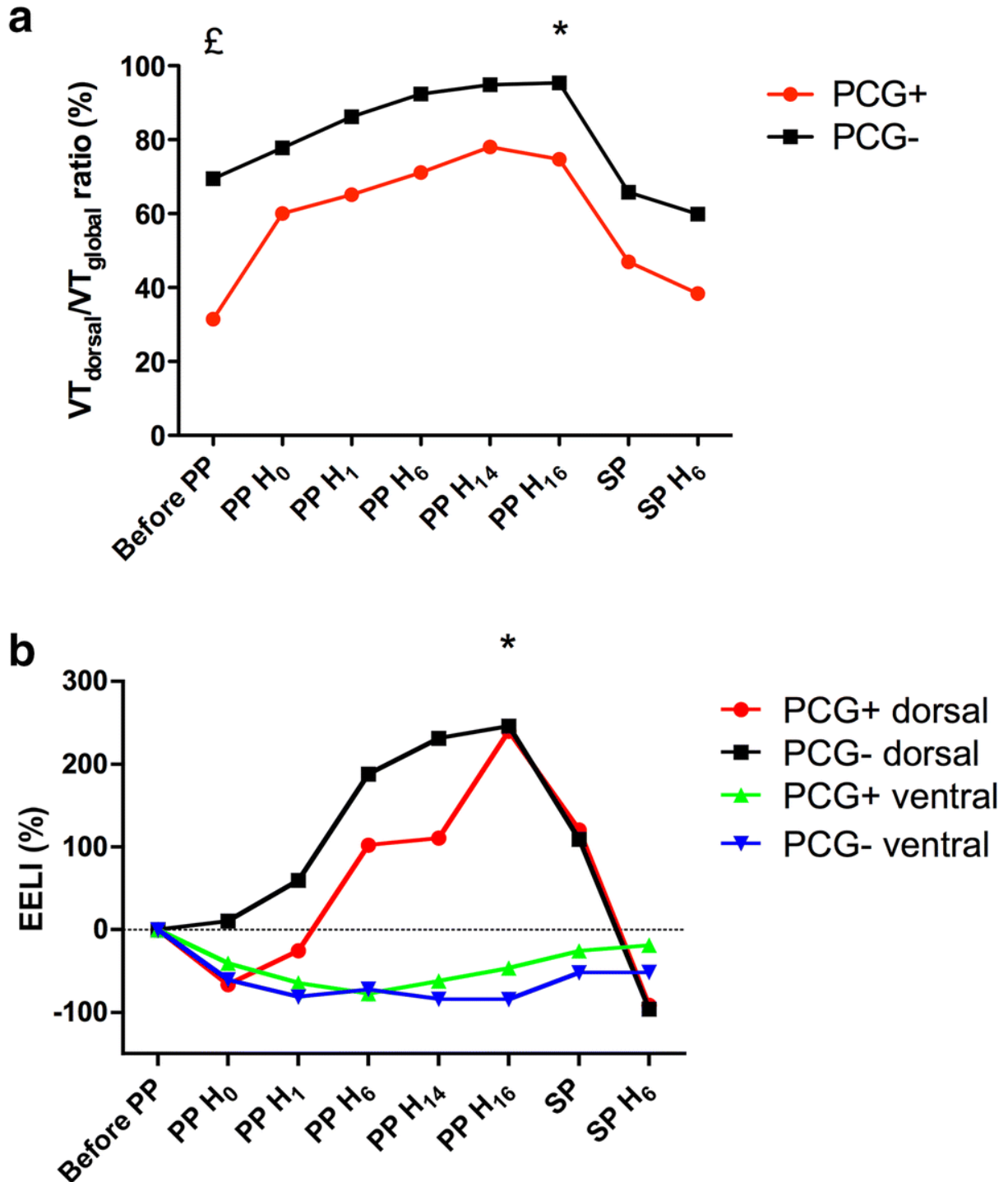


Figure 4. Summary of EIT findings obtained during a prone-positioning (PP) session in two representative patients, a patient with an increase of the static compliance by ≥ 3 mL/cmH₂O after 16h of PP and a patient with static compliance <3 mL/cmH₂O, respectively. EELI end-expiratory lung impedance, H hour. For graphic illustration of tidal impedance variation (Δ impedance), the lighter the zone, the greater the Δ impedance, meaning that Δ impedance is higher in white zones than blue zones. For local compliance variation distribution, blue regions reflect a compliance gain compared to baseline (i.e., before PP), whereas yellow regions represent a compliance loss

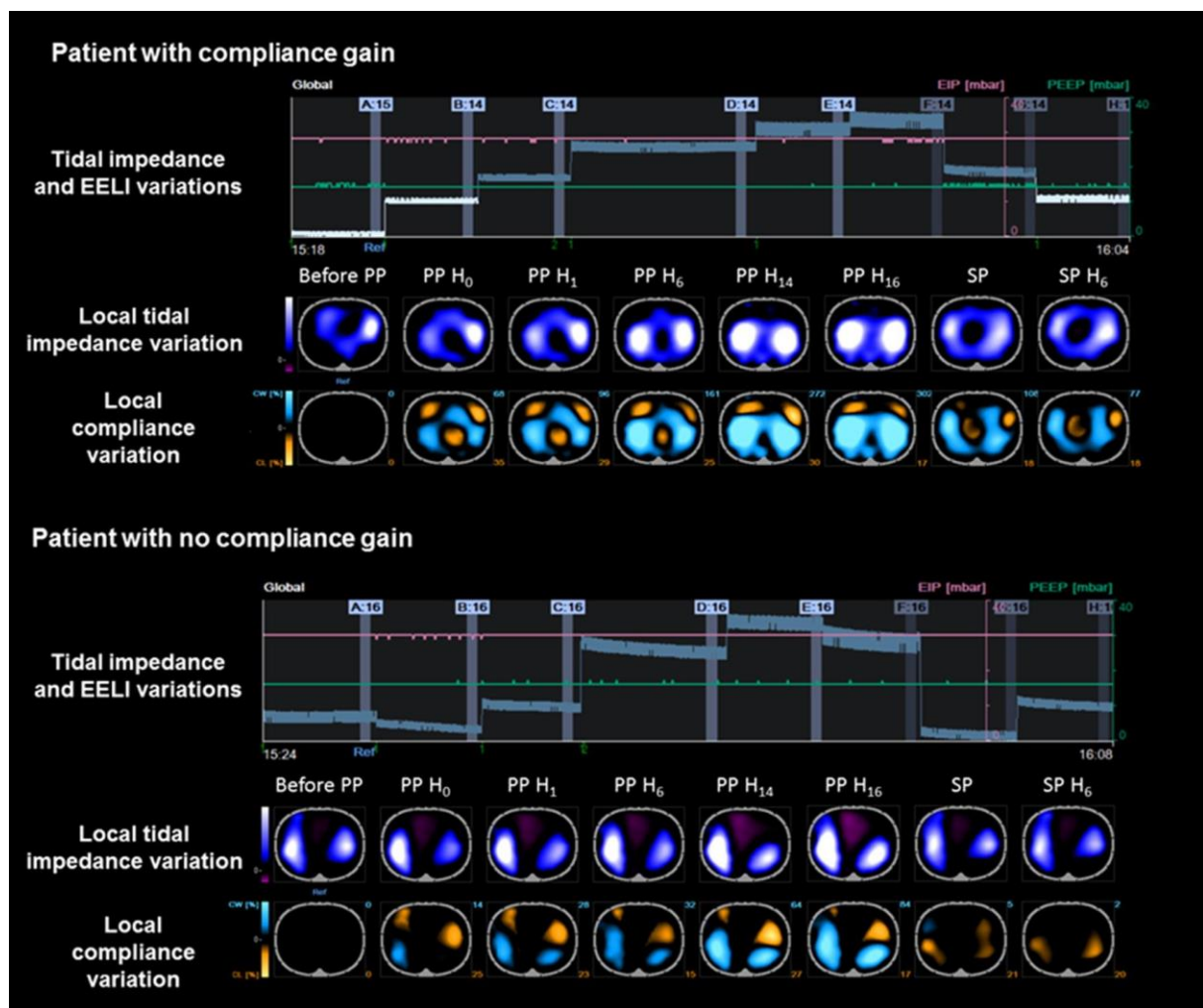
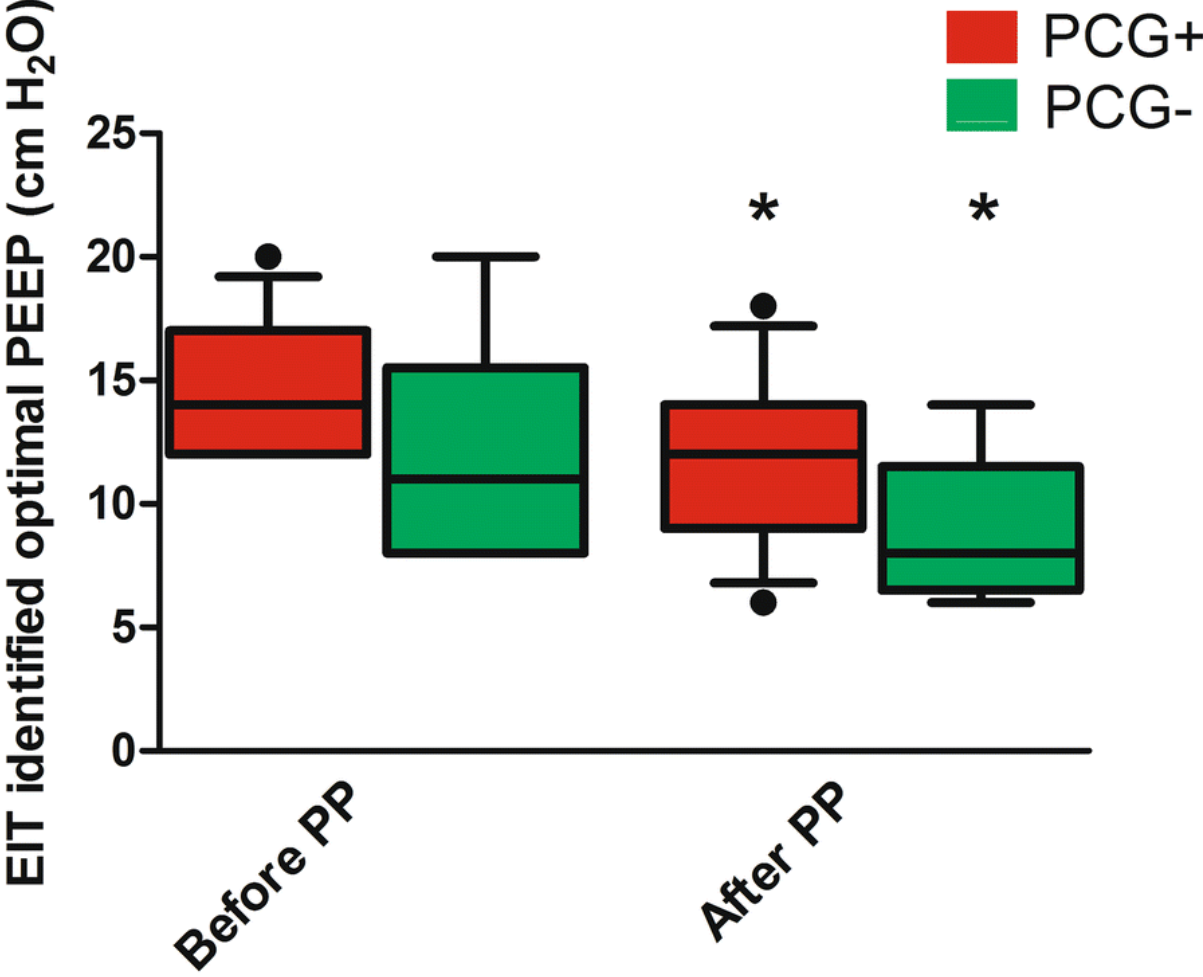


Figure 5. Electrical impedance tomography (EIT)-estimated optimal positive end-expiratory pressure (PEEP) before and at the end of a prone positioning (PP) session, for patients with an increase of the static compliance by ≥ 3 mL/cmH₂O (PCG+) (red) and patients with static compliance < 3 mL/cmH₂O, respectively (PCG-) (green). Whiskers plots report the median = central horizontal line; interquartile range = bottom and top box limits and 90% percentile = T bars, • = outliers. *P < 0.05 vs. baseline



Supplemental Digital Content

Prone positioning monitored by electrical impedance tomography in patients with severe acute respiratory distress syndrome on veno-venous ECMO

Guillaume Franchineau, MD ^{1,2}, Nicolas Bréchet, MD, PhD ^{1,2}, Guillaume Hekimian, MD ^{1,2}, Guillaume Lebreton, MD, PhD ^{1,3}, Simon Bourcier, MD ^{1,2}, Pierre Demondion, MD ^{1,3}, Loïc Le Guennec, MD ^{1,2}, Ania Nieszkowska, MD ^{1,2}, Charles-Edouard Luyt, MD, PhD ^{1,2}, Alain Combes, MD, PhD ^{1,2}, and Matthieu Schmidt, MD, PhD ^{1,2}

¹ INSERM, UMRS_1166-iCAN, Institute of Cardiometabolism and Nutrition, Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, 75651, Paris Cedex 13, France.

² Medical Intensive Care Unit, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Pitié-Salpêtrière Hospital, 75651, Paris Cedex 13, France.

³ Cardiac Surgery Department, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Pitié-Salpêtrière Hospital, 75651, Paris Cedex 13, France.

Exclusion criteria

- Contraindications of Electric Impedance Tomography (EIT): pacemaker, automatic implantable cardioverter defibrillator, contraindications to thoracic belt placement (e.g., thoracic or spinal cord trauma, recent thoracic surgery)
- Contraindications of high Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) levels: undrained pneumothorax, bronchopleural fistula, or hemodynamic instability (i.e., use of intravenous fluids or vasopressors >2 mg/h of norepinephrine or 0.5 mg/h of epinephrine)
- Contraindications of Prone Positioning (PP): facial, vertebral, or pelvic fracture, intracranial hypertension, haemoptysis, tracheal surgery
- Or pregnancy

EIT data acquisition and analysis

During the protocol, a silicone EIT belt, with 16 surface electrodes, was placed around the patient's thorax in one transversal plane corresponding to the sixth intercostal parasternal space, then connected to the EIT monitor (Pulmovista, Dräger) for bedside visualization. EIT data were generated by application of a small alternating electrical current (5 mA at 50 kHz). For each patient we used the same baseline reference. EIT data were continuously visualized on the Pulmovista screen during the whole protocol without modification of the belt. Only the last 5 minutes of each step were recorded and saved in a single EIT patient file.

EIT images were continuously recorded at 20 Hz during the last 5 minutes of each step. The data were digitally filtered using a low-pass filter with a cut off frequency of 40/min to eliminate small impedance changes synchronous with the heart rate. Lung images were divided into two symmetrical non-overlapping ventral-to-dorsal horizontal regions of interest (ROIs) (1): ventral region and dorsal region. The vertical height of these ROIs was identical and corresponded to 50% of the anteroposterior diameter. The EIT scans consist of images showing impedance with a 32×32 color-coded matrix. Output pixel values represented changes in local impedance, between the end of expiratory and inspiratory. Δz at each step was defined as the difference between end-inspiratory lung impedance and end-expiratory lung impedance. These variations were visualized on functional EIT images showing Δz per pixel averaged over 1 minute. Δz is known as well-correlated with tidal volume (1). In addition, because the driving

pressure was constant herein, Δz changes was also correlated to local compliance variation (2). Distribution of EIT tidal ventilation in a ventral to dorsal direction was expressed according to the $VT_{\text{dorsal}}/VT_{\text{global}}$ ratio (3-5). The $VT_{\text{dorsal}}/VT_{\text{global}}$ ratio was calculated by dividing the dorsal tidal impedance variation by the total tidal impedance variation. Local changes of impedance during PP allowed estimation of regional change of compliance. At each step of PP session, local change of compliance was compared to baseline (before PP), and a compliance win and compliance loss was expressed as a percentage deviation. For instance, a local compliance win of 50% and a compliance loss of 25% compared to baseline illustrate a 25% compliance win at the thoracic belt level.

