



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

ANNÉE 2025

N°52

Comparaison de deux stratégies de ventilation ultra-protectrice dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë sévère traité par oxygénation extracorporelle veino-veineuse. Etude ECMOVENT.

Physiological and clinical effects of two ultraprotective ventilation strategies in patients with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: the ECMOVENT propensity-matched study

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le **04 avril 2025**

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine Par

Alexandre, Bruno, Sauveur Thomachot

Né le 29 avril 1999 à Villeurbanne

**Sous la direction du
Docteur Laurent Bitker**

30 septembre 2022

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
Vice-Présidente de la Commission Formation	Céline BROCHIER
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles PAPAREL Mérieux	Philippe
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques DUSSART (ISPB)	Claude
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur Pierre CHAREYRON du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

Faculté de Médecine Lyon Sud Liste des enseignants 2024-2025

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle 2^{ème} classe)

ADHAM Mustapha	Chirurgie Digestive,
BURILLON Carole	Ophtalmologie,
FOUQUE Denis	Néphrologie,
GOLFIER François	Gynécologie Obstétrique ; gynécologie médicale,
LAFRASSE RODRIGUEZ- Claire	Biochimie et Biologie moléculaire,
LINA Gérard	Bactériologie,
PIRIOU Vincent	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale,
SALLES Gilles	Hématologie ; Transfusion,
THIVOLET Charles	Endocrinologie et Maladies métaboliques,
THOMAS Luc	Dermato -Vénérologie,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle 1^{ère} classe)

ALLAOUCHICHE Bernard	Anesthésie-Réanimation Urgence,
BONNEFOY- CUDRAZ Eric	Cardiologie,
BOULETREAU Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie,
CERUSE Philippe	O.R.L.,
CHAPET Olivier	Cancérologie, radiothérapie,
FESSY Michel-Henri	Anatomie – Chirurgie Ortho,
FRANCK Nicolas	Psychiatrie Adultes,
FREYER Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie,
GEORGIEFF Nicolas	Pédopsychiatrie,
GLEHEN Olivier	Chirurgie Générale,
LONG Anne	Médecine vasculaire,
LUAUTE Jacques	Médecine physique et Réadaptation,
MION François	Physiologie,
PAPAREL Philippe	Urologie,
PICAUD Jean-Charles	Pédiatrie,
RUFFION Alain	Urologie,
SALLE Bruno	Biologie et Médecine du développement et de reproduction,
SANLAVILLE Damien	Génétique,

SAURIN Jean-Christophe
 SEVE Pascal
 TAZAROURTE Karim
 TRONC François

Hépatogastroentérologie,
 Médecine Interne, Gériatrique,
 Médecine Urgence,
 Chirurgie thoracique et cardio,

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

BARREY Cédric
 BELOT Alexandre
 BERARD Frédéric
 CHOTEL Franck
 COTTE Eddy
 COURAUD Sébastien
 DES PORTES DE LA FOSSE Vincent
 DEVOUASSOUX Gilles
 DISSE Emmanuel

DORET Muriel

FARAH Fadi
 FEUGIER Patrick
 FRANCO Patricia
 GILLET Pierre-Germain
 JOUANNEAU Emmanuel
 KASSAI KOUPAI Behrouz
 LANTELME Pierre
 LASSET Christine
 LEBECQUE Serge
 LEGA Jean-Christophe
 LEGER FALANDRY Claire
 LIFANTE Jean-Christophe
 LUSTIG Sébastien
 MAUCORT BOULCH Delphine
 MOJALLAL Alain-Ali
 NANCEY Stéphane
 PASSOT Guillaume
 PIALAT Jean-Baptiste
 REIX Philippe
 RIOUFOL Gilles
 SERVIEN Elvire
 THAI-VAN Hung
 THOBOIS Stéphane
 TRAVERSE-GLEHEN Alexandra
 TRINGALI Stéphane
 WALLON Martine

Neurochirurgie,
 Pédiatrie,
 Immunologie,
 Chirurgie Infantile,
 Chirurgie générale,
 Pneumologie,
 Pédiatrie,
 Pneumologie
 Endocrinologie diabète et maladies
 métaboliques,
 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie
 médicale,
 Chir.thor. & cardio.
 Chirurgie Vasculaire,
 Physiologie – Pédiatrie,
 Biologie Cellulaire,
 Neurochirurgie,
 Pharmacologie Fondamentale, Clinique,
 Cardiologie,
 Epidémiologie., éco. Santé,
 Biologie Cellulaire,
 Thérapeutique – Médecine Interne,
 Médecine interne, gériatrie,
 Chirurgie Générale,
 Chirurgie Orthopédique,
 Biostat. Inf. Méd,
 Chirurgie. Plastique,
 Gastro Entérologie,
 Chirurgie Générale,
 Radiologie. Imag. Méd.,
 Pédiatrie,
 Cardiologie,
 Chirurgie Orthopédique,
 Physiologies – ORL,
 Neurologie,
 Anatomie et cytologies pathologiques,
 O.R.L.
 Parasitologie mycologie,

WALTER Thomas
YOU Benoît

Gastroentérologie – Hépatologie,
Cancérologie,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

BACHY Emmanuel	Hématologie,
BLET Alice	Anesthésie Réa.Méd,
BOHE Julien	Réanimation urgence,
BOLZE Pierre-Adrien	Gynécologie Obstétrique,
BOSCHETTI Gilles	Gastro-entérologie Hépat.
CAUSSY Cyrielle	Nutrition,
CHO Tae-hee	Neurologie,
COURAND Pierre-Yves	Cardiologie,
DALLE Stéphane	Dermatologie,
DEMILY Caroline	Psy-Adultes,
DESESTRET Virginie	Histo.Embryo.Cytogénétique,
DUPUIS Olivier	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale,
FASSIER Jean-Baptiste	Méd. Santé au travail,
FRIGGERI Arnaud	Anesthésie Réa.Méd.,
GHESQUIERES Hervé	Hématologie,
HAFLON DOMENECH Carine	Pédiatrie,
HAUMONT Thierry	Chirurgie Infantile,
KOPPE Laetitia	Néphrologie,
MARIGNIER Romain	Neurologie,
MATHIS Thibaud	Ophtalmologie,
MEWTON Nathan	Cardiologie
MILOT Laurent	Radiologie Imagerie Médicale,
NOSBAUM Audrey	Immunologie,
PERON Julien	Cancérologie ; radiothérapie,
PETER DEREK Laure	Physiologie,
PONCET Delphine	Biochimie, Biologie cellulaire,
POZZI Matteo	Chir.thor. & cardio.
RASIGADE J. Philippe	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
ROLLAND Benjamin	Addictologie,
ROUSSET Pascal	Radiologie imagerie médicale,
SUJOBERT Pierre	Hématologie – Transfusion,
VALOUR Florent	Maladie Infect.,
VIEL Sébastien	Immunologie,
VISTE Anthony	Anatomie,
VOLA Marco	Chirurgie thoracique cardiologie vasculaire,
VUILLEROT Carole	Médecine Physique Réadaptation,

PROFESSEUR DES UNIVERSITES – MAIEUTIQUE

Pr DUPONT Corinne

Pr GAUCHER Laurent

PROFESSEUR ASSOCIE – Autre Discipline

Pr PERCEAU-CHAMBARD,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - MEDECINE GENERALE (1^{ère} Classe)

Pr ERPELDINGER Sylvie,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - MEDECINE GENERALE (2^{ème} Classe)

Pr BOUSSAGEON Rémy,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle)

RABODONIRINA Meja Parasitologie et Mycologie,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)

CALLET-BAUCHU Evelyne
DECAUSSIN PETRUCCI
DIJOURD Frédérique
DUMISTRESCU BORNE Oana
GISCARD D'ESTAING Sandrine

MILLAT Gilles
VAN GANSE Eric

Hématologie ; Transfusion,
Anatomie et Cytologie pathologiques,
Anatomie et Cytologie pathologiques,
Bactériologie Virologie,
Biologie et Médecine du développement et de
reproduction,
Biochimie et Biologie moléculaire,
Pharmacologie Fondamentale, Clinique,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (1^{ère} Classe)

BENZERDJEB Nazim
BOCHATON Thomas
BRUNEL SCHOLTES Caroline

Anat. Cytolo.path.,
Physiologie
Bactériologie virologie ; Hygiène
hospitalière,

COURY LUCAS Fabienne
JAMILLOUX Yvan

MAUDUIT Claire
PERROT Xavier
PUTOUX DETRE Audrey
SKANJETI Andréa
SUBTIL Fabien

Rhumatologie,
Médecine Interne Gériatrie et
Addictologie,
Cytologie – Histologie,
Physiologie – Neurologie,
Génétique,
Biophysique Médecine nucléaire,
Bio statistiques,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

AUFFRET Marine
CHATRON Nicolas
DANANCHE Cédric

DARGENT Auguste
GILBERT Thomas
KEPENEKIAN Vahan

LEBOSSE Fanny
RAMIERE Christophe
REY Romain
TAUBER Marie
WOZNY Anne-Sophie

Pharm.fond.pharm clinique,
Génétique,
Epidémiologie. Économie de la
santé,
Méd. Intens.réanim.,
Méd. Int. gériatrie,
Chirurgie Viscérale et
Digestive,
Gastro-Hépatologie,
Bactériologie-virologie,
Psychiat. d'adultes,
Immunologie,
Biochimie biologie
moléculaire,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS STAGIAIRES (2ème Classe)

BIDAULT JOURDAINNE Valeska Chirur.infantile
DESTRAS Grégory Bact.vir. Hyg. Hosp,
DOUPLAT Marion Méd. Urgence,
PHILOUZE Pierre ORL
PICART Thibaud Histo.Embryo.Cytogénétique
ROSSIGNOL Guillaume Chirurgie Infantile

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE

BENEDINI Elise,
DEPLACE Sylvie,
HERSAT DE LA VILLEMARQUE Anne,

MAITRES DE CONFERENCES - MEDECINE GENERALE (2ème classe)

MAYNIE-FRANCOIS Christine

PROFESSEURS EMERITES

Les Professeurs émérites peuvent participer à des jurys de thèse ou d'habilitation. Ils ne peuvent pas être président du jury.

BONNEFOY Marc
CHIDIAC Christian
ECOCHARD René
FLANDROIS Jean-Pierre

GILLY François-Noël
GUEUGNIAUD Pierre Yves

LAVILLE Martine
LAVILLE Maurice
MATILLON Yves

MOURIQUAND Pierre
NICOLAS Jean-François
SIMON Chantal
TEBIB Jacques

Médecine Interne, option Gériatrie
Maladies infectieuses ; Tropicales,
Biostatistiques,
Bactériologie – Virologie ; Hygiène
hospitalière,
Chirurgie générale,
Anesthésiologie et Réanimation
urgence,
Nutrition – Endocrinologie,
Thérapeutique – Néphrologie,
Epidémiologie, Economie Santé et
Prévention,
Chirurgie infantile,
Immunologie,
Nutrition
Rhumatologie,

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

Remerciements

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur Jean Christophe Richard,

Je te remercie de présider ce jury. Je te remercie également pour le semestre passé dans ton service et l'ensemble des connaissances que tu m'as transmises. Ta rigueur m'a poussé à progresser chaque jour.

Monsieur le Professeur Youri Yordanov,

Merci de faire partie de mon jury de thèse, merci pour ton investissement dans la formation des nouvelles promotions d'urgentistes lyonnais.

Monsieur le Professeur Matteo Pozzi,

Merci d'être présent comme membre du jury lors de cette thèse et pour l'attention bienveillante que vous portez à ce travail.

Monsieur le Docteur David Pinero,

Merci pour l'intérêt que tu as porté à mon travail, pour ta participation à ce jury et pour l'encadrement des internes du SAMU 69.

Monsieur le Docteur Laurent Bitker,

Merci pour ton encadrement dans ce travail de thèse, merci pour ta disponibilité sans limite, ton écoute et tes conseils. C'est tellement agréable de travailler avec toi. Merci pour ton enseignement, tu as stimulé mon envie d'apprendre et de découvrir la réanimation, particulièrement l'hémodynamique et la ventilation. Tu m'as également donné l'envie de partager mes connaissances comme tu sais si bien le faire.

A Monsieur le Docteur Yorick Rodriguez,

Merci de m'avoir fait découvrir la réanimation, de m'avoir pris sous ton aile et m'avoir accompagné tout au long de mon stage. Merci pour ton aide immense dans ce travail de thèse. J'espère que tu trouveras le projet que tu mérites pour la suite.

A mes collègues

A l'équipe de cardiologie de Saint Joseph Saint Luc, merci de m'avoir aussi bien accueilli au premier semestre dans votre service. Merci Nils, Nicolas, Katy, Clémence, Elisabeth et Julien pour tout ce que vous m'avez apporté. Merci à l'équipe paramédicale pour son professionnalisme et son écoute malgré mon jeune âge.

A l'équipe des urgences de l'Hôpital Edouard Herriot, médicale et paramédicale, merci pour votre accueil dans la grande famille des urgences. J'y ai vécu beaucoup de très bonnes expériences, et j'espère vite revenir parmi vous.

A l'équipe de la réanimation médicale de la Croix-Rousse, merci pour votre rigueur sympathique, elle m'a fait énormément progresser. Merci également pour tout ce que vous m'avez appris. Merci à l'équipe paramédicale pour son soutien, sa bienveillance et sa compétence lorsque je disais de faire « comme d'habitude ».

A l'équipe des urgences pédiatriques de Valence, merci de m'avoir fait entrer dans le monde merveilleux de la pédiatrie, je n'en attendais pas grand-chose et je suis conquis ! Un merveilleux monde de bisounours dans lequel, je pense avoir trouvé ma place.

A l'équipe du SAMU 69, merci de m'accueillir parmi vous, le début n'est pas facile, mais j'essaye de trouver ma place. Merci pour votre gentillesse et votre accompagnement sans faille.

A Madame la Docteure Lucille Signoret, merci pour ta bonne humeur qui collait si bien au monde des enfants, merci pour ton compagnonnage et tes conseils tellement pertinents. Merci pour ton humanité et le courage dont tu as fait preuve jusqu'au bout. Tu es partie et tu nous manques à tous ...

A mes amis

Aux co-internes de cardio, merci de m'avoir fait découvrir le monde d'interne, merci pour vos conseils et les chocolats sur la terrasse du dernier étage.

Aux co-internes des urgences, merci pour la bonne humeur, les relèves et les verres partagés.

Aux co-internes de réanimation, merci pour votre soutien dans les moments difficiles et toutes les connaissances que vous m'avez partagées.

Aux co-internes de pédiatrie, merci pour tous ces moments passés à s'occuper des enfants, vous retrouver le matin était toujours un plaisir. Je vous aurais bien battu sur plus de parties de laser game ...

Aux co-internes du DESMU, je suis tellement heureux d'être resté à Lyon et de vous avoir rencontrés. Merci pour nos soirées au congrès, pas merci pour les tacos du midi. Nous sommes une belle bande d'imbéciles heureux et j'espère que cela continuera longtemps.

Aux co-internes de Valence, merci pour votre entrain et votre accompagnement constant lorsque j'étais loin de mon domicile ou en lendemain de garde. Vous m'avez motivé à faire du sport autant que je vous ai motivé. En fait, vous m'avez probablement plus motivé à boire des coups ... Et c'était très bien comme ça !