At each step, we recorded the End-Expiratory Lung Impedance (EELI), for the entire lung and at each ROI, which were well correlated to global and regional lung volumes, respectively (6). Thus, EELI change reflected end-expiratory lung volume with its distribution visualized on the EIT screen. Lastly, EIT data were stored and analysed offline on a personal computer. In order to estimate “optimal PEEP” in supine and PP, the PEEP trials were recorded and analysed offline, with an estimation of the overdistention and the collapse % as previously described (2,7). “Optimal PEEP” was identified as the PEEP level allowing both the lowest value of overdistention and collapse. The optimal PEEP estimated on supine position was applied during all the protocol. Another identical PEEP trial was performed at the end of the PP session, to compare “optimal PEEP” obtained in supine and in prone.

Exclusion of the out-of-phase regions:

Out-of phase regions were due to pleural effusions and/or heart region. These regions were deleted from the analysis. The % of these zones over the total impedance are reported in the Table below.

	Before PP	PP H ₀	PP H ₁	PP H ₆	PP H ₁₄	PP H ₁₆	SP H ₀	SP H ₆
Number of PCG+ patients	2	7	6	7	6	6	3	2
Percentage of the total impedance	15	9	8	5	6	5	6	9
Number of PCG- patients	5	5	5	5	6	6	7	6
Percentage of the total impedance	26	17	15	14	19	9	16	12

References

1. Victorino JA, Borges JB, Okamoto VN, Matos GFJ, Tucci MR, Caraméz MPR, Tanaka H, Sipmann FS, Santos DCB, Barbas CSV, Carvalho CRR, Amato MBP: Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:791–800
2. Costa ELV, Borges JB, Melo A, Suarez-Sipmann F, Jr CT, Böhm SH, Amato MBP: Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive Care Med* 2009; 35:1132–7
3. Bikker IG, Preis C, Egal M, Bakker J, Gommers D: Electrical impedance tomography measured at two thoracic levels can visualize the ventilation distribution changes at the bedside during a decremental positive end-expiratory lung pressure trial. *Crit Care* 2011; 15:R193
4. Frerichs I, Dargaville PA, Genderingen H van, Morel DR, Rimensberger PC: Lung Volume Recruitment after Surfactant Administration Modifies Spatial Distribution of Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:772–9
5. Luepschen H, Meier T, Grossherr M, Leibecke T, Karsten J, Leonhardt S: Protective ventilation using electrical impedance tomography. *Physiol Meas* 2007; 28:S247–60
6. Bikker IG, Leonhardt S, Bakker J, Gommers D: Lung volume calculated from electrical impedance tomography in ICU patients at different PEEP levels. *Intensive Care Med* 2009; 35:1362–7
7. Franchineau G, Bréchet N, Lebreton G, Hekimian G, Nieszkowska A, Trouillet J-L, Leprince P, Chastre J, Luyt C-E, Combes A, Schmidt M: Bedside Contribution of Electrical Impedance Tomography to Setting Positive End-Expiratory Pressure for Extracorporeal Membrane Oxygenation-treated Patients with Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196:447–57

Chapitre 3 : Monitoring du lavage broncho-alvéolaire par tomographie par impédance électrique chez des patients présentant un syndrome de détresse respiratoire aigu.

Les patients hospitalisés en réanimation présentant une durée de ventilation mécanique prolongée, en particulier ceux hospitalisés pour SDRA, sont très exposés au risque de pneumonie acquise sous ventilation mécanique. Une méthode diagnostique préférentielle de cette infection est le lavage broncho-alvéolaire (BAL). Hors l'impact de cette procédure sur la ventilation régionale chez les patients sous ventilation mécanique n'a été que très peu étudiée. L'éventualité d'un dérecrutement à l'origine d'une hypoxémie peut conduire le clinicien à être réticent à réaliser cet examen, en particulier chez les patients les plus sévères. Au travers de cette étude, nous avons souhaité étudier par EIT l'impact du BAL sur la ventilation régionale. Le second objectif de cette étude est d'identifier une potentielle réponse différente au BAL selon la gravité de l'atteinte respiratoire des patients.

Nous avons inclus 21 patients hospitalisés en réanimation et dont le clinicien a décidé de réaliser un BAL. Nous avons réalisé une manœuvre de recrutement, puis recueilli la variation d'impédance (reflet de la distribution du VT), la variation d'EELI (corrélé à la variation du volume pulmonaire de fin d'expiration), les données de mécaniques respiratoires globales, et les gaz du sang avant puis jusqu'à 6 heures après la procédure. Deux groupes de patients ont été identifiés et comparés : les patients dont le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ était supérieur ou égal à 200 et les patients dont ce rapport était inférieur à 200.

Parmi les 13 patients, 8 présentaient un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ supérieur ou égal à 200. Dans ce groupe, le BAL impactait significativement la ventilation régionale avec une diminution de la compliance identifiable par la chute de la variation d'impédance dans le territoire lavé. Le VT se redistribuait alors dans le territoire controlatéral (de 54% à 42% dans le territoire lavé). Cet impact persistait jusqu'à 6h après le BAL. L'EELI présentait une évolution similaire dans ce même groupe de patients, avec une chute de l'EELI dans le territoire lavé, mais sans atteindre la significativité statistique ($p=0.09$). Le BAL n'a en revanche pas impacté significativement la variation d'impédance régionale ni l'EELI dans le groupe des patients dont le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ était inférieur à 200. Dans les 2 groupes, le BAL n'a pas eu d'impact gazométrique

significatif. En revanche, le groupe dont le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ était supérieur ou égal à 200 a décrit une baisse significative de la compliance globale ($p=0.04$).

Cette étude illustre l'impact négatif potentiel du BAL sur la ventilation régionale, qui peut persister jusqu'à 6h après la procédure. Cet effet semble intéresser plus particulièrement les patients sans anomalie pulmonaire ou présentant un SDRA modéré. A l'inverse, les patients présentant un SDRA moyen ou sévère ne semblaient être que très peu impactés, que ce soit sur la ventilation régionale, le volume pulmonaire de fin d'expiration, les gaz du sang ou la compliance globale. Ces résultats peuvent rassurer le clinicien quant à la sécurité d'une telle procédure chez un patient ayant une atteinte respiratoire très sévère.

Les résultats de cette étude ont fait l'objet d'une publication scientifique dans la revue *Critical Care Medicine* (187).

Electrical Impedance Tomography Monitoring of Bronchoalveolar Lavage in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome

Franchineau, Guillaume MD^{1,2}; Chommeloux, Juliette MD^{1,2}; Pineton de Chambrun, Marc MD^{1,2}; Lebreton, Guillaume MD, PhD^{1,3}; Bréchet, Nicolas MD, PhD^{1,2}; Hékimian, Guillaume MD^{1,2}; Bourcier, Simon MD, PhD^{1,2}; Le Guennec, Loïc MD, PhD^{1,2}; Luyt, Charles-Edouard MD, PhD^{1,2}; Combes, Alain MD, PhD^{1,2}; Schmidt, Matthieu MD, PhD^{1,2}

¹ Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM, UMRS_1166-iCAN, Institute of Cardiometabolism and Nutrition, 75651 Paris Cedex 13, France.

² Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Pitié–Salpêtrière Hospital, Medical ICU, 75651 Paris Cedex 13, France.

³ Department of Cardiac Surgery, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Pitié–Salpêtrière Hospital, 75651 Paris Cedex 13, France

Correspondence and requests for reprints should be addressed to Matthieu Schmidt, M.D., Ph.D., Service de Réanimation Médicale, iCAN, Institute of Cardiometabolism and Nutrition, Hôpital de la Pitié–Salpêtrière, 47 Boulevard de l’Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France. E-mail: matthieu.schmidt@aphp.fr

Abstract

Objectives: The impact of bronchoalveolar lavage on regional ventilation in mechanically ventilated patients with acute respiratory distress syndrome has rarely been described. Our objectives were use electrical impedance tomography to describe lung impedance variation post bronchoalveolar lavage and identify morphologic patterns according to respiratory failure severity.

Design: Monocenter physiologic study on mechanically ventilated patients.

Setting: University medical ICU.

Intervention: After a recruitment maneuver, tidal impedance variation distributions (a surrogate for impact of bronchoalveolar lavage on tidal volume distribution), end-expiratory lung impedance (correlated with end-expiratory lung volume and used to quantify post-bronchoalveolar lavage derecruitment), respiratory mechanics, and blood gases were recorded before and over 6 hours post bronchoalveolar lavage with PaO₂ to the FiO₂ ratio. Patients were grouped according to their pre-bronchoalveolar lavage, that is, PaO₂ to the FiO₂ ratio less than 200 or greater than or equal to 200.

Results: Twenty-one patients (median [interquartile range] age 55 yr [50–58 yr]; 13 males), 13 with PaO₂ to the FiO₂ ratio less than 200, were included. Unlike that latter group, bronchoalveolar lavage significantly impacted tidal impedance variation distribution in patients with PaO₂ to the FiO₂ ratio greater than or equal to 200, with a ventilation shift to the contralateral lung (from 54% to 42% in the bronchoalveolar lavage side), which persisted up to 6 hours post bronchoalveolar lavage. Similarly, end-expiratory lung impedance was less distributed in the bronchoalveolar lavage side post procedure of patients with PaO₂ to the FiO₂ ratio greater than or equal to 200, but the difference did not reach statistical significance ($p = 0.09$). As reported for tidal impedance variation, end-expiratory lung impedance distribution in patients with severe or moderate acute respiratory distress syndrome did not change significantly during the 6 hours post bronchoalveolar lavage. Although bronchoalveolar lavage effects on gas exchanges were minor in all patients, static compliance in patients with PaO₂ to the FiO₂ ratio greater than or equal to 200 was significantly lower post bronchoalveolar lavage ($p = 0.04$).

Conclusions: The negative impact of bronchoalveolar lavage on regional ventilation, which persisted at least 6 hours, appeared to be more profound in patients with normal lung function or mild acute respiratory distress syndrome. In contrast, regional ventilation, lung recruitment, respiratory mechanics, and gas exchanges were modestly impacted by the bronchoalveolar lavage in patients with severe or moderate acute respiratory distress syndrome. That finding is reassuring and supports not summarily proscribing bronchoalveolar lavage for the most severely ill with acute respiratory distress syndrome.

Key words: acute respiratory distress syndrome; alveolar collapse; bronchoalveolar lavage; electric impedance tomography; mechanical ventilation; regional ventilation

Introduction

Acute respiratory failure due to bacterial or viral pneumonia is a major concern for patients in the ICU as acute respiratory distress syndrome (ARDS) accounts for more than 10% of all ICU admissions (1). Among them, ventilator-associated pneumonia (VAP) is a major threat for patients on invasive mechanical ventilation because it is associated with a longer hospital stay, significant in-hospital mortality, and major healthcare expenditures (2). The cornerstone of the diagnosis of VAP or community-acquired pneumonia in ICU is bronchopulmonary sampling which could be obtained by bronchoalveolar lavage (BAL) (3, 4).

Worsening hypoxemia is one of the major concerns during BAL in mechanically ventilated patients (5–7). Recent data suggest that a significant but a transient (8–10) arterial oxygen saturation decline could occur in 13% of these patients (11). Patients with ARDS could be considered a high-risk population for this phenomenon, with a potentially negative impact of BAL on regional ventilation, leading to regional or global derecruitment. However, physiologic data on that population are scarce (12, 13). In this context, electrical impedance tomography (EIT) could be a promising tool to visualize and quantify BAL impact at the bedside. EIT provides real-time, non-invasive, functional, and radiation-free imaging of the lungs and enables analysis of regional ventilation dynamics (14) and lung volume variation (15), even in the most severe ARDS with very low tidal volume (16).

We hypothesized that EIT could: 1) reliably assess the influence of BAL on regional ventilation and 2) quantify potential lung derecruitment in mechanically ventilated patients. We undertook this study to quantify lung impedance variation during the hours following BAL and identify different morphologic patterns according to the severity of the respiratory failure.

Material and Methods

This study was conducted over 4 months in 2020 in our 26-bed medical ICU. Written informed consent was obtained from all patients' surrogates before inclusion. The study was approved by the appropriate legal and ethics authorities (Comité de Protection des Personnes Sud-Est VI, Clermont-Ferrand, France, AU1431).

Patients

Adult sedated (i.e., Richmond Agitation-Sedation Scale ≤ -2) patients on invasive mechanical ventilation requiring BAL for suspected VAP were included. Exclusion criteria mainly reflected clinical contraindications to using either EIT (pacemaker, automatic implantable cardioverter defibrillator, contraindications to thoracic belt placement, e.g., thoracic or spinal cord trauma, recent thoracic surgery) or recruitment maneuvers (undrained pneumothorax, bronchopleural fistula, or hemodynamic instability requiring the use of IV fluids or vasopressors: > 2 mg/hr of norepinephrine or > 0.5 mg/hr of epinephrine). Last, patients for whom BAL was planned in the upper lobes were not included because EIT probably does not adequately capture these regions.

To identify the potential differential impact of BAL according to the severity of respiratory failure, we decided to classify our study population as having either moderate or severe ARDS (e.g., PaO₂ to the FiO₂ ratio $[\text{PaO}_2/\text{FiO}_2] < 200$ and/or venovenous extracorporeal membrane oxygenation [VV-ECMO]) (PaO₂/FiO₂ < 200 group) or mild or no-ARDS (PaO₂/FiO₂ ≥ 200 group). A classification into four groups, which was planned a priori, was not possible due to the limited size of our population.

Protocol

Figure 1 summarizes the study protocol. To prevent spontaneous breathing, patients were fully sedated with continuous infusion of propofol, sufentanil, and atracurium. Mechanical ventilation settings, set by the patient's treating physician before BAL, were unchanged throughout the 6-hour observation period. Patients under VV-ECMO were ventilated in airway pressure release ventilation mode, with a respiratory rate set at 20/min, high pressure at 24cmH₂O, and low pressure at 12cmH₂O. Other patients were ventilated in volume-assisted control mode, with an inspiratory time flow set at 50 L/min. Similarly, for patients on VV-ECMO, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) blood flow and the sweep gas flow were unchanged to avoid potential confounding factors in the interpretation of blood-gas values. To reach a steady state, a pre-BAL recruitment maneuver, consisting of applying intrathoracic pressure of 40cmH₂O for 40 seconds, was done first (17). Then, BAL was performed via fiberoptic bronchoscopy through the tracheal tube, infusing 100 mL of saline into the territory

chosen by the clinician according to lung imaging and/or direct visualization during bronchoscopy.

Data collection

Demographics, clinical information, and BAL procedure characteristics (i.e., location, volume collected, and procedure duration) were recorded for all patients. At the following times—that is, before BAL, immediately at the end of BAL, 30 minutes post BAL (BAL₃₀), 1 hour post BAL, 2 hours post BAL, 4 hours post BAL, and 6 hours post BAL (BAL_{H6})—hemodynamic variables, tidal volume, plateau pressure, arterial blood gases, and EIT measurement were recorded. Global static compliance of the respiratory system (henceforth referred to as compliance) was calculated by dividing expiratory tidal volume by the driving pressure (plateau pressure minus positive end-expiratory pressure [PEEP]).

EIT Acquisition and Analysis

Before BAL, a silicone EIT belt, with 16 surface electrodes, was placed around the patient's thorax in a transversal plane next to the sixth intercostal parasternal space and then connected to the EIT monitor (Pulmovista; Dräger, Lübeck, Germany) for bedside visualization. This position provides visualization of the middle and inferior right lobes and the inferior left lobe. EIT data were generated by applying a small alternating electrical current (5mA at 50kHz).