Aux amis du Cha, merci pour les discussions devant la grande salle, pour les pauses de 16h, pour les repas du midi, pour les révisions en salle de sous-conf, pour les réponses à mes questions, merci d'avoir rendu mes journées de révision plus amusantes.

A ma sous-conf, merci pour votre accompagnement tout au long de l'externat, travailler avec vous a été un plaisir quotidien, j'ai bon espoir que chacun s'épanouisse dans sa voie.

A Lucile, je sais que je peux compter sur toi, merci pour ton soutien, pour nos séances de travail plus ou moins sérieuses depuis la P1 et pour ton thé, toujours aussi réconfortant.

A la team Népal, merci pour l'aventure partagée, je ne serais jamais allé aussi loin sans vous, merci pour la constante bonne humeur. C'est une expérience incroyable que je n'oublierai jamais.

A Pauline, merci pour ta bonne humeur contagieuse, pour le défoulement du soir à courir sur les quais (seul moyen que j'ai trouvé pour que tu arrêtes de parler), et pour l'accompagnement depuis la P2.

A Briec, Victor et Cyprien, sacrés zigotos, on se sera bien marrés depuis la P1, j'avais pris un peu de retard, mais j'ai pu vous rattraper. Merci pour votre soutien et la rigolade pendant toutes ces années de boulot, merci pour les vacances, la luge, le ski, le surf, pas merci pour le bateau Briec ... Je compte sur vous pour qu'on continue à profiter.

A Pierre et Alex, merci pour nos aventures insensées. Elles sont pour moi un moment en dehors du temps. Quelle idée de partir si loin de Lyon, vous me manquez ... J'ai hâte de vous laisser admirer mes mollets quand je vous coifferai au poteau dans la montée du Ventoux.

A Laurène et Pauline B., merci pour vos conseils sur les pistes noires, les soirées croziflette et surtout merci de supporter Pierre et Alex.

A Alexandre et Alexandre, depuis plus de dix ans que nous nous connaissons, vous avez toujours été là, merci pour votre soutien indéfectible, dans n'importe quelle situation (vous comprendrez ...).

A Louis, merci pour nos soirées à geeker et manger des pizzas. On aura bien évolué finalement (nous ne remercions pas Riot Games). Merci pour ton humour et ta bonne humeur constante, merci de rendre notre amitié si simple.

A Raphael, depuis notre premier jour de 6^{ème} à aujourd'hui, on ne se sera jamais quitté. Merci d'être là même si on ne se voit pas si souvent. Tu es mon plus vieil ami, j'espère que nous deviendrons vieux et resterons amis.

A ma famille

A la famille Siguier, merci de m'accueillir si facilement, j'espère ne pas être trop mal éduqué, sinon, je vous laisserai en discuter avec l'ensemble des personnes citées ci-dessous. Merci encore Gogo pour la relecture acharnée de ce travail.

A Papy Rillieux, qui m'a tant fait apprécier la nature, je pense qu'il aurait été fier d'être présent.

A Mamie Rillieux, tu sais t'occuper des autres comme personne, tu prends soin d'eux avant de t'occuper de toi, merci pour l'exemple que tu me donnes.

A mes grands-parents de Brezins, merci de vous être occupés de Romain et moi, merci pour votre soutien indéfectible, je pourrais toujours compter sur vous pour être mes premiers patients.

A ma tante, ma marraine et mon parrain, merci pour votre présence, je sais que je peux compter sur vous.

A mes cousins, merci de faire partie de ma famille, merci pour les bons moments passés autour d'un jeu de société ou d'une pizza. Merci Hugo et Marine pour la confiance que vous me portez dans le parrainage d'Alix, je ferai tout mon possible pour être à la hauteur.

A mes parents, merci de m'avoir soutenu à tout prix, merci pour votre éducation, merci de m'avoir éveillé, merci de m'avoir accompagné. J'ai beaucoup de chance de vous avoir. Merci pour tout.

A mon frère, tu comptes beaucoup pour moi, et plus que tu ne le penses, merci d'être mon grand frère, merci pour les heures passées à jouer, à progresser ensemble, merci pour ton esprit qui me grandit. Je suis fier de toi, et je le serais plus encore.

A Maud, mon amour, sans toi la vie ne serait pas si belle, tu m'as fait grandir et m'améliorer. Tu es ma motivation à me lever le matin, et m'endormir chaque jour à tes côtés est mon plus grand plaisir. Merci d'être toi.

A Tous, merci infiniment.

Table des matières

1. Résumé	18
1.1 Objectifs	18
1.2 Méthodes	18
1.3 Résultats	18
1.4 Conclusions	18
2. Avant-propos	20
2.1 Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë	20
2.1.1 Définition	20
2.1.2 Epidémiologie	22
2.1.3 Physiopathologie	22
2.1.4 Prise en charge thérapeutique.....	25
2.2 Ventilation mécanique	27
2.2.1 Principes.....	27
2.2.2 Ventilation en volume contrôlée.....	28
2.2.3 Ventilation en pression contrôlée.....	31
2.2.4 Ventilator induced lung injury.....	33
2.2.5 Mechanical power.....	35
2.2.6 Ventilation protectrice dans le SDRA.....	37
2.3 ECMO veino-veineuse	38
2.3.1 Principes.....	38
2.3.2 ECMO V-V dans le SDRA	39
2.3.3 Gestion de la ventilation au cours de l'ECMO V-V	40
3. Hypothèse	42
4. Article	44
4.1 Annals of Intensive Care manuscript draft	44
4.2 Title page	46
4.3 Abstract.....	47
4.4 Abbreviations	48
4.5 Introduction	49
4.6 Methods	50
Study design.....	50
Study population.....	50

Study groups	50
Study primary and secondary outcomes	51
VV-ECMO eligibility, management and weaning	52
Ventilatory strategies	52
Quantitative computed tomography study	53
Statistical analysis	53
4.7 Results	54
Population characteristics.....	54
Impact of ventilatory strategies on time to successful ECMO weaning.....	57
Impact of ventilatory strategies on respiratory mechanics and ECMO settings .	62
Effects of ventilatory strategies on quantitative CT findings	65
4.8 Discussion.....	65
4.9 Conclusion	68
4.10 Declarations	68
4.11 Online supplement	69
Supplementary methods.....	69
Supplementary tables.....	75
Supplementary figures.....	86
5. Conclusions.....	97
6. Bibliographie.....	99

1. Résumé

1.1 Objectifs

La stratégie de ventilation optimale des patients atteints du syndrome de détresse respiratoire aiguë sous technique d'oxygénation extra-corporelle veino-veineuse (ECMO-VV) demeure inconnue. Notre étude avait pour objectif de comparer 2 stratégies de ventilation ultra-protectrice chez les patients atteints de SDRA sous ECMO-VV.

1.2 Méthodes

Nous avons réalisé une étude, observationnelle, rétrospective, monocentrique, avant/après. Tous les patients ayant bénéficié d'une ECMO veino-veineuse pour un SDRA sévère entre 2016 et 2023 ont été inclus. Avant 2021, les patients ont reçu une ventilation quasiment apnéique en VAC avec un V_T réglé à 1 ml.kg^{-1} de PPT. A partir de 2021, les patients ont reçu une ventilation en mode BIPAP avec une PEP à $14 \text{ cmH}_2\text{O}$ et une pression motrice à $8 \text{ cmH}_2\text{O}$. Le critère de jugement principal était le délai de sevrage réussi de l'ECMO à J90 après la pose de l'ECMO V-V, évalué par un modèle de régression de Fine and Gray, ajusté au risque compétitif de décès.