Each patient's baseline (pre-BAL) value served as the reference throughout the procedure. EIT data were continuously visualized on the Pulmovista screen throughout the protocol, without modification of the belt position. EIT images were continuously recorded at 20Hz, but only the last 5 minutes of each time period were saved in the patient's EIT file. The data were digitally filtered using a low-pass filter with a cutoff frequency of 40/min to eliminate small impedance changes synchronous with the heart rate. To differentiate between right and left lungs during analyses, lung images were divided into two symmetrical non-overlapping right and left vertical regions of interest, each corresponding to 50% of the lateral diameter.

The EIT scan shows impedance images with a 32×32 color-coded matrix. Output pixel values represented changes in local impedance. Then, the tidal impedance variation (Δz) at each time was defined as the difference between end-inspiratory lung impedance and end-expiratory lung impedance (EELI). These variations were visualized on functional EIT images, showing Δz per pixel averaged over 1 minute. Δz is known to be well correlated with tidal volume (14). To be more precise, EIT monitoring analyzes values of impedance for each pixel in real time. Δz reflects the lung aeration during tidal volume inflation. At the bedside, values of impedance are illustrated with colors, allowing direct visualization of tidal ventilation (VT) distribution. Because EIT records values of impedance for each pixel, different regions of interest can be identified independently. The distribution of Δz , reflecting the distribution of the VT, can be visualized on the EIT screen and analyzed offline. Furthermore, for patients ventilated with a pressure-controlled mode, because the driving pressure was held constant, Δz changes were also correlated to local compliance variation (18). The distribution of EIT VT from the BAL side to the other side was expressed as the $VT_{\text{BAL}}/VT_{\text{global}}$ ratio (19–21). That ratio was calculated by dividing the BAL-side Δz by the total Δz . For instance, if BAL induces a decrease of the local compliance, with a lower part of VT distributed on the BAL side, Δz in the BAL side will therefore decrease. Similarly, the $VT_{\text{BAL}}/VT_{\text{global}}$ ratio would follow the same trend.

During the last 5 minutes of each period, we recorded the EELI in both lungs and each region of interest (i.e., left or right lung), which had previously been well correlated to global and regional lung volumes, respectively (22). Thus, EELI change reflected end-expiratory lung volume with its distribution visualized on the EIT screen. If BAL leads to derecruitment, it is expected that values of EELI in the corresponding region will decrease compared with the opposite ones (i.e., contralateral regions). Consequently, the $EELI_{\text{BAL}}/EELI_{\text{global}}$ ratio would also decrease with a regional derecruitment induced by BAL. Last, EIT data were stored and analyzed offline on a personal computer. Pertinently, because the relationships between EELI and end-expiratory global or regional lung volumes are not linear, EELI was not transposed into global or regional endexpiratory lung volume values (22).

Statistical Analysis

Statistical analyses were computed with Prism 4.01 software (GraphPad Software, San Diego, CA). Because all variables had non-normal distributions, data are expressed as median (interquartile range [IQR]). Friedman's analysis of variance for repeated measures was used to compare data obtained at each time, followed, when appropriate, by pairwise comparisons using a Dunn post hoc test with Bonferroni correction. Qualitative data were compared with Fisher exact test. All comparisons were two tailed, with p value of less than 0.05 considered significant.

Results

Study Population

Twenty-one patients (median [IQR] age 55 yr [50–58 yr]; 13 males) were included during the 4-month period of observation. Their main characteristics are described in Table 1 and Table S1 (<http://links.lww.com/CCM/G794>). Among patients with PaO₂/FiO₂ less than 200 (n = 13), ARDS was bacterial pneumonia-related in five (38%) and attributed to viral pneumonia for three (23%). Other ARDS risk factors were aspiration pneumonia, acute pancreatitis, acute leukemia, or unknown cause. Six patients in this group were receiving VV-ECMO support at the time of the analysis. On the other hand, among the eight patients assigned to the PaO₂/FiO₂ greater than or equal to 200 group, five (63%) were intubated in the context of out-of-hospital cardiac arrest, and three were intubated for cardiogenic shock.

BAL was performed after being intubated for 6 days (2–12 d) in the PaO₂/FiO₂ less than 200 group and 1 day (11–2 d) in the PaO₂/FiO₂ greater than or equal to 200 group (p = 0.02). PEEP at the time of the BAL was higher in patients with PaO₂/FiO₂ less than 200 than those with PaO₂/FiO₂ greater than or equal to 200 (12cmH₂O [10–12 cmH₂O] vs 6cmH₂O [5–7 cmH₂O, respectively]; p < 0.05). BAL was predominantly done in the right lung with no significant differences between the volumes collected and BAL durations for the two groups. VAP was diagnosed in four patients with PaO₂/FiO₂ less than 200 and five with PaO₂/FiO₂ greater than or equal to 200 (p = 0.32).

Δz and Regional Ventilation

BAL significantly impacted Δz distribution in patients with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ greater than or equal to 200, with a shift of the ventilation to the contralateral lung. Indeed, in that group before BAL, 54% (45–54%) of the global Δz was distributed in the BAL-side lung (mainly the right lung), whereas it dropped significantly to 42% (40–51%; $p = 0.01$) BAL_{30} , and that Δz redistribution into the contralateral lung was still significant BAL_{H6} (Figure 2A). On the other hand, regional ventilation in the patients with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ less than 200 remained stable over time and did not change significantly post BAL.

EELI

EELI distribution between the BAL side and the opposite side followed similar Δz trends in patients with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ greater than or equal to 200. As reported in Figure 2B, 56% (49–64%) of EELI was distributed in the BAL side before the procedure. It decreased to 49% (46–56%) BAL_{30} , but the difference did not reach statistical significance ($p = 0.09$). Unlike Δz , the impact of BAL on EELI distribution was progressively corrected within 6 hours, reaching values similar to those measured at baseline (58% [52–59%]). As reported for Δz , EELI distribution in patients with severe or moderate ARDS did not change significantly over the BAL_{H6} (Figure 2B). Figure 3 shows EIT findings before and up to BAL_{H6} in a representative patient with either $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ less than 200 or $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ greater than or equal to 200. Figure S1 reports EIT findings and thoracic CT performed on the same day in two patients. Results obtained in the specific subgroup of VV-ECMO patients are summarized in Supplemental Digital Content.

Gas Exchanges and Global Compliance

Effects of BAL on gas exchanges did not differ between patients with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ less than 200 or greater than or equal to 200. Indeed, the median $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ evolved from 175 (129–196) pre-BAL to 142 (114–190) BAL_{30} ($p = 0.62$) and did not change significantly within the 6 hours of observation for patients with severe or moderate ARDS (Figure 4A).

Similarly, BAL did not significantly impact static compliance of the respiratory system in these patients with severe or moderate ARDS (from 28 mL/cmH₂O [17–36 mL/cmH₂O] to 27 mL/cmH₂O [16–34 mL/cmH₂O]; $p = 0.64$) BAL₃₀. PaO₂/FiO₂ followed the same trends between pre and post-BAL in patients with PaO₂/FiO₂ greater than or equal to 200 (248 [230–322] to 213 [174–276]), respectively; $p = 0.54$), whereas static compliance decreased significantly BAL₃₀ (from 39 mL/cmH₂O [30–47 mL/cmH₂O] to 33 mL/cmH₂O [23–42 mL/cmH₂O]; $p = 0.04$) (Figure 4B). Driving pressure and airway resistance evolution are provided in Table S2 and S3. Pertinently, static compliance did not return to baseline values during the BAL_{H6} in these less severely ill patients. Similar results were observed when the analysis was restricted in the patients on ECMO.

Discussion

To our knowledge, this study is the most extensive assessment of the physiologic impact of BAL with EIT according to lung disease severity. The main findings were as follows: 1) contrary to what could be feared, the impact of BAL on respiratory mechanics, gas exchanges, and regional ventilation was very limited in the most severely ill patients (i.e., PaO₂/FiO₂ < 200) and 2) BAL negatively impacted regional ventilation (i.e., Δz decrease) and induced prolonged local derecruitment (i.e., EELI decrease), only in patients with normal lung function or with mild pulmonary disease.

Several studies focused on the consequences of fibroscopy and BAL in critically ill patients. Klein et al (23) evaluated the impact of BAL on pulmonary mechanics and gas exchanges in 18 mechanically ventilated patients (median PaO₂/FiO₂ 260). They highlighted a significant 23% decrease of global compliance, suggesting BAL-induced derecruitment, which persisted for 3 hours post BAL. Those findings are consistent with our results. de Prost et al (24) used 18F-fluorodeoxyglucose (18FDG) positron-emission tomography to examine the lungs of intubated healthy sheep who underwent BAL. This procedure was associated with decreased regional aeration associated with 18FDG uptake in the same region, suggesting increased metabolic and inflammatory activities induced by surfactant depletion at that time. Those data suggest that the inflammatory response to that depletion could explain the aeration loss and local derecruitment. Our most severely ill patients were likely to have already intense alveolar inflammation involving surfactant depletion before BAL, which could explain the

minor regional ventilation variation and lung mechanics modifications observed in that group. However, BAL more significantly impacted regional ventilation in our mildly ill patients, whose lung function was almost normal.

The description of this phenomenon using EIT has rarely been reported. Frerichs et al (25) reported decreased impedance starting after ventilator disconnection and worsened during fluid instillation in 13 piglets. Notably, impedance did not return to baseline values, and the effects of BAL seemed less marked in the prone position (23). Unlike that study, the ventilator was not disconnected during the procedure in our patients. Their overall decrease of EELI values and its redistribution observed in the contralateral lung would likely be explained by the saline instillation itself. These results could question the potential benefits of recruitment maneuvers after BAL. Considering the potentially harmful effects in mechanically ventilated patients (24–26), EIT could help select patients who would likely benefit from this intervention. Furthermore, the findings described in a case report suggested that EIT monitoring could guide lung sampling with non-bronchoscopic BAL in mechanically ventilated patients with pneumonia (27).

The impact of BAL differed according to lung disease severity before the procedure. Indeed, the impact of BAL on regional ventilation seemed to be more pronounced in patients with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ greater than or equal to 200, whereas in severe or moderate ARDS patients, it was regionally more limited. However, clinicians may fear significant derecruitment in these severely ill patients with already impaired gas exchanges. Our results suggest that the impact of the BAL in this specific population seems less harmful than expected. This counterintuitive finding could be explained by several factors. First, ARDS patients exhibit heterogeneous ventilation distributions, which associate collapsed region with aerated and functional lung (28). Because the BAL territory was chosen according to lung imaging, it is likely to have been done in these collapsed regions. Second, PEEP of the patients with moderate or severe ARDS was significantly higher than those of less severely ill patients, which could have contributed to limiting the potential BAL-induced derecruitment in patients with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ less than 200.

BAL tended to lower PaO_2 in both groups, with the impact on static compliance more pronounced in the patients with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ greater than or equal to 200. The small size of our group with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ greater than or equal to 200 and significant number of patients on VV-ECMO in the group with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ less than 200 might explain these findings, which contrast with those previously described (10, 23, 29). Indeed, although ECMO and ventilator settings

remained unchanged throughout the procedure, we could not rule out that ECMO-assured oxygenation could have masked the impact of BAL itself. Furthermore, we did not confirm the association between finding bacteria in BAL fluids and BAL's negative impact on gas exchanges reported by Bauer et al (29).

Our study has several limitations. First, the small size of our population could be a source of insufficient power, especially concerning the BAL impact on gas exchanges and static lung compliance analysis. Second, the Δz redistribution in some territories might not have been fully captured by the cross-sectional imaging of the lungs provided by EIT (17). By selecting only patients with BAL in the lower left, middle, or lower right lobes, we tried to limit this potential drawback. Third, for technical reasons (i.e., mainly to prevent dislodgement of the EIT belt), we limited our analysis to within the BAL_{H6}. Thus, we cannot exclude that Δz would have returned to baseline values if the EIT analysis had been pursued beyond 6 hours, as suggested by the gas exchanges evaluated by Schnabel et al (10). Last, because patients were included when the first BAL was performed, mechanical ventilation duration before BAL differed between the two groups, which might have contributed to the differences observed.

Conclusions

EIT monitoring of BAL effects in mechanically ventilated patients visualized lung derecruitment, the redistribution of Δz , and procedure-induced EELI. That negative impact of BAL on regional ventilation, which persisted for at least 6 hours, appeared to be more profound in patients with normal lung function or mild ARDS. In contrast, regional ventilation, lung recruitment, respiratory mechanics, and gas exchanges were only modestly impacted by BAL in patients with severe or moderate ARDS. That finding is reassuring, suggesting that BAL should not be summarily proscribed for most severely ill ARDS patients.

References

1. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group: Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 2016; 315:788–800
2. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, et al; VAP Outcomes Scientific Advisory Group: Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; 122:2115–2121
3. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al: International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J* 2017; 50:1700582
4. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al: Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016; 63:e61–e111
5. Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJZ: Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 30: CD006482
6. Canadian Critical Care Trials Group: A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006; 355:2619–2630
7. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, et al; British Thoracic Society Bronchoscopy Guideline Group: British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: Accredited by NICE. *Thorax* 2013; 68(Suppl 1):i1–i44
8. Trouillet JL, Guiguet M, Gibert C, et al: Fiberoptic bronchoscopy in ventilated patients. Evaluation of cardiopulmonary risk under midazolam sedation. *Chest* 1990; 97:927–933
9. Guerra LF, Baughman RP: Use of bronchoalveolar lavage to diagnose bacterial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1990; 18:169–173
10. Schnabel RM, van der Velden K, Osinski A, et al: Clinical course and complications following diagnostic bronchoalveolar lavage in critically ill mechanically ventilated patients. *BMC Pulm Med* 2015; 15:107
11. Kamel T, Helms J, Janssen-Langenstein R, et al; Clinical Research in Intensive Care Sepsis Group (CRICSTRIGGERSEP): Benefit-to-risk balance of bronchoalveolar lavage in the critically ill. A prospective, multicenter cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46:463–474
12. Steinberg KP, Mitchell DR, Maunder RJ, et al: Safety of bronchoalveolar lavage in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:556–561
13. Cracco C, Fartoukh M, Prodanovic H, et al: Safety of performing fiberoptic bronchoscopy in critically ill hypoxemic patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2013; 39:45–52
14. Victorino JA, Borges JB, Okamoto VN, et al: Imbalances in regional lung ventilation: A validation study on electrical impedance tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:791–800

15. Hinz J, Hahn G, Neumann P, et al: End-expiratory lung impedance change enables bedside monitoring of end-expiratory lung volume change. *Intensive Care Med* 2003; 29:37–43
16. Franchineau G, Bréchet N, Lebreton G, et al: Bedside contribution of electrical impedance tomography to setting positive end-expiratory pressure for extracorporeal membrane oxygenation-treated patients with severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196:447–457
17. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, et al: Recruitment maneuvers for acute lung injury: A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:1156–1163
18. Costa EL, Borges JB, Melo A, et al: Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive Care Med* 2009; 35:1132–1137
19. Bikker IG, Preis C, Egal M, et al: Electrical impedance tomography measured at two thoracic levels can visualize the ventilation distribution changes at the bedside during a decremental positive end-expiratory lung pressure trial. *Crit Care* 2011; 15:R193
20. Frerichs I, Dargaville PA, van Genderingen H, et al: Lung volume recruitment after surfactant administration modifies spatial distribution of ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:772–779
21. Luepschen H, Meier T, Grossherr M, et al: Protective ventilation using electrical impedance tomography. *Physiol Meas* 2007; 28:S247–S260
22. Bikker IG, Leonhardt S, Bakker J, et al: Lung volume calculated from electrical impedance tomography in ICU patients at different PEEP levels. *Intensive Care Med* 2009; 35:1362–1367
23. Klein U, Karzai W, Zimmermann P, et al: Changes in pulmonary mechanics after fiberoptic bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 1998; 24:1289–1293
24. de Prost N, Costa EL, Wellman T, et al: Effects of surfactant depletion on regional pulmonary metabolic activity