1.3 Résultats

134 patients ont été inclus dans l'étude, 82 ont reçu la stratégie VT1 et 52 ont reçu la stratégie $\Delta P8$. Le taux de survie à 90 jours était de 32% avec la stratégie en VAC contre 52% avec la stratégie en BIPAP ($P=0.27$). Le délai de sevrage réussi de l'ECMO était de 8 [5–13] jours, chez les patients encore vivant au jour 90, sans différence entre les groupes. La sous-distribution des risques relatifs associé à la stratégie $\Delta P8$ comparée à la stratégie VT1 était 1.11 (95% confidence interval: 0.64–1.92 ; $P=0.71$). Au cours des 7 premiers jours sous ECMO, la stratégie $\Delta P8$ était significativement associée à une augmentation de la pression motrice, une baisse de la PaCO_2 et une augmentation de la puissance mécanique statique élastique, comparativement à la stratégie VT1.

1.4 Conclusions

Dans le contexte spécifique de notre centre, une stratégie ventilatoire en pression ciblant une PEP à 14 cmH₂O et une ΔP à 8 cmH₂O n'améliorait pas le délai de sevrage de l'ECMO V-V chez les patients en SDRA sévère, comparée à une stratégie en VAC avec un V_T réglé à 1 ml.kg⁻¹ de PPT.

2. Avant-propos

2.1 Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

2.1.1 Définition

Les premiers cas de défaillance respiratoire apparentés au cadre nosologique de Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA) ont été décrits en 1967 par Ashbaugh et al. (1). Il s'agissait alors de douze patients ayant présenté le même tableau clinique, incluant une détresse respiratoire aiguë, avec cyanose réfractaire à l'oxygénothérapie, une diminution de la compliance pulmonaire et des opacités alvéolaires diffuses à la radiographie thoracique. Sept autopsies ont été réalisées, mettant en évidence un aspect « hépatisé » du parenchyme pulmonaire lors des coupes histologiques. L'aspect microscopique retrouvait, quant à lui, des dommages alvéolaires diffus.

La définition du syndrome de détresse respiratoire aiguë, initialement floue, a évolué au cours des années. Un premier consensus a été établi en 1994 (2). Il sera révisé, dans un premier temps en 2012 (3), en prenant en compte le caractère aigu de la pathologie, l'imagerie thoracique, son diagnostic différentiel principal ainsi que sa sévérité. Il s'agit des critères de Berlin, décrits ci-dessous :

Critères de Berlin : Définition du syndrome de détresse respiratoire aiguë

Temps	7 jours suivant une pathologie pulmonaire/extrapulmonaire aiguë
Imagerie thoracique	Opacités bilatérales - non complètement expliquées par un épanchement, une atélectasie ou des nodules
Origine de l'œdème	Défaillance respiratoire non complètement expliquée par une insuffisance cardiaque ou une surcharge hydrique
Oxygénation	
- Léger	$200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ avec PEP ou CPAP ≥ 5 cmH ₂ O
- Modéré	$100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ avec PEP ≥ 5 cmH ₂ O
- Sévère	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ avec PEP ≥ 5 cmH ₂ O

PaO₂ : pression partielle en oxygène du sang artériel, FiO₂ : fraction inspirée en oxygène, CPAP : pression positive continue, PEP : pression expiratoire positive.

Matthay et al., dans la conférence de consensus du SDRA de 2024 proposent une nouvelle définition globale du SDRA (4) pour l'adapter aux nouvelles techniques d'oxygénothérapie par l'introduction de la définition chez des patients sous oxygénothérapie à haut débit nasal. Les critères d'imagerie thoracique sont également modifiés, avec l'ajout de l'échographie clinique dans le dépistage des opacités pulmonaires. Enfin, des critères modifiés avec la mesure de la saturation en oxygène par oxymètre de pouls complètent la définition, afin de l'adapter aux soins avec ressources limitées.

Critères diagnostiques pour la nouvelle définition globale du SDRA

Temps	7 jours suivant une pathologie pulmonaire/extrapulmonaire aiguë
Imagerie thoracique	Opacités bilatérales à la radiographie thoracique, au scanner ou lignes B bilatérales à l'échographie - non complètement expliquées par un épanchement, une atélectasie ou des nodules
Origine de l'œdème	Défaillance respiratoire non complètement expliquée par une insuffisance cardiaque ou une surcharge hydrique
Oxygénation si patient intubé (avec PEP $\geq$ 5 cmH ₂ O)	
- Léger	$200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ ou $235 < \text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ (si $\text{SpO}_2 \leq 97\%$)
- Modéré	$100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ ou $148 < \text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 235$ (si $\text{SpO}_2 \leq 97\%$)
- Sévère	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ ou $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 148$ (si $\text{SpO}_2 \leq 97\%$)
Oxygénation si patient non intubé (avec OHDN à débit $\geq$ 30L/min ou CPAP $\geq$ 5 cmH ₂ O)	
	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ ou $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ (si $\text{SpO}_2 \leq 97\%$)
Oxygénation si ressources limitées (sans PEP ou débit minimal d'oxygène requis)	
	$\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ (si $\text{SpO}_2 \leq 97\%$)
PaO ₂ : pression partielle en oxygène du sang artériel, FiO ₂ : fraction inspirée en oxygène, CPAP : pression positive continue, PEP : pression expiratoire positive, SpO ₂ : saturation en oxygène mesurée par oxymétrie de pouls, OHDN : oxygénothérapie à haut débit nasal.	

2.1.2 Epidémiologie

Les données épidémiologiques du SDRA ont été réactualisées en 2016 sur la définition des critères de Berlin de 2012 par l'étude LUNG SAFE (5). Il s'agissait d'une étude de cohorte prospective, réalisée dans cinquante pays, répartis sur cinq continents différents et incluant 459 services de réanimation. Sur les 29 144 patients inclus, 3022, soit 10,4% présentaient des critères de SDRA.

La prévalence du SDRA léger était de 30.0% (avec IC à 95% de 28.2%-31.9%), celle du SDRA modéré de 46.6% (avec IC à 95% de 44.5%-48.6%) et enfin celle du SDRA sévère de 23.4% (avec IC à 95% de 21.7%-25.2%).

La mortalité était de 34.9% (avec IC à 95% de 31.4%-38.5%) pour le SDRA léger, de 40.3% (avec IC à 95% de 37.4%-43.3%) pour le SDRA modéré et 46.1% (avec IC à 95% de 41.9%-50.4%) pour le SDRA sévère.

Ces données de prévalence et de mortalité étaient similaires à celles retrouvées au cours de l'élaboration de la définition du SDRA par les critères de Berlin.

Celles-ci ne prenaient cependant pas en compte l'augmentation des diagnostics de SDRA au cours de la pandémie de COVID 19.

2.1.3 Physiopathologie

Comme décrit par l'European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) dans ses recommandations sur le SDRA mises à jour en 2023 (6), il s'agit d'une association de caractéristiques clinico-pathologiques communes, d'étiologies différentes. Le SDRA est ainsi caractérisé par :

- un afflux de cellules inflammatoires dans l'alvéole pulmonaire, ainsi qu'une perméabilité augmentée de la membrane alvéolo-capillaire, créant un œdème pulmonaire,
- une augmentation du volume pulmonaire non aéré, résultant en une baisse de la compliance pulmonaire,
- une augmentation du shunt pulmonaire et de l'espace mort, entraînant une hypoxémie et une hypercapnie.

Membrane alvéolo-capillaire

La membrane alvéolo-capillaire est constituée d'une part, de l'endothélium vasculaire, et d'autre part, de l'épithélium alvéolaire.

L'endothélium vasculaire peut être atteint par une lésion systémique (SDRA extra-pulmonaire), médiée par de nombreux facteurs, tels que les cytokines, chémokines, DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns), lipopolysaccharide, ainsi que l'hypoxie, entraînant une activation de ce premier. Cette activation entraîne un recrutement de cellules inflammatoires et un état pro-inflammatoire (7,8). L'ensemble induit une modification du cytosquelette et des liaisons entre les cellules endothéliales avec une augmentation de perméabilité capillaire (9).