Table 1. Patient and BAL procedure characteristics according to the PaO₂ to the FiO₂ ratio

Characteristics	All Patients (N = 21)	PaO ₂ /FiO ₂ < 200 (N = 13)	PaO ₂ /FiO ₂ ≥ 200 (N = 8)	p
At ICU admission				
Age, yr, median (IQR)	55 (50–58)	56 (51–60)	56 (51–60)	0.74
Male, n (%)	13 (62)	10 (77)	3 (38)	0.18
Body mass index, kg/m ² , median (IQR)	25.8 (21.3–34.3)	28.9 (25.8–34.3)	20.6 (19.7–28.1)	0.18
Simplified Acute Physiology Score II, median (IQR)	67 (57–72)	66 (60–71)	71 (51–75)	0.80
Sequential Organ Failure Assessment at ICU admission, median (IQR)	13 (11–16)	14 (11–17)	13 (11–14)	0.88
Reasons for mechanical ventilation, n (%)				
Cardiac arrest		0	5 (63)	
Cardiogenic shock		0	3 (38)	
Viral pneumonia		3 (23)	0	
Bacterial pneumonia		5 (38)	0	
Aspiration pneumonia		1 (8)	0	
Pancreatitis		1 (8)	0	
Other		3 (23)	0	
Pre-BAL, median (IQR)				
Positive end-expiratory pressure, cmH ₂ O	10 (6–12)	12 (10–12)	6 (5–7)	0.007
Tidal volume, mL/kg	5.8 (5.1–6.3)	5.7 (3.4–6)	6 (5.5–6.7)	0.12
Static compliance of the respiratory system, mL/cmH ₂ O	33.5 (23.6–41)	28.3 (17.1–36.6)	39.2 (29.9–47.7)	0.07
PaO ₂ /FiO ₂	221 (182–248)	175 (128–189)	248 (230–322)	0.005
Intubation-to-BAL interval, d	2 (1–11)	6 (2–12)	1 (1–2)	0.02
BAL procedure				
Duration (min:s), median (IQR)	6:37 (5:28–8:48)	7:00 (5:41–9:17)	6:02 (4:37–8:02)	0.17
In the right lung, n (%)	18 (86)	12 (92)	6 (75)	0.24
Volume collected, mL, median (IQR)	53 (40–67)	44 (40–67)	55 (39–69)	0.77

BAL = bronchoalveolar lavage, IQR = interquartile range, PaO₂/FiO₂ = PaO₂ to the FiO₂ ratio.

Figure 1. Study protocol. Electrical impedance tomography (EIT) measurements were recorded during the last 5 min of each time period (pre-bronchoalveolar lavage [BAL], end of BAL, 30 min post BAL [BAL₃₀], 1 hr post BAL [BAL_{H1}], 2 hr post BAL [BAL_{H2}], 4 hr post BAL [BAL_{H4}], and 6 hr post BAL [BAL_{H6}]). ECMO = extracorporeal membrane oxygenation

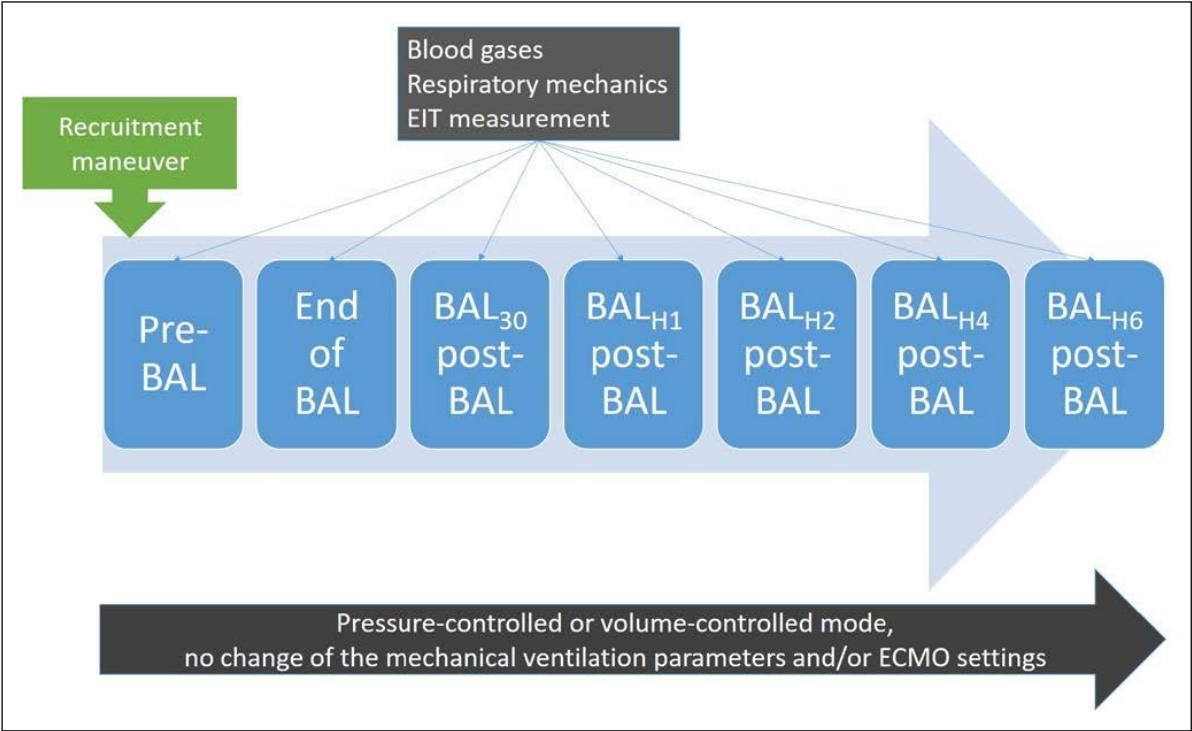


Figure 2. Median percentages of (A) impedance tidal ventilation (VT) and (B) end-expiratory lung impedance (EELI) distributed in the bronchoalveolar lavage (BAL) side over both lungs according to the pre-BAL PaO₂ to the FiO₂ ratio (PaO₂/FiO₂). Measurements were recorded during the last 5 min of each time period (pre-BAL, end of BAL, 30 min post BAL [BAL₃₀], 1 hr post BAL [BAL_{H1}], 2 hr post BAL [BAL_{H2}], 4 hr post BAL [BAL_{H4}], and 6 hr post BAL [BAL_{H6}]). *p < 0.05 versus pre-BAL.

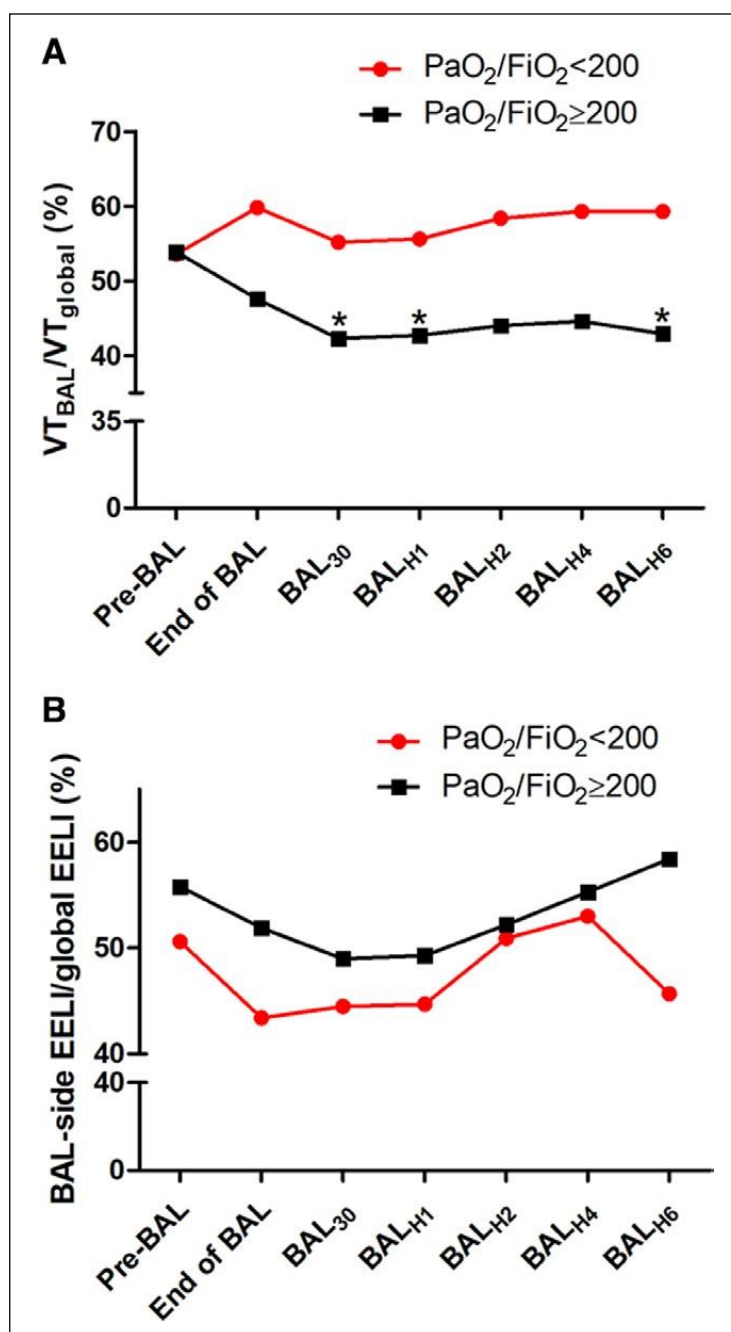


Figure 3. Summary of electrical impedance tomography findings obtained after right-side bronchoalveolar lavage (BAL) in two representative patients: patient with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ less than 200 (A) and patient with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ greater than or equal to 200 (B). Measurements were recorded during the last 5 min of each time period (pre-BAL, end of BAL, 30 min post BAL [BAL₃₀], 1 hr post BAL [BAL_{H1}], 2 hr post BAL [BAL_{H2}], 4 hr post BAL [BAL_{H4}], and 6 hr post BAL [BAL_{H6}]). To illustrate tidal impedance variation (ΔZ), the lighter the zone, the greater the ΔZ , meaning that ΔZ is higher in white zones than blue zones. For local compliance variation distribution, blue regions reflect a compliance gain compared with pre-BAL baseline, whereas yellow regions represent compliance loss (CL). CW = compliance win, Ref = reference.

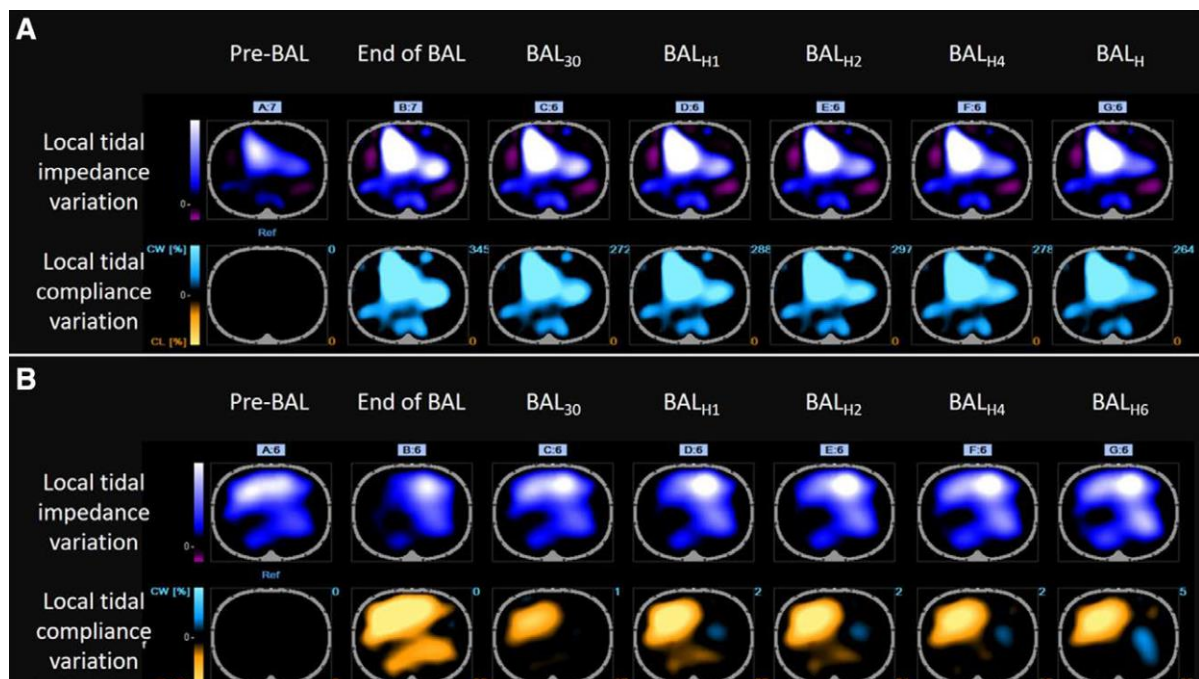
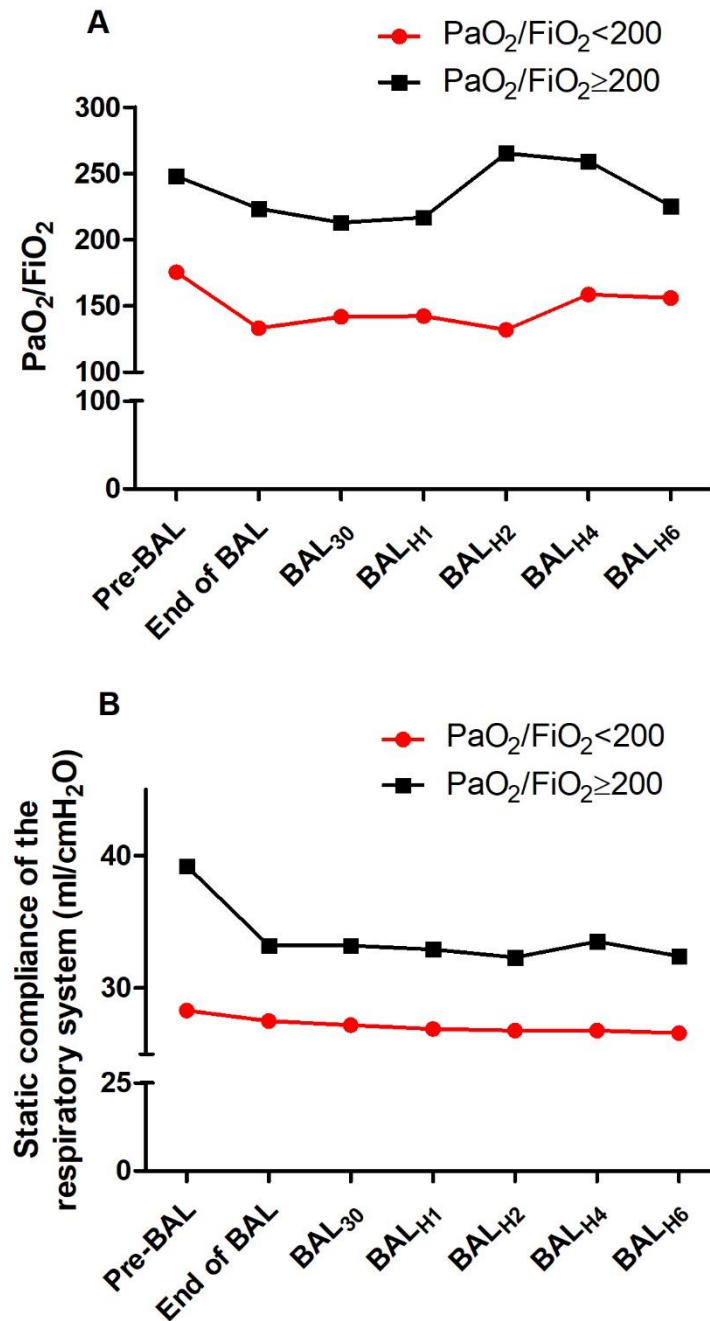


Figure 4. Evolution of the (A) PaO_2 to the FiO_2 ratio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) and (B) static compliance of the respiratory system according to the prebronchoalveolar lavage (BAL) baseline $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Measurements were recorded during the last 5 min of each time period (pre-BAL, end of BAL, 30 min post BAL [BAL_{30}], 1 hr post BAL [BAL_{H1}], 2 hr post BAL [BAL_{H2}], 4 hr post BAL [BAL_{H4}], and 6 hr post BAL [BAL_{H6}]). * $p < 0.05$ versus pre-BAL baseline.