Par ailleurs, l'épithélium alvéolaire peut aussi être atteint par des lésions directes (SDRA pulmonaire), notamment par des bactéries ou des virus pathogènes, de l'acidité, de l'hyperoxie, ou encore des lésions mécaniques (10–12). Celles-ci peuvent entraîner de la nécrose, de l'apoptose des cellules épithéliales, ou bien encore une atteinte des liaisons entre les cellules avec, comme effet direct, une augmentation de perméabilité épithéliale. De plus, dans le SDRA, les capacités d'épuration des fluides intra alvéolaires sont également diminuées (13).

Conjointement, ces mécanismes provoquent un œdème pulmonaire inflammatoire. Cet œdème peut aussi être aggravé en cas d'augmentation de la pression dans les capillaires pulmonaires. En effet, la perméabilité augmentée de la membrane alvéolo-capillaire et la diminution de ses capacités de barrière physique conduiraient alors à une augmentation encore plus importante de l'œdème pulmonaire hydrostatique.

« Baby lung »

L'ensemble de ces agressions induit donc un œdème pulmonaire. Cet œdème est directement responsable d'une baisse de la ventilation des alvéoles pulmonaires car le gaz est remplacé par du liquide. Les alvéoles non ventilées se collabent et ne participent plus à l'hématose. Ces alvéoles sont également responsables d'une baisse de la compliance

pulmonaire, puisqu'une pression supplémentaire est nécessaire à l'ouverture d'une alvéole collabée par rapport à une alvéole déjà ouverte.

Les études morphologiques scanographiques des patients atteints de SDRA ont permis de mettre en évidence une distribution inhomogène de ces alvéoles collabées (14,15). Dans un poumon atteint de SDRA, il existe des régions totalement collabées et consolidées, qui ne participent plus aux échanges gazeux et sont non accessibles à la ventilation. Il existe également une petite région, normalement aérée. Il s'agit du concept de « baby-lung », où seule une partie mineure du poumon est accessible à la ventilation et participe à l'hématose (16–18).



Figure 1. Coupe tomodensitométrique d'un poumon atteint de SDRA.

Shunt pulmonaire et espace mort

Le shunt pulmonaire est directement causé par la diminution du volume pulmonaire aéré. Par ailleurs, le SDRA est également caractérisé par une augmentation de l'espace mort. En effet, la dysrégulation de l'endothélium pulmonaire et l'état pro-inflammatoire augmentent la probabilité que des facteurs de coagulation, présents dans les cellules

endothéliales, entrent en contact avec le facteur tissulaire. Celui-ci est présent dans les cellules épithéliales et macrophagiques alvéolaires, induisant l'activation de la cascade de coagulation (19). Cette cascade de coagulation engendre la création de multiples embolies et thrombi, à l'origine d'une diminution de la vascularisation d'alvéoles pulmonaires qui seraient, au moins partiellement, aérées.

2.1.4 Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique du SDRA en France repose actuellement sur les Recommandations Formalisées d'Experts (RFE) réalisées par la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) en 2019 (20), suivant les recommandations internationales (21). Seules trois thérapeutiques ont fait la preuve d'une diminution de la mortalité chez les patients atteints de SDRA :

- la ventilation protectrice à petit volume courant,
- le décubitus ventral,
- la curarisation.

Ventilation protectrice

Voir paragraphe 1.2.5.

Décubitus ventral

L'essai clinique PROSEVA (22), randomisé, multicentrique et prospectif, a évalué l'effet du Décubitus Ventral (DV) chez les patients atteints de SDRA. 466 patients atteints par un SDRA modéré à sévère [défini par un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg avec une $\text{FiO}_2 \geq 60\%$, une $\text{PEP} \geq 5$ cmH₂O et un volume courant d'environ 6 mL.kg⁻¹ de poids prédit par la taille (PPT)] ont été inclus. 237 patients ont été randomisés dans le bras DV avec réalisation de séances de DV, chaque séance durant 16 heures. 229 autres patients ont été randomisés dans le bras décubitus dorsal, correspondant au groupe contrôle. La mortalité à 28 jours était de 16,0% dans le groupe DV et 32,8% dans le groupe contrôle ($p < 0,001$), soit un rapport des risques à 0,39 (avec un [IC] à 95% de 0,25 à 0,63).

La réduction de la mortalité du DV dans le SDRA est multifactorielle. Tout d'abord, le DV permet une amélioration de l'oxygénation chez les patients hypoxémiques (23), cependant, cette amélioration de l'oxygénation ne prédit pas systématiquement une survie plus importante (24). Cette meilleure oxygénation est due à la baisse du shunt pulmonaire grâce à une amélioration de l'aération des alvéoles pulmonaires dans les régions dorsales, ainsi qu'une conservation de la perfusion de ces zones (25,26). Il existe une augmentation de la compliance pulmonaire totale grâce à cette meilleure aération des zones dorsales en DV, qui serait également poursuivie au retour en position de décubitus dorsal (27).

Il est actuellement recommandé de réaliser des séances de DV, chaque séance devant durer 16h minimum, chez les patients atteints de SDRA modéré à sévère (défini par un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg avec une $\text{FiO}_2 \geq 60\%$, une $\text{PEP} \geq 5$ cmH₂O et un volume courant d'environ 6 mL.kg⁻¹ de PPT).

Curarisation

L'essai clinique ACURASYS (28), randomisé, multicentrique et en double aveugle, a évalué l'effet du *cisatracurium* (curare) chez les patients atteints de SDRA modéré à sévère (défini par un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg, une $\text{PEP} \geq 5$ cmH₂O et un volume courant d'environ 6-8 mL.kg⁻¹ de PPT). 340 patients présentant un SDRA sévère dans les dernières 48h ont été inclus. 178 patients ont été randomisés dans le groupe curare, avec une perfusion continue de *cisatracurium*, et 162 patients ont été randomisés dans le groupe contrôle, avec une perfusion continue de placebo. Le rapport des risques de décès à J90 dans le groupe curare, en comparaison du groupe placebo, était de 0,68 (avec un intervalle de confiance à 95% de 0,48 à 0,98; $P = 0,04$).

Une métaanalyse de sept essais cliniques randomisés incluant 1598 patients a également mis en évidence une baisse significative de la mortalité à J90 dans le groupe curare avec un risque relatif à 0,77 (intervalle de confiance à 95% de 0,60 à 0,99, $P = 0,04$).

La diminution de la mortalité serait expliquée par une diminution des asynchronies patient/ventilateur au cours de la ventilation mécanique, diminuant ainsi le volotraumatisme et le barotraumatisme. L'utilisation des curares pourrait également avoir une action anti-

inflammatoire en réduisant la production de cytokines pro-inflammatoires au niveau pulmonaire (29,30).

2.2 Ventilation mécanique

2.2.1 Principes

Résistance

Nous pouvons décrire le système respiratoire comme étant un système visco-élastique déformable et monoalvéolaire. Il serait alors caractérisé par une zone de conduction correspondant à la trachée et aux bronches, qui distribuent le gaz inspiré jusque dans les alvéoles pulmonaires. La zone de conduction est qualifiée par sa résistance à l'écoulement du gaz, celle-ci est mesurable par la formule suivante :

$$\text{Résistance} = \frac{P_{\text{crête}} - P_{\text{plateau}}}{\text{Débit de gaz}}.$$

Compliance

La seconde partie correspondrait aux alvéoles pulmonaires, qui ont la capacité à se distendre afin d'optimiser le contact entre le gaz et la surface alvéolaire et ainsi réaliser l'hématose. Cette capacité des alvéoles pulmonaires, et donc du système respiratoire, à se distendre, correspond à la compliance pulmonaire, définie par la capacité du poumon à modifier son volume en réponse à un changement de pression :

$$\text{Compliance} = \frac{\Delta V}{\Delta P}.$$

Il existe deux moyens de calculer la compliance (31) :

- la compliance statique représente la compliance pulmonaire sans débit de gaz, par exemple au cours d'une pause inspiratoire :

$$\text{compliance statique} = \frac{\text{Volume courant}}{P_{\text{plateau}} - PE_{\text{totale}}}$$

- la compliance dynamique représente la compliance pulmonaire lors d'un débit de gaz, elle est difficilement mesurable en pratique clinique car elle nécessite la réalisation

d'une boucle pression – volume. Elle est influencée par la résistance des voies aériennes :

$$\text{compliance dynamique} = \frac{\text{Volume courant}}{P_{\text{crête}} - PE_{\text{totale}}}$$

Au cours du SDRA, la compliance pulmonaire est proportionnelle au volume pulmonaire aéré (31).