Supplemental Digital Content

Electrical Impedance Tomography Monitoring of Bronchoalveolar Lavage in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome

Franchineau, Guillaume MD; Chommeloux, Juliette MD; Pineton de Chambrun, Marc MD; Lebreton, Guillaume MD, PhD; Bréchet, Nicolas MD, PhD; Hékimian, Guillaume MD; Bourcier, Simon MD, PhD; Le Guennec, Loïc MD, PhD; Luyt, Charles-Edouard MD, PhD; Combes, Alain MD, PhD; Schmidt, Matthieu MD, PhD

Evolution of VT_{BAL}/VT_{global} , $EELI_{BAL}/EELI_{global}$, and static compliance in patients on VV-ECMO.

In that specific sub-group, BAL did not impact significantly the regional ventilation:

VT_{BAL}/VT_{global} evolved from 66 (56; 76) %, 64 (60; 76) %, 65 (57; 77) % and 61 (60; 75) before BAL, after BAL, and 30 min and 6 hours after, respectively. Similar results were obtained with $EELI_{BAL}/EELI_{global}$ which evolved from 60 (51; 68) % to 50 (45; 53) %, 53 (46; 60) % and 51 (38; 56) % before BAL, after BAL, and 30 min and 6 hours after, respectively. Static compliance evolved from 19.5 (11.9; 30.8) ml/cmH₂O to 17.9 (11.5; 28.9), 18.1 (10.5; 29.4) and 17.0 (11.6; 31.7) ml/cmH₂O before BAL, after BAL, and 30 min and 6 hours after, respectively.

Table S1. Patient and BAL-procedure characteristics according to the PaO₂/FiO₂ ratio or the use of VV-ECMO.

Characteristics	VV-ECMO (n=6)	PaO ₂ /FiO ₂ <200 (n=13)	PaO ₂ /FiO ₂ ≥200 (n=8)	<i>p</i> value
At ICU admission				
Age, year	55 (54–56)	56 (51–60)	56 (51–60)	0.74
Male	5 (83)	10 (77)	3 (38)	0.18
BMI, kg/m ²	25 (22–28)	28.9 (25.8–34.3)	20.6 (19.7–28.1)	0.18
SAPS II	63 (58–68)	66 (60–71)	71 (51–75)	0.80
SOFA at ICU admission	14 (11–17)	14 (11–17)	13 (11–14)	0.88
Reasons for mechanical ventilation				
Cardiac arrest		0	5 (63)	
Cardiogenic shock		0	3 (38)	
Viral pneumonia		3 (23)	0	
Bacterial pneumonia	3 (50)	5 (38)	0	
Aspiration pneumonia		1 (8)	0	
Pancreatitis		1 (8)	0	
Other	3 (50)	3 (23)	0	
Pre-BAL				
PEEP, cmH ₂ O	12 (12–12)	12 (10–12)	6 (5–7)	0.007
Tidal volume, ml/kg	3.4 (2.6–5)	5.7 (3.4–6)	6 (5.5–6.7)	0.12
Static compliance of the respiratory system, ml/cmH ₂ O	19.5 (11.9–30.8)	28.3 (17.1–36.6)	39.2 (29.9–47.7)	0.07
PaO ₂ /FiO ₂		175 (128–189)	248 (230–322)	0.005
Intubation-to-BAL interval, days	8 (3–12)	6 (2–12)	1 (1–2)	0.02
BAL procedure				
Duration (min:sec)	8:03 (6:15–10:43)	7:00 (5:41–9:17)	6:02 (4:37–8:02)	0.17
In the right lung	5 (83)	12 (92)	6 (75)	0.24
Volume collected, ml	120 (105–120)	44 (40–67)	55 (39–69)	0.77

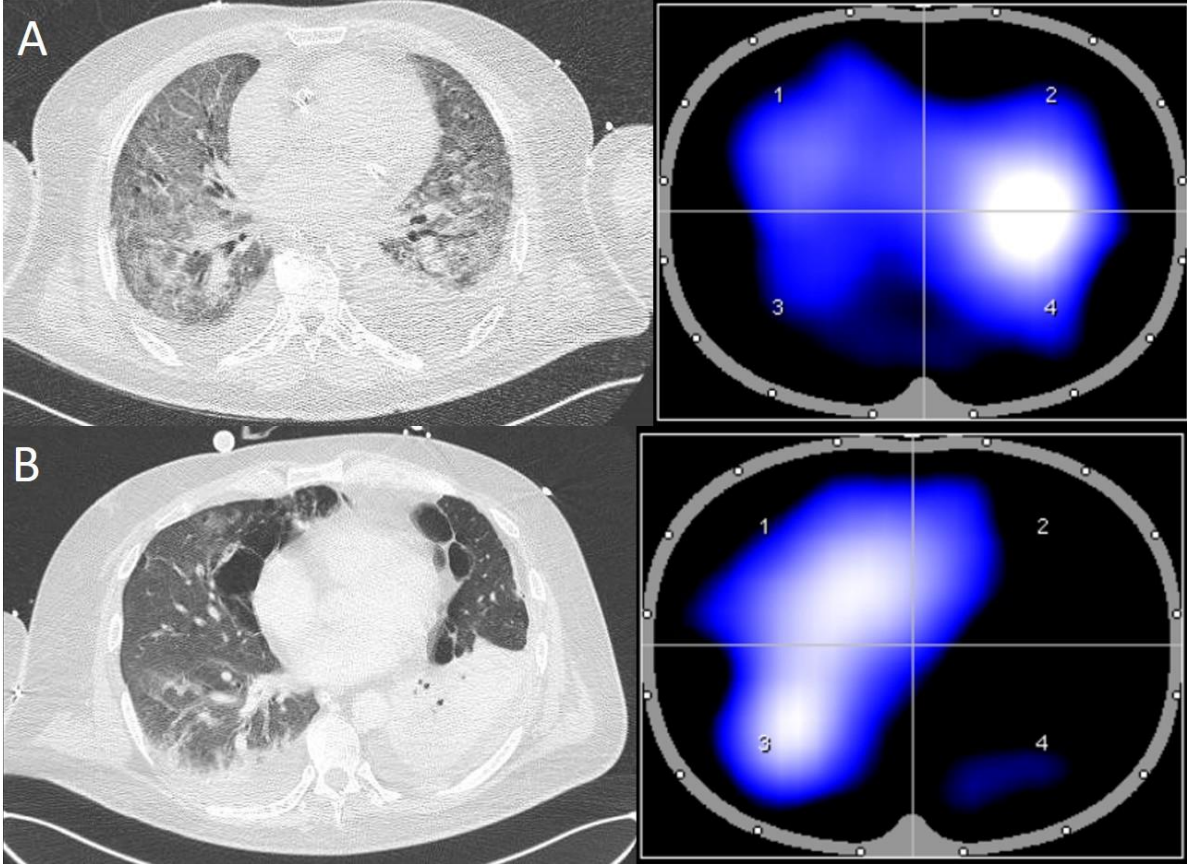
Table S2. Evolution of airway resistance and driving pressure in patients with PaO₂/FiO₂ <200 patients and without ECMO.

Characteristics	Pre-BAL	End of BAL	BAL ₃₀	BAL _{H1}	BAL _{H2}	BAL _{H4}	BAL _{H6}
Airway resistance (mbar/L/s)	13 (12; 16)	15 (12; 18)	12 (11; 16)	13 (12; 16)	12 (11; 15)	13 (11; 15)	13 (11; 14)
Driving pressure (ml/cmH ₂ O)	11 (11; 14)	15 (12; 15)	13 (12; 15)	13 (12; 15)	14 (13; 15)	15 (13; 15)	14 (13; 15)

Table S3. Evolution of airway resistance and driving pressure in patients with PaO₂/FiO₂ >200 patients and without ECMO.

Characteristics	Pre-BAL	End of BAL	BAL ₃₀	BAL _{H1}	BAL _{H2}	BAL _{H4}	BAL _{H6}
Airway resistance (mbar/L/s)	18 (14; 19)	18 (15; 25)	17 (14; 21)	16 (14; 20)	17 (14; 20)	16 (15; 18)	16 (15; 18)
Driving pressure (ml/cmH ₂ O)	10 (8; 12)	11 (9; 14)	11 (9; 13)	11 (9; 13)	12 (10; 12)	11 (10; 13)	11 (11; 13)

Figure S1: EIT findings compared with CT-scan performed the same day for one patient with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 200$ patient (A) and one patient with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ (B).



Conclusions et perspectives

La prise en charge ventilatoire des patients assistés par ECMO-VV pour SDRA réfractaire nécessite un compromis entre plusieurs mécanismes pathologiques étroitement intriqués. De ce fait, l'utilisation d'outils de monitoring semble indispensable afin de mieux appréhender les conséquences physiopathologiques de la ventilation mécanique et des différentes thérapeutiques ou examens appliqués au patient.

La prise en charge ventilatoire du SDRA a évolué au cours des 20 dernières années à l'aide de l'amélioration des connaissances physiopathologiques conduisant aux recommandations actuelles de ventilation protectrice. En revanche, la prise en charge ventilatoire des patients assistés par ECMO-VV reste débattue. Ces patients nécessitent une attention toute particulière du fait de la gravité de l'atteinte respiratoire qu'ils présentent et du rôle différent qu'occupe la ventilation mécanique dans cette population.

Nos travaux ont établi que l'EIT pourrait représenter un outil important dans l'exploration physiopathologique de la ventilation mécanique chez ces patients. Nous avons montré que l'analyse fonctionnelle respiratoire est faisable malgré leurs faibles VT, et que l'EIT permet d'explorer les conséquences des réglages de la ventilation mécanique sur la ventilation régionale. Après ces travaux, d'autres équipes se sont intéressées comme nous à cette thématique. Puel et coll. ont réalisé un protocole similaire en réalisant une titration de PEEP monitorée par EIT dans une population de 14 patients assistés par ECMO-VV. Leur analyse était réalisée très tôt dans l'histoire de la maladie (dans les 3 premiers jours suivant la ventilation mécanique). Leurs résultats sont concordants avec les nôtres, objectivant la faisabilité du monitoring par EIT d'une titration de PEEP dans cette population. En revanche, les PEEP optimales mesurées par EIT ne différaient que très peu de celles déterminées par la compliance globale (188). Les nombreuses études décrivant les capacités de l'EIT à monitorer la ventilation en font un outil performant de monitoring du SDRA. Ainsi, certaines équipes décrivent leur utilisation en complément des éléments cliniques et para-cliniques habituels, afin d'optimiser les paramètres de ventilation mécaniques ou sélectionner la PEEP, y compris chez des patients bénéficiant d'une assistance par ECMO-VV (189). Les recommandations actuelles concernant les réglages de ventilation mécaniques sous ECMO-VV dépendent pour l'instant d'études rétrospectives ou d'opinion d'experts (49,54,55,190). Elles se fondent surtout sur l'application d'une ventilation dite « ultra-protectrice », limitant au maximum la pression de plateau et le

VT. L'amélioration des connaissances physiopathologiques apportées par les données de l'EIT chez ces patients peuvent permettre de conduire de nouvelles études cliniques modifiant les stratégies de prise en charge actuelles. A l'heure actuelle, seules quelques études très récentes réalisées sur de petites populations de patients ne présentant pas de SDRA réfractaire sont disponibles (159–161). Leur hétérogénéité de population, de protocole, et de durée conduisent à des résultats discordants. Les paramètres EIT à utiliser pour minimiser le VILI doivent faire l'objet d'études complémentaires. Bien que le compromis entre la surdistension et le collapsus semble être un des objectifs des études actuelles, cela n'implique pas forcément que cela corresponde à la valeur de PEEP la moins délétère (191). Il semble donc nécessaire d'étudier plus précisément le rôle que peuvent prendre ces différents paramètres accessibles via l'EIT et d'uniformiser leur utilisation selon l'objectif attendu (titration de PEEP, recrutement alvéolaire, etc...). De nouvelles études sont en cours afin d'évaluer le potentiel bénéfique clinique de l'EIT sur l'évolution des patients (NCT04247477 ; NCT03793842 ; NCT03112512).

La pandémie récente associée au SARS-Cov 2 a aussi conduit à un intérêt particulier pour l'EIT. Elle a permis une analyse physiopathologique d'une population uniforme de SDRA (dû à une seule étiologie), ce qui ne se retrouve qu'exceptionnellement dans la littérature. Ainsi, plusieurs équipes l'ont utilisé pour sélectionner une valeur de PEEP individualisée (179,192), monitorer les séances de décubitus ventral (192,193), ou bien à visée diagnostique, couplée avec une analyse de la perfusion pulmonaire, pour expliquer l'hypoxémie des patients (194). L'EIT a été utilisée pour permettre d'améliorer nos connaissances sur la mécanique ventilatoire de ces patients et illustrer leur potentielle hétérogénéité (177). Parallèlement à l'utilisation de l'EIT qui s'est développé au cours de cette pandémie, la performance de celle-ci s'est améliorée. L'utilisation de la perfusion pulmonaire a été rendue plus accessible selon les matériels utilisés, et permet d'affiner les connaissances actuelles sur l'impact physiopathologiques des thérapeutiques appliquées aux patients (182). Cette récente pandémie a donc démontré l'intérêt de l'EIT pour l'étude de la physiologie respiratoire des maladies infectieuses pulmonaires. L'EIT offre une nouvelle option d'imagerie fonctionnelle, non-invasive et facilement accessible pour l'analyse des pathologies responsables d'atteintes pulmonaires sévères.

Si nous nous sommes concentrés sur une population bien distincte de réanimation, l'EIT se développe dans d'autres domaines que celui étudié dans cette thèse. Comme nous l'avons vu précédemment, l'EIT apporte des informations pertinentes pour la prise en charge anesthésique des patients au bloc opératoire, la prise en charge au cours de chirurgies thoraciques ou encore

avec des techniques d'oxygénation non invasives. D'autres populations de malades de réanimation ont fait l'objet d'études par EIT. Soulé et coll. ont conduit une étude similaire à notre protocole de titration de PEEP, mais cette fois-ci sur une population de patients assistés par ECMO veino-artérielle (sans SDRA), combinée à l'échographie cardiaque afin de sélectionner une PEEP offrant le meilleur compromis entre les conséquences pulmonaires et hémodynamiques (195). Cette étude illustre le potentiel de l'EIT qui, couplée avec d'autres méthodes d'imagerie et de monitoring, pourrait permettre d'apporter une prise en charge plus adaptée en complétant les informations disponibles du clinicien.

Nos travaux sont essentiellement physiologiques et sont insuffisants pour établir des recommandations de pratique clinique. Des travaux supplémentaires sont nécessaires dans cette optique. Bien que l'EIT fournisse des éléments objectifs permettant de mieux appréhender l'impact de la ventilation mécanique sur la distribution du volume pulmonaire, il n'est pas établi que son utilisation clinique quotidienne change le pronostic de ces patients. Cet examen d'imagerie a en revanche apporté une aide indéniable à la compréhension des mécanismes physiopathologiques respiratoires, en particulier dans l'étude de la ventilation mécanique des patients présentant un SDRA.