L'élastance est le second marqueur de la déformabilité, elle est l'inverse de la compliance et correspond à la résistance du poumon à la déformation. Elle est mesurée par la variation de volume nécessaire à une variation de pression, autrement dit, à la variation de pression pour une variation de volume donnée :

$$\text{Elastance} = \frac{1}{\text{Compliance}} = \frac{\Delta P}{\Delta V}.$$

2.2.2 Ventilation en volume contrôlée

Dans le mode ventilatoire en Ventilation Assistée Contrôlée (VAC), la consigne donnée au respirateur est l'insufflation d'un volume courant constant, donc contrôlé, au moment de l'inspiration. Cette inspiration peut être déclenchée spontanément par le patient si ce dernier possède un réflexe respiratoire persistant. L'inspiration peut également être déclenchée à une fréquence préréglée sur le respirateur en cas d'absence de respiration spontanée, par exemple en cas de curarisation. La ventilation est donc assistée puisque le respirateur supplée la respiration spontanée si elle est absente et contrôlée, car le volume courant est contrôlé par le respirateur.

En VAC, il est également nécessaire de régler un débit inspiratoire, le plus souvent constant, correspondant à l'insufflation. Ce débit inspiratoire s'arrêtera au moment où l'intégralité du volume courant réglé aura été délivré. Le volume courant et le débit inspiratoire déterminent le temps inspiratoire.

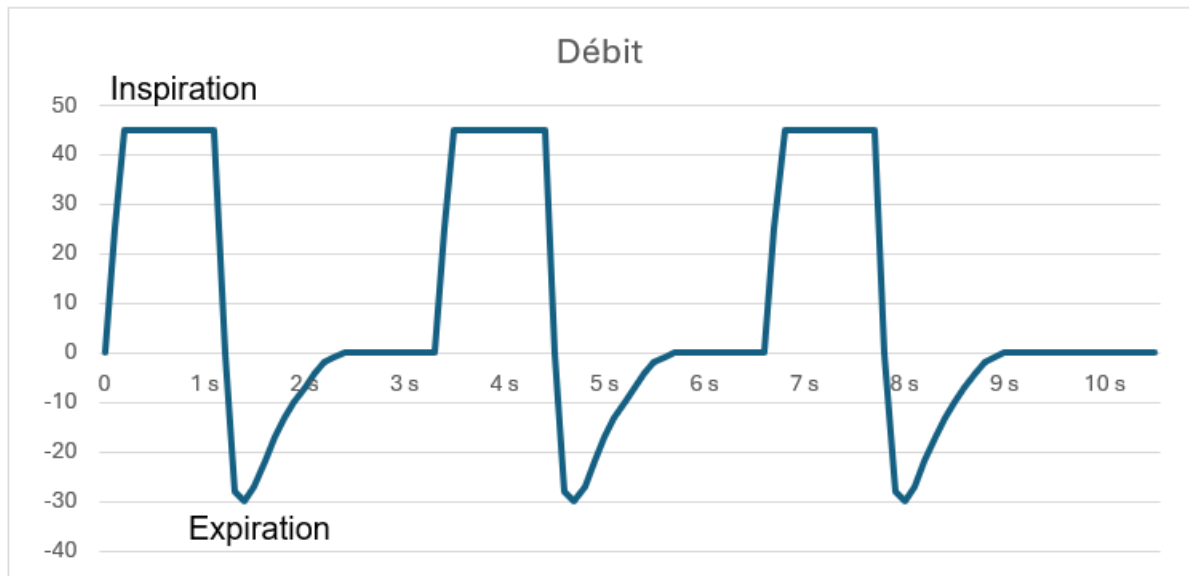


Figure 2. Courbe de débit ventilateur en mode VAC.

Au cours de la ventilation en volume contrôlé, l'adaptation de la ventilation est réalisée selon le monitoring des pressions. Un seuil de pression minimale est réglé initialement, afin d'éviter le collapsus pulmonaire en fin d'expiration. Il s'agit de la Pression Expiratoire Positive (PEP) qui sera initialement réglée à 5 cmH₂O et sera ensuite adaptée à chaque patient (32–34).

L'ensemble des régimes de pression régnant dans le système respiratoire à tout moment de la respiration est estimé par l'équation du mouvement respiratoire. La pression du système respiratoire est égale à la somme de la pression de base (P_0), en fin d'expiration, plus la pression résistive ($P_{rés}$), correspondant à la zone de conduction du système respiratoire, plus la pression élastique ($P_{éla}$) des alvéoles pulmonaires.

$$P_{tot} = P_0 + P_{rés} + P_{éla}$$

$$P_0 = \text{Pression en fin d'expiration} = PE_{totale}$$

$$P_{rés} = \text{Résistance} \times \text{Débit}$$

$$P_{éla} = \frac{\text{Volume courant}}{\text{Compliance}}$$

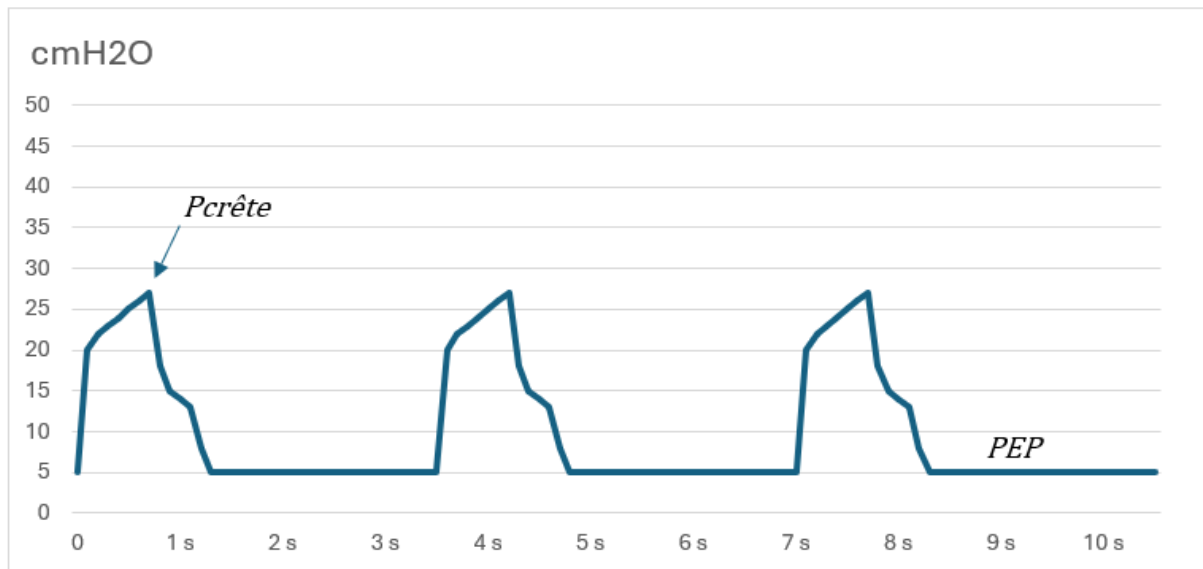


Figure 3. Courbe de pression ventilateur en mode VAC.

La courbe de monitoring des pressions associée à l'équation du mouvement respiratoire permet d'apporter des informations primordiales sur la mécanique du système respiratoire et ainsi, favorise l'optimisation des réglages du ventilateur.

Une manœuvre de pause inspiratoire permet d'isoler la pression élastique et la pression résistive. En effet, en cas de pause d'afflux de gaz, le débit serait nul. Dans ce cas, la pression résistive ($P_{rés} = Résistance \times Débit$) serait également nulle. Enfin, une manœuvre de pause expiratoire conduirait à démasquer un phénomène d'hyperinflation dynamique. Celui-ci correspond à un défaut d'expiration du volume de gaz inspiré, entraînant une accumulation de gaz dans les alvéoles à la fin de l'expiration. Celle-ci engendre une pression en fin d'expiration qui vient s'ajouter à la PEP réglée. Il s'agit de l'auto-PEP, augmentant la PEP_{totale} ($PEP_{totale} = PEP_{réglée} + autoPEP$). Ce phénomène est observable en cas d'obstruction des petites voies aériennes ou en cas de temps expiratoire très court avec du gaz qui resterait bloqué dans les alvéoles pulmonaires.

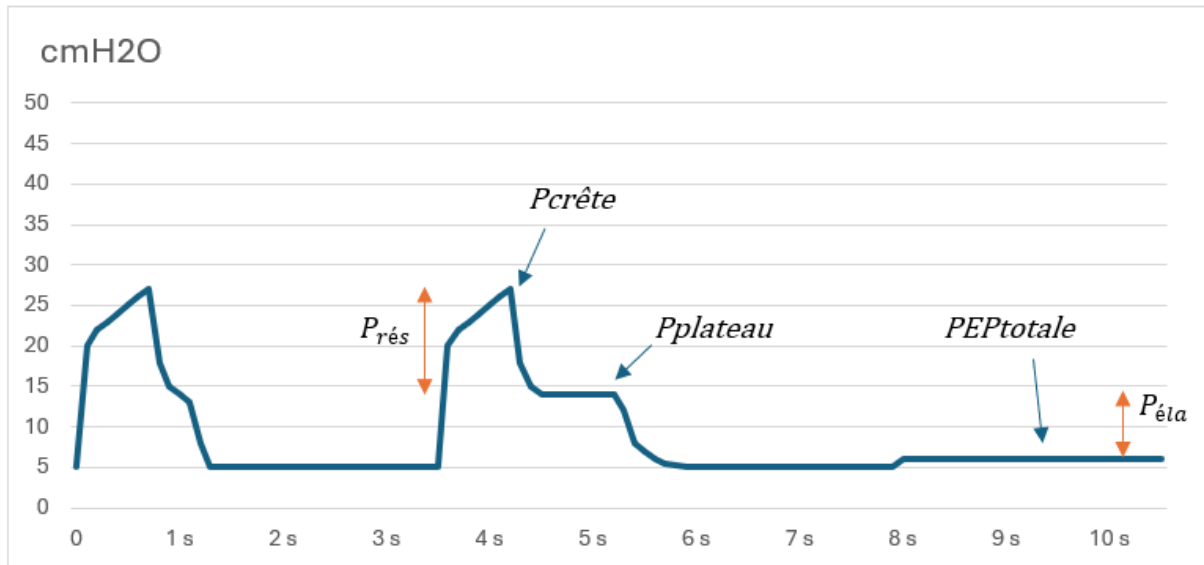


Figure 4. Courbe de pression ventilateur en mode VAC avec pause télé-inspiratoire puis télé-expiratoire.

En reprenant l'équation du mouvement respiratoire, il est désormais possible d'estimer de nombreuses caractéristiques de la mécanique du système respiratoire, notamment :

$$P_{rés} = Résistance \times Débit = P_{crête} - P_{plateau}$$

$$\text{et } P_{éla} = \frac{\text{Volume courant}}{\text{Compliance}} = P_{plateau} - PE_{ptotale} = P_{motrice}$$

2.2.3 Ventilation en pression contrôlée

Dans les modes ventilatoires en Pression Contrôlée (PC), la consigne donnée au respirateur est la délivrance d'une pression inspiratoire constante, donc contrôlée. La pression inspiratoire va créer un débit inspiratoire, induisant l'entrée de gaz dans le système respiratoire. Cette pression inspiratoire sera délivrée à une fréquence, soit constante en ventilation en PC, soit adaptée à la fréquence du patient s'il déclenche un mouvement respiratoire spontané, en pression assistée contrôlée.

Un exemple de mode en pression assistée contrôlée est le mode BIPAP (Biphasic Intermittent Positive Airway Pressure) (35,36). Dans ce mode, sera réglé la pression

inspiratoire (IPAP, Inspiratory Positive Airway Pressure ou pression haute) et la pression expiratoire (EPAP, Expiratory Positive Airway Pressure ou pression basse), correspondant à la PEP que nous avons précédemment décrite. Il est également nécessaire de régler le temps inspiratoire et la pente, c'est-à-dire la vitesse à laquelle l'IPAP est atteinte.

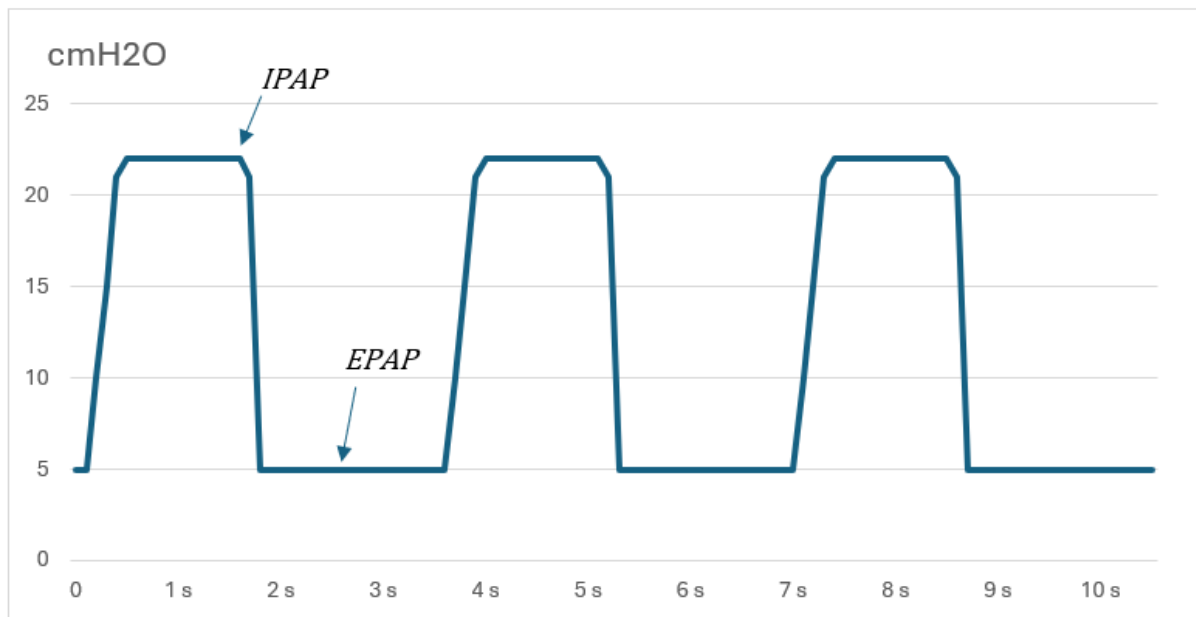


Figure 5. Courbe de pression ventilateur en mode BIPAP.