Bibliographie

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet Lond Engl*. 12 août 1967;2(7511):319-23.
2. The ARDS Definition Task Force*. Acute respiratory distress syndrome: The berlin definition. *JAMA*. 20 juin 2012;307(23):2526-33.
3. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):788.
4. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. mai 2017;195(9):1253-63.
5. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 17 oct 2009;374(9698):1351-63.
6. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 24 mai 2018;378(21):1965-75.
7. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-Induced Lung Injury. *N Engl J Med*. 28 nov 2013;369(22):2126-36.
8. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. mai 1988;137(5):1159-64.
9. Victorino JA, Borges JB, Okamoto VN, Matos GFJ, Tucci MR, Carames MPR, et al. Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 avr 2004;169(7):791-800.
10. Hinz J, Hahn G, Neumann P, Sydow M, Mohrenweiser P, Hellige G, et al. End-expiratory lung impedance change enables bedside monitoring of end-expiratory lung volume change. *Intensive Care Med*. janv 2003;29(1):37-43.
11. Karagiannidis C, Brodie D, Strassmann S, Stoelben E, Philipp A, Bein T, et al. Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. *Intensive Care Med*. mai 2016;42(5):889-96.
12. Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J, Hodgson C, Aubron C, Rycus PT, et al. Predicting Survival after Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) Score. *Am J Respir Crit Care Med*. juin 2014;189(11):1374-82.
13. Schmidt M, Zogheib E, Rozé H, Repesse X, Lebreton G, Luyt C-E, et al. The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. oct 2013;39(10):1704-13.
14. Barbaro RP, Odetola FO, Kidwell KM, Paden ML, Bartlett RH, Davis MM, et al. Association of Hospital-Level Volume of Extracorporeal Membrane Oxygenation Cases and Mortality. Analysis of the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 avr 2015;191(8):894-901.
15. Schmidt M, Hajage D, Lebreton G, Monsel A, Voiriot G, Levy D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome

- associated with COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* nov 2020;8(11):1121-31.
16. Schmidt M, Pham T, Arcadipane A, Agerstrand C, Ohshimo S, Pellegrino V, et al. Mechanical Ventilation Management during Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome. An International Multicenter Prospective Cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 30 mai 2019;200(8):1002-12.
 17. Schmidt M, Schellongowski P, Patroniti N, Taccone FS, Reis Miranda D, Reuter J, et al. Six-Month Outcome of Immunocompromised Patients with Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Rescued by Extracorporeal Membrane Oxygenation. An International Multicenter Retrospective Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mai 2018;197(10):1297-307.
 18. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Iwashyna TJ, Slutsky AS, Fan E, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet Lond Engl.* 10 oct 2020;396(10257):1071-8.
 19. Aggarwal NR, King LS, D'Alessio FR. Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 15 avr 2014;306(8):L709-725.
 20. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 10 août 2017;377(6):562-72.
 21. Pelosi P, D'Andrea L, Vitale G, Pesenti A, Gattinoni L. Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* janv 1994;149(1):8-13.
 22. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of « baby lung ». *Intensive Care Med.* juin 2005;31(6):776-84.
 23. Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest.* juill 1999;116(1 Suppl):9S-15S.
 24. Mascheroni D, Kolobow T, Fumagalli R, Moretti MP, Chen V, Buckhold D. Acute respiratory failure following pharmacologically induced hyperventilation: an experimental animal study. *Intensive Care Med.* 1988;15(1):8-14.
 25. Bilek AM, Dee KC, Gaver DP. Mechanisms of surface-tension-induced epithelial cell damage in a model of pulmonary airway reopening. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. févr 2003;94(2):770-83.
 26. Albert RK. The role of ventilation-induced surfactant dysfunction and atelectasis in causing acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 avr 2012;185(7):702-8.
 27. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest.* 1 mars 1997;99(5):944-52.
 28. Cabrera-Benítez NE, Parotto M, Post M, Han B, Spieth PM, Cheng W-E, et al. Mechanical stress induces lung fibrosis by epithelial-mesenchymal transition. *Crit Care Med.* févr 2012;40(2):510-7.
 29. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians.* déc 1998;110(6):482-8.
 30. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 7 juill 1999;282(1):54-61.
 31. Goligher EC, Brochard LJ, Reid WD, Fan E, Saarela O, Slutsky AS, et al. Diaphragmatic myotrauma: a mediator of prolonged ventilation and poor patient outcomes in acute respiratory failure. *Lancet Respir Med.* janv 2019;7(1):90-8.

32. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 4 mai 2000;342(18):1301-8.
33. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Müller T, Staudinger T, Brederlau J, et al. Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: The prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med*. mai 2013;39(5):847-56.
34. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG, ARDS Clinical Trials Network. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 nov 2005;172(10):1241-5.
35. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs Lower Positive End-Expiratory Pressure in Patients With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 3 mars 2010;303(9):865.
36. Constantin J-M, Jabaudon M, Lefrant J-Y, Jaber S, Quenot J-P, Langeron O, et al. Personalised mechanical ventilation tailored to lung morphology versus low positive end-expiratory pressure for patients with acute respiratory distress syndrome in France (the LIVE study): a multicentre, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. oct 2019;7(10):870-80.
37. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 13 févr 2008;299(6):637-45.
38. Mercat A, Richard J-CM, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl J-L, et al. Positive End-Expiratory Pressure Setting in Adults With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 13 févr 2008;299(6):646.
39. Beitler JR, Sarge T, Banner-Goodspeed VM, Gong MN, Cook D, Novack V, et al. Effect of Titrating Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) With an Esophageal Pressure-Guided Strategy vs an Empirical High PEEP-Fio₂ Strategy on Death and Days Free From Mechanical Ventilation Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 5 mars 2019;321(9):846-57.
40. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators, Cavalcanti AB, Suzumura ÉA, Laranjeira LN, Paisani D de M, Damiani LP, et al. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 10 oct 2017;318(14):1335-45.
41. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 6 juin 2013;368(23):2159-68.
42. Albert RK, Keniston A, Baboi L, Ayzac L, Guérin C. Prone Position-induced Improvement in Gas Exchange Does Not Predict Improved Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 févr 2014;189(4):494-6.
43. Kumaresan A, Gerber R, Mueller A, Loring SH, Talmor D. Effects of Prone Positioning on Transpulmonary Pressures and End-expiratory Volumes in Patients without Lung Disease: *Anesthesiology*. juin 2018;128(6):1187-92.
44. Aguirre-Bermeo H, Turella M, Bitondo M, Grandjean J, Italiano S, Festa O, et al. Lung volumes and lung volume recruitment in ARDS: a comparison between supine and prone position. *Ann Intensive Care*. 14 févr 2018;8(1):25.

45. Cornejo RA, Díaz JC, Tobar EA, Bruhn AR, Ramos CA, González RA, et al. Effects of Prone Positioning on Lung Protection in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 août 2013;188(4):440-8.
46. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringer P, Herrmann P, Moerer O, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med.* oct 2016;42(10):1567-75.
47. Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi C, Massari D, Algieri I, Amini M, et al. Mechanical Power and Development of Ventilator-induced Lung Injury. *Anesthesiology.* mai 2016;124(5):1100-8.
48. Serpa Neto A, Deliberato RO, Johnson AEW, Bos LD, Amorim P, Pereira SM, et al. Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: an analysis of patients in two observational cohorts. *Intensive Care Med.* nov 2018;44(11):1914-22.
49. Serpa Neto A, Schmidt M, Azevedo LCP, Bein T, Brochard L, Beutel G, et al. Associations between ventilator settings during extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxemia and outcome in patients with acute respiratory distress syndrome: a pooled individual patient data analysis : Mechanical ventilation during ECMO. *Intensive Care Med.* nov 2016;42(11):1672-84.
50. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O, et al. Tidal Hyperinflation during Low Tidal Volume Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 janv 2007;175(2):160-6.
51. Araos J, Alegria L, Garcia P, Cruces P, Soto D, Erranz B, et al. Near-Apneic Ventilation Decreases Lung Injury and Fibroproliferation in an Acute Respiratory Distress Syndrome Model with Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 mars 2019;199(5):603-12.
52. Del Sorbo L, Goffi A, Tomlinson G, Pettenuzzo T, Facchin F, Vendramin A, et al. Effect of Driving Pressure Change During Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adults With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Crossover Physiologic Study. *Crit Care Med.* déc 2020;48(12):1771-8.
53. Rozencwajg S, Guihot A, Franchineau G, Lescroat M, Bréchet N, Hékimian G, et al. Ultra-Protective Ventilation Reduces Biotrauma in Patients on Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* nov 2019;47(11):1505-12.
54. Marhong JD, Munshi L, Detsky M, Telesnicki T, Fan E. Mechanical ventilation during extracorporeal life support (ECLS): a systematic review. *Intensive Care Med.* 1 juin 2015;41(6):994-1003.
55. Schmidt M, Stewart C, Bailey M, Nieszkowska A, Kelly J, Murphy L, et al. Mechanical Ventilation Management During Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome: A Retrospective International Multicenter Study*. *Crit Care Med.* mars 2015;43(3):654-64.
56. Guervilly C, Hraiech S, Gariboldi V, Xeridat F, Dizier S, Toesca R, et al. Prone positioning during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Minerva Anestesiol.* mars 2014;80(3):307-13.
57. Voelker MT, Jahn N, Bercker S, Becker-Rux D, Köppen S, Kaisers UX, et al. [Prone positioning of patients during venovenous extracorporeal membrane oxygenation is safe and feasible]. *Anaesthesist.* avr 2016;65(4):250-7.
58. Poon WH, Ramanathan K, Ling RR, Yang IX, Tan CS, Schmidt M, et al. Prone positioning during venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl.* 12 août 2021;25(1):292.

59. Kimmoun A, Roche S, Bridey C, Vanhuyse F, Fay R, Girerd N, et al. Prolonged prone positioning under VV-ECMO is safe and improves oxygenation and respiratory compliance. *Ann Intensive Care*. déc 2015;5(1):35.
60. Rilinger J, Zotzmann V, Bemtgen X, Schumacher C, Biever PM, Duerschmied D, et al. Prone positioning in severe ARDS requiring extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Lond Engl*. 8 juill 2020;24(1):397.
61. Petit M, Fetita C, Gaudemer A, Treluyer L, Lebreton G, Franchineau G, et al. Prone-Positioning for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med*. 14 juill 2021;
62. Maunder RJ, Shuman WP, McHugh JW, Marglin SI, Butler J. Preservation of normal lung regions in the adult respiratory distress syndrome. Analysis by computed tomography. *JAMA*. 9 mai 1986;255(18):2463-5.
63. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med*. 1 nov 2001;164(9):1701-11.
64. Rouby JJ, Puybasset L, Cluzel P, Richecoeur J, Lu Q, Grenier P. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. II. Physiological correlations and definition of an ARDS Severity Score. CT Scan ARDS Study Group. *Intensive Care Med*. août 2000;26(8):1046-56.
65. Crotti S, Mascheroni D, Caironi P, Pelosi P, Ronzoni G, Mondino M, et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juill 2001;164(1):131-40.
66. Pelosi P, Goldner M, McKibben A, Adams A, Eccher G, Caironi P, et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juill 2001;164(1):122-30.
67. Papazian L, Paladini M-H, Bregeon F, Thirion X, Durieux O, Gainnier M, et al. Can the Tomographic Aspect Characteristics of Patients Presenting with Acute Respiratory Distress Syndrome Predict Improvement in Oxygenation-related Response to the Prone Position? *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 1 sept 2002;97(3):599-607.
68. Soldati G, Inchingolo R, Smargiassi A, Sher S, Nenna R, Inchingolo CD, et al. Ex vivo lung sonography: morphologic-ultrasound relationship. *Ultrasound Med Biol*. juill 2012;38(7):1169-79.
69. Via G, Lichtenstein D, Mojoli F, Rodi G, Neri L, Storti E, et al. Whole lung lavage: a unique model for ultrasound assessment of lung aeration changes. *Intensive Care Med*. juin 2010;36(6):999-1007.
70. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. avr 2012;38(4):577-91.
71. Mongodi S, Via G, Girard M, Rouquette I, Missot B, Braschi A, et al. Lung Ultrasound for Early Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest*. avr 2016;149(4):969-80.
72. Bouhemad B, Liu Z-H, Arbelot C, Zhang M, Ferarri F, Le-Guen M, et al. Ultrasound assessment of antibiotic-induced pulmonary re-aeration in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. janv 2010;38(1):84-92.
73. Zhao Z, Jiang L, Xi X, Jiang Q, Zhu B, Wang M, et al. Prognostic value of extravascular lung water assessed with lung ultrasound score by chest sonography in patients with acute respiratory distress syndrome. *BMC Pulm Med*. 23 août 2015;15:98.
74. Bouhemad B, Brisson H, Le-Guen M, Arbelot C, Lu Q, Rouby J-J. Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung recruitment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 févr 2011;183(3):341-7.

75. Chiumello D, Mongodi S, Algieri I, Vergani GL, Orlando A, Via G, et al. Assessment of Lung Aeration and Recruitment by CT Scan and Ultrasound in Acute Respiratory Distress Syndrome Patients. *Crit Care Med.* nov 2018;46(11):1761-8.
76. Prat G, Guinard S, Bizien N, Nowak E, Tonnelier J-M, Alavi Z, et al. Can lung ultrasonography predict prone positioning response in acute respiratory distress syndrome patients? *J Crit Care.* avr 2016;32:36-41.
77. CAR'Echo Collaborative Network, AzuRea Collaborative Network, Haddam M, Zieleskiewicz L, Perbet S, Baldovini A, et al. Lung ultrasonography for assessment of oxygenation response to prone position ventilation in ARDS. *Intensive Care Med.* oct 2016;42(10):1546-56.
78. Henderson RP, Webster JG. An impedance camera for spatially specific measurements of the thorax. *IEEE Trans Biomed Eng.* mai 1978;25(3):250-4.
79. Frerichs I, Pulletz S, Elke G, Gawelczyk B, Frerichs A, Weiler N. Patient examinations using electrical impedance tomography--sources of interference in the intensive care unit. *Physiol Meas.* déc 2011;32(12):L1-10.
80. Brown BH, Barber DC, Morice AH, Leathard AD. Cardiac and respiratory related electrical impedance changes in the human thorax. *IEEE Trans Biomed Eng.* août 1994;41(8):729-34.
81. Krueger-Ziolek S, Schullcke B, Kretschmer J, Müller-Lisse U, Möller K, Zhao Z. Positioning of electrode plane systematically influences EIT imaging. *Physiol Meas.* juin 2015;36(6):1109-18.
82. Reifferscheid F, Elke G, Pulletz S, Gawelczyk B, Lautenschläger I, Steinfath M, et al. Regional ventilation distribution determined by electrical impedance tomography: reproducibility and effects of posture and chest plane. *Respirol Carlton Vic.* avr 2011;16(3):523-31.
83. Karsten J, Stueber T, Voigt N, Teschner E, Heinze H. Influence of different electrode belt positions on electrical impedance tomography imaging of regional ventilation: a prospective observational study. *Crit Care Lond Engl.* 8 janv 2016;20:3.
84. Hinz J, Neumann P, Dudykevych T, Andersson LG, Wrigge H, Burchardi H, et al. Regional ventilation by electrical impedance tomography: a comparison with ventilation scintigraphy in pigs. *Chest.* juill 2003;124(1):314-22.
85. Frerichs I, Hinz J, Herrmann P, Weisser G, Hahn G, Dudykevych T, et al. Detection of local lung air content by electrical impedance tomography compared with electron beam CT. *J Appl Physiol.* 1 août 2002;93(2):660-6.
86. Riedel T, Richards T, Schibler A. The value of electrical impedance tomography in assessing the effect of body position and positive airway pressures on regional lung ventilation in spontaneously breathing subjects. *Intensive Care Med.* nov 2005;31(11):1522-8.
87. Richard JC, Pouzot C, Gros A, Tourevieille C, Lebars D, Lavenne F, et al. Electrical impedance tomography compared to positron emission tomography for the measurement of regional lung ventilation: an experimental study. *Crit Care Lond Engl.* 2009;13(3):R82.
88. Zhao Z, Möller K, Steinmann D, Frerichs I, Guttman J. Evaluation of an electrical impedance tomography-based Global Inhomogeneity Index for pulmonary ventilation distribution. *Intensive Care Med.* nov 2009;35(11):1900-6.
89. Lasarow L, Vogt B, Zhao Z, Balke L, Weiler N, Frerichs I. Regional lung function measures determined by electrical impedance tomography during repetitive ventilation manoeuvres in patients with COPD. *Physiol Meas.* 6 févr 2021;42(1):015008.
90. Becher T, Vogt B, Kott M, Schädler D, Weiler N, Frerichs I. Functional Regions of Interest in Electrical Impedance Tomography: A Secondary Analysis of Two Clinical Studies. *PLoS One.* 2016;11(3):e0152267.

91. Vogt B, Pulletz S, Elke G, Zhao Z, Zabel P, Weiler N, et al. Spatial and temporal heterogeneity of regional lung ventilation determined by electrical impedance tomography during pulmonary function testing. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. oct 2012;113(7):1154-61.
92. Kunst PW, Vonk Noordegraaf A, Raaijmakers E, Bakker J, Groeneveld AB, Postmus PE, et al. Electrical impedance tomography in the assessment of extravascular lung water in noncardiogenic acute respiratory failure. *Chest*. déc 1999;116(6):1695-702.
93. Blankman P, Hasan D, van Mourik MS, Gommers D. Ventilation distribution measured with EIT at varying levels of pressure support and Neurally Adjusted Ventilatory Assist in patients with ALI. *Intensive Care Med*. juin 2013;39(6):1057-62.
94. Frerichs I, Zhao Z, Becher T. Simple Electrical Impedance Tomography Measures for the Assessment of Ventilation Distribution. *Am J Respir Crit Care Med*. 17 sept 2019;
95. Blankman P, Hasan D, Erik G, Gommers D. Detection of 'best' positive end-expiratory pressure derived from electrical impedance tomography parameters during a decremental positive end-expiratory pressure trial. *Crit Care*. 2014;18(3):R95.
96. Zick G, Elke G, Becher T, Schädler D, Pulletz S, Freitag-Wolf S, et al. Effect of PEEP and tidal volume on ventilation distribution and end-expiratory lung volume: a prospective experimental animal and pilot clinical study. *PloS One*. 2013;8(8):e72675.
97. Frerichs I, Dargaville PA, Rimensberger PC. Regional respiratory inflation and deflation pressure-volume curves determined by electrical impedance tomography. *Physiol Meas*. juin 2013;34(6):567-77.
98. Gómez-Laberge C, Rettig JS, Smallwood CD, Boyd TK, Arnold JH, Wolf GK. Interaction of dependent and non-dependent regions of the acutely injured lung during a stepwise recruitment manoeuvre. *Physiol Meas*. févr 2013;34(2):163-77.
99. Becher TH, Bui S, Zick G, Bläser D, Schädler D, Weiler N, et al. Assessment of respiratory system compliance with electrical impedance tomography using a positive end-expiratory pressure wave maneuver during pressure support ventilation: a pilot clinical study. *Crit Care*. 2014;18(6):679.
100. Wrigge H, Zinserling J, Muders T, Varelmann D, Günther U, von der Groeben C, et al. Electrical impedance tomography compared with thoracic computed tomography during a slow inflation maneuver in experimental models of lung injury. *Crit Care Med*. mars 2008;36(3):903-9.
101. Muders T, Luepschen H, Zinserling J, Greschus S, Fimmers R, Guenther U, et al. Tidal recruitment assessed by electrical impedance tomography and computed tomography in a porcine model of lung injury*: *Crit Care Med*. mars 2012;40(3):903-11.
102. Costa ELV, Borges JB, Melo A, Suarez-Sipmann F, Jr CT, Bohm SH, et al. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive Care Med*. 3 mars 2009;35(6):1132-7.
103. Liu S, Tan L, Möller K, Frerichs I, Yu T, Liu L, et al. Identification of regional overdistension, recruitment and cyclic alveolar collapse with electrical impedance tomography in an experimental ARDS model. *Crit Care Lond Engl*. 3 mai 2016;20(1):119.
104. Ukere A, März A, Wodack KH, Trepte CJ, Haese A, Waldmann AD, et al. Perioperative assessment of regional ventilation during changing body positions and ventilation conditions by electrical impedance tomography. *Br J Anaesth*. août 2016;117(2):228-35.
105. Spadaro S, Mauri T, Böhm SH, Scaramuzzo G, Turrini C, Waldmann AD, et al. Variation of poorly ventilated lung units (silent spaces) measured by electrical impedance tomography to dynamically assess recruitment. *Crit Care Lond Engl*. 31 janv 2018;22(1):26.

106. Eronia N, Mauri T, Maffezzini E, Gatti S, Bronco A, Alban L, et al. Bedside selection of positive end-expiratory pressure by electrical impedance tomography in hypoxemic patients: a feasibility study. *Ann Intensive Care*. 20 juill 2017;7:76.
107. Borges JB, Suarez-Sipmann F, Bohm SH, Tusman G, Melo A, Maripuu E, et al. Regional lung perfusion estimated by electrical impedance tomography in a piglet model of lung collapse. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. janv 2012;112(1):225-36.
108. Bluth T, Kiss T, Kircher M, Braune A, Bozsak C, Huhle R, et al. Measurement of relative lung perfusion with electrical impedance and positron emission tomography: an experimental comparative study in pigs. *Br J Anaesth*. août 2019;123(2):246-54.
109. Hentze B, Muders T, Luepschen H, Maripuu E, Hedenstierna G, Putensen C, et al. Regional lung ventilation and perfusion by electrical impedance tomography compared to single-photon emission computed tomography. *Physiol Meas*. 20 juin 2018;39(6):065004.
110. Stowe S, Boyle A, Sage M, See W, Praud J-P, Fortin-Pellerin É, et al. Comparison of bolus- and filtering-based EIT measures of lung perfusion in an animal model. *Physiol Meas*. 4 juin 2019;40(5):054002.
111. Frerichs I, Pulletz S, Elke G, Reifferscheid F, Schadler D, Scholz J, et al. Assessment of changes in distribution of lung perfusion by electrical impedance tomography. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2009;77(3):282-91.
112. Smit HJ, Vonk Noordegraaf A, Roeleveld RJ, Bronzwaer JGF, Postmus PE, de Vries PMJM, et al. Epoprostenol-induced pulmonary vasodilatation in patients with pulmonary hypertension measured by electrical impedance tomography. *Physiol Meas*. févr 2002;23(1):237-43.
113. Sobota V, Müller M, Roubík K. Intravenous administration of normal saline may be misinterpreted as a change of end-expiratory lung volume when using electrical impedance tomography. *Sci Rep*. 8 avr 2019;9(1):5775.
114. Yang L, Dai M, Cao X, Möller K, Dargvainis M, Frerichs I, et al. Regional ventilation distribution in healthy lungs: can reference values be established for electrical impedance tomography parameters? *Ann Transl Med*. mai 2021;9(9):789.
115. Harris ND, Suggett AJ, Barber DC, Brown BH. Applications of applied potential tomography (APT) in respiratory medicine. *Clin Phys Physiol Meas Off J Hosp Phys Assoc Dtsch Ges Med Phys Eur Fed Organ Med Phys*. 1987;8 Suppl A:155-65.
116. Caruana L, Paratz JD, Chang A, Barnett AG, Fraser JF. The time taken for the regional distribution of ventilation to stabilise: an investigation using electrical impedance tomography. *Anaesth Intensive Care*. janv 2015;43(1):88-91.
117. Costa ELV, Chaves CN, Gomes S, Beraldo MA, Volpe MS, Tucci MR, et al. Real-time detection of pneumothorax using electrical impedance tomography. *Crit Care Med*. avr 2008;36(4):1230-8.
118. Alves SHS, Amato MBP, Terra RM, Vargas FS, Caruso P. Lung reaeration and reventilation after aspiration of pleural effusions. A study using electrical impedance tomography. *Ann Am Thorac Soc*. févr 2014;11(2):186-91.
119. Steinmann D, Stahl CA, Minner J, Schumann S, Loop T, Kirschbaum A, et al. Electrical impedance tomography to confirm correct placement of double-lumen tube: a feasibility study. *Br J Anaesth*. sept 2008;101(3):411-8.
120. Tingay DG, Copnell B, Grant CA, Dargaville PA, Dunster KR, Schibler A. The effect of endotracheal suction on regional tidal ventilation and end-expiratory lung volume. *Intensive Care Med*. mai 2010;36(5):888-96.
121. Tume LN, Copnell B. Endotracheal Suctioning of the Critically Ill Child. *J Pediatr Intensive Care*. juin 2015;4(2):56-63.
122. Odenstedt H, Lindgren S, Olegård C, Erlandsson K, Lethvall S, Aneman A, et al. Slow moderate pressure recruitment maneuver minimizes negative circulatory and lung mechanic

- side effects: evaluation of recruitment maneuvers using electric impedance tomography. *Intensive Care Med.* déc 2005;31(12):1706-14.
123. Frerichs I, Dargaville PA, van Genderingen H, Morel DR, Rimensberger PC. Lung Volume Recruitment after Surfactant Administration Modifies Spatial Distribution of Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* oct 2006;174(7):772-9.
124. Bickenbach J, Czaplik M, Polier M, Marx G, Marx N, Dreher M. Electrical impedance tomography for predicting failure of spontaneous breathing trials in patients with prolonged weaning. *Crit Care Lond Engl.* 12 juill 2017;21(1):177.
125. Zhao Z, Peng S-Y, Chang M-Y, Hsu Y-L, Frerichs I, Chang H-T, et al. Spontaneous breathing trials after prolonged mechanical ventilation monitored by electrical impedance tomography: an observational study. *Acta Anaesthesiol Scand.* oct 2017;61(9):1166-75.
126. Lima JNG, Fontes MS, Szmuszkowicz T, Isola AM, Maciel AT. Electrical impedance tomography monitoring during spontaneous breathing trial: Physiological description and potential clinical utility. *Acta Anaesthesiol Scand.* sept 2019;63(8):1019-27.
127. Erlandsson K, Odenstedt H, Lundin S, Stenqvist O. Positive end-expiratory pressure optimization using electric impedance tomography in morbidly obese patients during laparoscopic gastric bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* août 2006;50(7):833-9.
128. Schaefer MS, Wania V, Bastin B, Schmalz U, Kienbaum P, Beiderlinden M, et al. Electrical impedance tomography during major open upper abdominal surgery: a pilot-study. *BMC Anesthesiol.* 2014;14:51.
129. Nestler C, Simon P, Petroff D, Hammermüller S, Kamrath D, Wolf S, et al. Individualized positive end-expiratory pressure in obese patients during general anaesthesia: a randomized controlled clinical trial using electrical impedance tomography. *Br J Anaesth.* 1 déc 2017;119(6):1194-205.
130. Pereira SM, Tucci MR, Morais CCA, Simões CM, Tonelotto BFF, Pompeo MS, et al. Individual Positive End-expiratory Pressure Settings Optimize Intraoperative Mechanical Ventilation and Reduce Postoperative Atelectasis. *Anesthesiology.* déc 2018;129(6):1070-81.
131. Dargaville PA, Rimensberger PC, Frerichs I. Regional tidal ventilation and compliance during a stepwise vital capacity manoeuvre. *Intensive Care Med.* nov 2010;36(11):1953-61.
132. Karsten J, Grusnick C, Paarmann H, Heringlake M, Heinze H. Positive end-expiratory pressure titration at bedside using electrical impedance tomography in post-operative cardiac surgery patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* juill 2015;59(6):723-32.
133. Liu K, Huang C, Xu M, Wu J, Frerichs I, Moeller K, et al. PEEP guided by electrical impedance tomography during one-lung ventilation in elderly patients undergoing thoracoscopic surgery. *Ann Transl Med.* déc 2019;7(23):757.
134. Zhao Z, Steinmann D, Frerichs I, Guttman J, Möller K. PEEP titration guided by ventilation homogeneity: a feasibility study using electrical impedance tomography. *Crit Care.* 2010;14(1):R8.
135. Riera J, Pérez P, Cortés J, Roca O, Masclans JR, Rello J. Effect of high-flow nasal cannula and body position on end-expiratory lung volume: a cohort study using electrical impedance tomography. *Respir Care.* avr 2013;58(4):589-96.
136. Yuan Z, Han X, Wang L, Xue P, Sun Y, Frerichs I, et al. Oxygen Therapy Delivery and Body Position Effects Measured With Electrical Impedance Tomography. *Respir Care.* mars 2020;65(3):281-7.
137. Plotnikow GA, Thille AW, Vasquez DN, Pratto RA, Quiroga CM, Andrich ME, et al. Effects of High-Flow Nasal Cannula on End-Expiratory Lung Impedance in Semi-Seated Healthy Subjects. *Respir Care.* 2018;63(8):1016-23.

138. Mauri T, Turrini C, Eronia N, Grasselli G, Volta CA, Bellani G, et al. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 mai 2017;195(9):1207-15.
139. Zhang R, He H, Yun L, Zhou X, Wang X, Chi Y, et al. Effect of postextubation high-flow nasal cannula therapy on lung recruitment and overdistension in high-risk patient. *Crit Care*. 6 mars 2020;24:82.
140. Vogt B, Zhao Z, Zabel P, Weiler N, Frerichs I. Regional lung response to bronchodilator reversibility testing determined by electrical impedance tomography in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 1 juill 2016;311(1):L8-19.
141. Frerichs I, Zhao Z, Becher T, Zabel P, Weiler N, Vogt B. Regional lung function determined by electrical impedance tomography during bronchodilator reversibility testing in patients with asthma. *Physiol Meas*. juin 2016;37(6):698-712.
142. Guerin C, Frerichs I. Getting a better picture of the correlation between lung function and structure using electrical impedance tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 nov 2014;190(10):1186-7.
143. Bikker IG, Leonhardt S, Bakker J, Gommers D. Lung volume calculated from electrical impedance tomography in ICU patients at different PEEP levels. *Intensive Care Med*. août 2009;35(8):1362-7.
144. Mauri T, Eronia N, Turrini C, Battistini M, Grasselli G, Rona R, et al. Bedside assessment of the effects of positive end-expiratory pressure on lung inflation and recruitment by the helium dilution technique and electrical impedance tomography. *Intensive Care Med*. 1 oct 2016;42(10):1576-87.
145. Bikker IG, Preis C, Egal M, Bakker J, Gommers D. Electrical impedance tomography measured at two thoracic levels can visualize the ventilation distribution changes at the bedside during a decremental positive end-expiratory lung pressure trial. *Crit Care*. 2011;15(4):R193.
146. Meier T, Luepschen H, Karsten J, Leibecke T, Großherr M, Gehring H, et al. Assessment of regional lung recruitment and derecruitment during a PEEP trial based on electrical impedance tomography. *Intensive Care Med*. mars 2008;34(3):543-50.
147. Kunst PW, Vazquez de Anda G, Böhm SH, Faes TJ, Lachmann B, Postmus PE, et al. Monitoring of recruitment and derecruitment by electrical impedance tomography in a model of acute lung injury. *Crit Care Med*. déc 2000;28(12):3891-5.
148. Scaramuzzo G, Spadaro S, Waldmann AD, Böhm SH, Ragazzi R, Marangoni E, et al. Heterogeneity of regional inflection points from pressure-volume curves assessed by electrical impedance tomography. *Crit Care Lond Engl*. 16 avr 2019;23(1):119.
149. Pulletz S, Kott M, Elke G, Schädler D, Vogt B, Weiler N, et al. Dynamics of regional lung aeration determined by electrical impedance tomography in patients with acute respiratory distress syndrome. *Multidiscip Respir Med*. 2012;7(1):44.
150. Yoshida T, Piraino T, Lima CAS, Kavanagh BP, Amato MBP, Brochard L. Regional Ventilation Displayed by Electrical Impedance Tomography as an Incentive to Decrease Positive End-Expiratory Pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 oct 2019;200(7):933-7.
151. Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, Mashimo T, Fujino Y. Spontaneous breathing during lung-protective ventilation in an experimental acute lung injury model: High transpulmonary pressure associated with strong spontaneous breathing effort may worsen lung injury*. *Crit Care Med*. 1 mai 2012;40(5):1578-85.
152. Coppadoro A, Grassi A, Giovannoni C, Rabboni F, Eronia N, Bronco A, et al. Occurrence of pendelluft under pressure support ventilation in patients who failed a spontaneous breathing trial: an observational study. *Ann Intensive Care*. 7 avr 2020;10:39.

153. Santini A, Mauri T, Dalla Corte F, Spinelli E, Pesenti A. Effects of inspiratory flow on lung stress, pendelluft, and ventilation heterogeneity in ARDS: a physiological study. *Crit Care*. 21 nov 2019;23:369.
154. Sang L, Zhao Z, Yun P-J, Frerichs I, Möller K, Fu F, et al. Qualitative and quantitative assessment of pendelluft: a simple method based on electrical impedance tomography. *Ann Transl Med*. oct 2020;8(19):1216.
155. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 22 juill 2004;351(4):327-36.
156. Wolf GK, Gómez-Laberge C, Rettig JS, Vargas SO, Smallwood CD, Prabhu SP, et al. Mechanical ventilation guided by electrical impedance tomography in experimental acute lung injury. *Crit Care Med*. mai 2013;41(5):1296-304.
157. Hochhausen N, Biener I, Rossaint R, Follmann A, Bleilevens C, Braunschweig T, et al. Optimizing PEEP by Electrical Impedance Tomography in a Porcine Animal Model of ARDS. *Respir Care*. mars 2017;62(3):340-9.
158. Muders T, Luepschen H, Meier T, Reske AW, Zinserling J, Kreyer S, et al. Individualized Positive End-expiratory Pressure and Regional Gas Exchange in Porcine Lung Injury. *Anesthesiology*. avr 2020;132(4):808-24.
159. Zhao Z, Chang M-Y, Chang M-Y, Gow C-H, Zhang J-H, Hsu Y-L, et al. Positive end-expiratory pressure titration with electrical impedance tomography and pressure-volume curve in severe acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 17 janv 2019;9:7.
160. He H, Chi Y, Yang Y, Yuan S, Long Y, Zhao P, et al. Early individualized positive end-expiratory pressure guided by electrical impedance tomography in acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Crit Care Lond Engl*. 30 juin 2021;25(1):230.
161. Hsu H-J, Chang H-T, Zhao Z, Wang P-H, Zhang J-H, Chen Y-S, et al. Positive end-expiratory pressure titration with electrical impedance tomography and pressure-volume curve: a randomized trial in moderate to severe ARDS. *Physiol Meas*. 6 févr 2021;42(1):014002.
162. Zhao Z, Lee L-C, Chang M-Y, Frerichs I, Chang H-T, Gow C-H, et al. The incidence and interpretation of large differences in EIT-based measures for PEEP titration in ARDS patients. *J Clin Monit Comput*. oct 2020;34(5):1005-13.
163. Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, Montiel R, Ferrando C, Blanco J, et al. Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot, Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. janv 2016;44(1):32-42.
164. Cinnella G, Grasso S, Raimondo P, D'Antini D, Mirabella L, Rauseo M, et al. Physiological Effects of the Open Lung Approach in Patients with Early, Mild, Diffuse Acute Respiratory Distress Syndrome: An Electrical Impedance Tomography Study. *Anesthesiology*. nov 2015;123(5):1113-21.
165. Becher T, Buchholz V, Hassel D, Meinel T, Schädler D, Frerichs I, et al. Individualization of PEEP and tidal volume in ARDS patients with electrical impedance tomography: a pilot feasibility study. *Ann Intensive Care*. 2 juin 2021;11:89.
166. Mauri T, Lazzeri M, Bronco A, Bellani G, Pesenti A. Effects of Variable Pressure Support Ventilation on Regional Homogeneity and Aeration. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 mars 2017;195(5):e27-8.
167. Pfurtscheller K, Ring S, Beran E, Sorantin E, Zobel J, Ganster D, et al. Effect of body position on ventilation distribution during PEEP titration in a porcine model of acute lung injury using advanced respiratory monitoring and electrical impedance tomography. *Intensive Care Med Exp*. déc 2015;3(1):38.

168. Scaramuzzo G, Ball L, Pino F, Ricci L, Larsson A, Guérin C, et al. Influence of Positive End-Expiratory Pressure Titration on the Effects of Pronation in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Comprehensive Experimental Study. *Front Physiol.* 12 mars 2020;11:179.
169. Katira BH, Osada K, Engelberts D, Bastia L, Damiani LF, Li X, et al. Positive End-Expiratory Pressure, Pleural Pressure, and Regional Compliance during Pronation: An Experimental Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mai 2021;203(10):1266-74.
170. Kotani T, Hanaoka M, Hirahara S, Yamanaka H, Teschner E, Shono A. Regional overdistension during prone positioning in a patient with acute respiratory failure who was ventilated with a low tidal volume: a case report. *J Intensive Care.* 2018;6:18.
171. Xin Y, Martin K, Morais CCA, Delvecchio P, Gerard SE, Hamedani H, et al. Diminishing Efficacy of Prone Positioning With Late Application in Evolving Lung Injury. *Crit Care Med.* 1 oct 2021;49(10):e1015-24.
172. Grieco DL, Mura B, Bisanti A, Tagliaferri C, Maviglia R, Antonelli M. Electrical impedance tomography to monitor lung sampling during broncho-alveolar lavage. *Intensive Care Med.* juin 2016;42(6):1088-9.
173. Frerichs I, Dargaville PA, Rimensberger PC. Regional pulmonary effects of bronchoalveolar lavage procedure determined by electrical impedance tomography. *Intensive Care Med Exp.* 15 févr 2019;7(1):11.
174. Lindgren S, Odenstedt H, Olegård C, Söndergaard S, Lundin S, Stenqvist O. Regional lung derecruitment after endotracheal suction during volume- or pressure-controlled ventilation: a study using electric impedance tomography. *Intensive Care Med.* janv 2007;33(1):172-80.
175. Corley A, Spooner AJ, Barnett AG, Caruana LR, Hammond NE, Fraser JF. End-expiratory lung volume recovers more slowly after closed endotracheal suctioning than after open suctioning: a randomized crossover study. *J Crit Care.* déc 2012;27(6):742.e1-7.
176. Akhavan S, Hashemian SM. The role of electrical impedance tomography for monitoring during bronchoscopy: A case report. *J Crit Care.* 2018;48:311-3.
177. Haudebourg A-F, Perier F, Tuffet S, de Prost N, Razazi K, Mekontso Dessap A, et al. Respiratory Mechanics of COVID-19– versus Non–COVID-19–associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juill 2020;202(2):287-90.
178. Sella N, Zarantonello F, Andreatta G, Gagliardi V, Boscolo A, Navalesi P. Positive end-expiratory pressure titration in COVID-19 acute respiratory failure: electrical impedance tomography vs. PEEP/FiO₂ tables. *Crit Care Lond Engl.* 1 sept 2020;24(1):540.
179. van der Zee P, Somhorst P, Endeman H, Gommers D. Electrical Impedance Tomography for Positive End-Expiratory Pressure Titration in COVID-19-related Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juill 2020;202(2):280-4.
180. Bonny V, Janiak V, Spadaro S, Pinna A, Demoule A, Dres M. Effect of PEEP decremental on respiratory mechanics, gasses exchanges, pulmonary regional ventilation, and hemodynamics in patients with SARS-Cov-2-associated acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 6 oct 2020;24:596.
181. Borges JB, Cronin JN, Crockett DC, Hedenstierna G, Larsson A, Formenti F. Real-time effects of PEEP and tidal volume on regional ventilation and perfusion in experimental lung injury. *Intensive Care Med Exp.* 21 févr 2020;8:10.
182. Perier F, Tuffet S, Maraffi T, Alcalá G, Victor M, Haudebourg A-F, et al. Effect of Positive End-Expiratory Pressure and Prone Positioning on Ventilation and Perfusion in COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 déc 2020;202(12):1713-7.

183. Camporota L, Smith J, Barrett N, Beale R. Assessment of regional lung mechanics with electrical impedance tomography can determine the requirement for ECMO in patients with severe ARDS. *Intensive Care Med.* déc 2012;38(12):2086-7.
184. Dubo S, Oviedo V, Garcia A, Alegría L, García P, Valenzuela ED, et al. Low Spontaneous Breathing Effort during Extracorporeal Membrane Oxygenation in a Porcine Model of Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Anesthesiology.* 1 nov 2020;133(5):1106-17.
185. Franchineau G, Bréchet N, Lebreton G, Hekimian G, Nieszkowska A, Trouillet J-L, et al. Bedside Contribution of Electrical Impedance Tomography to Setting Positive End-Expiratory Pressure for Extracorporeal Membrane Oxygenation-treated Patients with Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 août 2017;196(4):447-57.
186. Franchineau G, Bréchet N, Hekimian G, Lebreton G, Bourcier S, Demondion P, et al. Prone positioning monitored by electrical impedance tomography in patients with severe acute respiratory distress syndrome on veno-venous ECMO. *Ann Intensive Care.* 3 févr 2020;10(1):12.
187. Franchineau G, Chommeloux J, Pineton de Chambrun M, Lebreton G, Bréchet N, Hékimian G, et al. Electrical Impedance Tomography Monitoring of Bronchoalveolar Lavage in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* 27 sept 2021;
188. Puel F, Crognier L, Soulé C, Vardon-Bounes F, Ruiz S, Seguin T, et al. Assessment of electrical impedance tomography to set optimal positive end-expiratory pressure for veno-venous ECMO-treated severe ARDS patients. *J Crit Care.* déc 2020;60:38-44.
189. Bronco A, Grassi A, Meroni V, Giovannoni C, Rabboni F, Rezoagli E, et al. Clinical value of electrical impedance tomography (EIT) in the management of patients with acute respiratory failure: a single centre experience. *Physiol Meas.* 28 juill 2021;42(7).
190. Gattinoni L, Tonetti T, Quintel M. How best to set the ventilator on extracorporeal membrane lung oxygenation. *Curr Opin Crit Care.* févr 2017;23(1):66-72.
191. van den Berg M, van der Hoeven H. In Patients with ARDS, Optimal PEEP Should Not Be Determined Using the Intersection of Relative Collapse and Relative Overdistention. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 oct 2020;202(8):1189.
192. Perier F, Tuffet S, Maraffi T, Alcalá G, Victor M, Haudebourg A-F, et al. Electrical impedance tomography to titrate positive end-expiratory pressure in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Lond Engl.* 7 déc 2020;24(1):678.
193. Tomasino S, Sassanelli R, Marescalco C, Meroi F, Vetrugno L, Bove T. Electrical Impedance Tomography and Prone Position During Ventilation in COVID-19 Pneumonia: Case Reports and a Brief Literature Review. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* déc 2020;24(4):287-92.
194. Morais CCA, Safaee Fakhr B, De Santis Santiago RR, Di Fenza R, Marutani E, Gianni S, et al. Bedside Electrical Impedance Tomography Unveils Respiratory « Chimera » in COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 janv 2021;203(1):120-1.
195. Soulé C, Crognier L, Puel F, Ruiz S, Seguin T, Fourcade O, et al. Assessment of Electrical Impedance Tomography to Set Optimal Positive End-Expiratory Pressure for Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation-Treated Patients. *Crit Care Med.* 1 juin 2021;49(6):923-33.

Table des illustrations

Figure 1 : principe de construction de l'image par EIT.	20
Figure 2: principe de construction de l'image d'EIT	21

Résumé :

L'utilisation d'outils de monitoring semble indispensable afin de mieux appréhender les conséquences physiopathologiques de la ventilation mécanique aux patients assistés par ECMO veino-veineuse pour syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) réfractaire. La tomographie par impédance électrique (EIT) permet la quantification de la distribution du volume courant (VT) au sein du parenchyme pulmonaire lors d'une épreuve de titration de pression expiratoire positive (PEEP) et illustre l'hétérogénéité des atteintes de SDRA entre les patients, se confirmant par une grande variabilité du niveau de « PEEP optimale ».

Nous avons montré également que l'EIT permet de visualiser la redistribution du VT des zones antérieures vers les zones postérieures au fil d'une séance de décubitus ventral. La visualisation de la distribution du VT avant la procédure pourrait permettre d'anticiper la réponse du patient. De plus, il semble nécessaire de réévaluer les paramètres de ventilation mécanique cours de la séance de décubitus ventral.

Enfin, nos résultats illustrent l'impact négatif potentiel du lavage broncho-alvéolaire sur la ventilation régionale sur les patients sans anomalie pulmonaire ou présentant un SDRA modéré. A l'inverse, les patients présentant un SDRA moyen ou sévère ne semblaient être que très peu impactés, que ce soit sur la ventilation régionale, le volume pulmonaire de fin d'expiration, les gaz du sang ou la compliance globale.

Nos travaux suggèrent que l'EIT pourrait représenter un outil important dans l'exploration physiopathologique de la ventilation mécanique chez ces patients. Des travaux supplémentaires sont nécessaires afin d'évaluer le potentiel bénéfique clinique à l'utilisation de cet outil au quotidien.

Mots clés : syndrome de détresse respiratoire aiguë, oxygénation extracorporelle sur membrane, impédance bioélectrique, décubitus ventral, lavage broncho-alvéolaire, ventilation mécanique

Contribution of the electrical impedance tomography for the individualization of mechanical ventilation parameters for Extracorporeal Membrane Oxygenation-treated Patients with Severe Acute Respiratory Distress Syndrome

Abstract :

The monitoring of physiopathological consequences of the mechanical ventilation seems to be fundamental for the management of patients assisted with veno-venous ECMO for refractory acute respiratory distress syndrome (ARDS). Electrical impedance tomography (EIT) allows a direct visualization and quantification of tidal volume (VT) distribution within the lungs during a positive end-expiratory pressure (PEEP) trial despite very low VT. It reflects the wide heterogeneity of ARDS damages between patients, illustrating the variability of "optimal PEEP" levels.

We have demonstrated that EIT may describe the switch of VT distribution from ventral to dorsal regions during a 16-hours prone positioning session. In addition, VT distribution before the procedure could help the clinician to anticipate the patient's reaction to the procedure. Furthermore, evolution of "optimal PEEP" suggests the need to reassess PEEP levels during prone-positioning.

Finally, our results illustrate the potential negative impact of broncho-alveolar lavage on regional ventilation, mainly on patients without lung injury or with mild ARDS. On the other hand, moderate or severe ARDS patients don't seem to be significantly impacted by BAL, whether for regional ventilation, end-expiratory lung volume, blood gas or global compliance.

Our works suggest that EIT could become a valuable tool for physiopathological research on mechanical ventilation for ARDS patients assisted with veno-venous ECMO. Further studies are now warranted to evaluate the potential benefit of a daily monitoring of patients using EIT.

Keywords : acute respiratory distress syndrome; electrical impedance tomography; extracorporeal membrane oxygenation; mechanical ventilation; prone position, bronchoalveolar lavage