Au cours de la ventilation en BIPAP et donc en pression, le paramètre monitoré est le volume. L'équation du mouvement respiratoire est la même, cependant, chez le patient totalement passif (curarisé), la pression totale (P_{tot}) régnant dans le système respiratoire correspondrait à la pression réglée sur le ventilateur. Le volume courant à l'inspiration dépendrait ainsi uniquement de la différence de pression entre IPAP et EPAP ainsi que de la compliance pulmonaire et la pression plateau correspondrait à l'IPAP. En revanche, en cas d'effort inspiratoire ou expiratoire réalisé par le patient, ceux-ci augmenteraient la P_{tot} et la pression plateau ne correspondrait plus à l'IPAP.

Le volume courant (V_t) est mesurable, il correspond à l'intégrale de la courbe de débit au cours de la ventilation en pression.

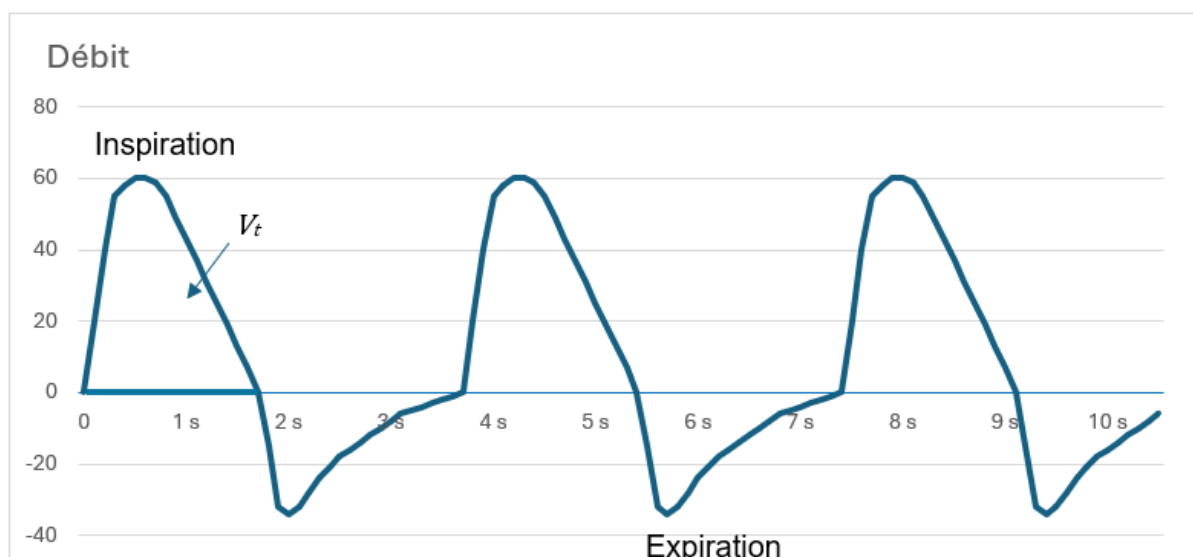


Figure 6. Courbe de débit ventilateur en mode BIPAP.

2.2.4 Ventilator induced lung injury

Depuis l'utilisation massive de la ventilation mécanique en pression positive, notamment à partir des années 1960-70, de nombreux effets indésirables liés à la ventilation ont été mis en évidence. Tout d'abord le barotrauma, puis le volotrauma, le biotrauma et enfin l'atélectrauma (37–39).

Barotrauma

L'application d'une pression positive par le respirateur entraîne une contrainte physique sur la paroi de l'alvéole pulmonaire. Si cette pression est trop importante, elle peut amener à la rupture de l'alvéole (40). Sa conséquence clinique typique est la survenue d'un pneumothorax (41). En 1992, Gammon et al. retrouvaient une pression de crête, une PEP et un volume courant plus élevés chez les patients ayant présenté un pneumothorax (42).

Pression motrice

En 1974, Webb et Tierney décrivaient pour la première fois le principe du barotrauma in vivo et introduisaient le concept de « driving pressure » (ou pression motrice). La ventilation de rats sains avec une pression de crête à 45 cmH₂O et l'absence de PEP induisait un œdème

pulmonaire en moins de 30 minutes avec, comme conséquence, un décès rapide. En appliquant une PEP à 10 cmH₂O, il n'existait quasiment pas de lésion pulmonaire.

La pression motrice correspond à la pression élastique ($P_{éla}$) des alvéoles pulmonaires ($P_{plateau} - PEP_{totale}$) qui se distendent à chaque cycle ventilatoire et donc à la variation de pression alvéolaire induite par le volume courant. Elle est le reflet du barotrauma cyclique. La pression motrice est déterminée par le V_t et la compliance du système respiratoire ($P_{motrice} = \frac{Volume\ courant}{Compliance}$). La compliance étant proportionnelle au volume pulmonaire aéré, la pression motrice tient également compte de la perte d'aération pulmonaire. Dans cette étude, la différence importante entre la pression inspiratoire et expiratoire engendrait un œdème pulmonaire (43). L'application d'une PEP permettait de réduire le volume pulmonaire non aéré et réduisait la pression motrice et le barotrauma cyclique.

Volotrauma

Dans les années 1980, d'autres études sur des modèles animaux ont confirmé l'augmentation de l'œdème pulmonaire en lien avec des pressions et des volumes courants élevés au cours de la ventilation (44). Finalement, en 1988, une étude sur des poumons de rats décrivait une baisse de l'œdème pulmonaire avec des volumes courants plus faibles mais un même niveau de pression, permettant ainsi de faire la différence entre le volotrauma et le barotrauma (45). Le volotrauma correspond à l'étirement de la paroi de l'alvéole pulmonaire à l'administration du volume courant. Si ce dernier est trop important, il peut induire une surdistension. Le principe de volotrauma est confirmé dans les années 1990 avec des études cliniques évaluant la ventilation avec un plus faible volume courant (4-7 mL.kg⁻¹ de PPT), s'étant avérées positives (46,47).

Le volotrauma peut également être induit par le phénomène d'hyperinflation intracycle. Celui-ci correspond à l'administration du volume courant dans des alvéoles déjà normalement aérées. L'alvéole devient alors hyperinflatée en fin d'inspiration. Ce phénomène est classiquement rencontré dans le cadre du SDRA, où la part de poumon non aéré est très importante et l'ensemble du volume courant est administré à une petite partie des alvéoles pulmonaires (« baby lung ») (48).

Biotrauma

Également dans les années 1990, Tremblay et al. décrivaient sur des modèles animaux de rats une augmentation locale des cytokines pro-inflammatoires dans le poumon au cours de la ventilation mécanique (49). Cette hypothèse a été confirmée par Ranieri et al. dans un essai clinique évaluant le niveau de cytokines pro-inflammatoires au niveau pulmonaire et systémique avec différentes stratégies de ventilation. Les concentrations de cytokines étaient moins importantes en cas de ventilation minimisant la distension pulmonaire et le dérecrutement (50). L'augmentation de ces marqueurs pro-inflammatoires correspond au biotrauma lié à la ventilation.

Atélectrauma

Enfin, en 2018, Katira et al. ont révélé un autre mécanisme de lésions pulmonaires induites par la ventilation, il s'agit de l'atélectrauma (51). Celui-ci correspond au phénomène d'ouverture-fermeture cyclique d'alvéoles pulmonaires. Chez des rats, l'expiration totale avec un niveau de PEP égal à 0 cmH₂O après une inspiration totale induisait une fermeture des alvéoles (ou dérecrutement) massive et répétée avec, comme conséquence, une baisse de la compliance pulmonaire et un œdème pulmonaire.

Ce mécanisme de dérecrutement peut également arriver fréquemment, notamment au cours des manipulations des circuits du ventilateur et l'arrêt de l'application d'une pression expirée positive en cas de déconnexion patient/ventilateur.

2.2.5 Mechanical power

Afin de mieux appréhender l'ensemble des contraintes appliquées à l'alvéole pulmonaire au cours de la ventilation mécanique et ses effets potentiellement délétères, le concept de *mechanical power* a été créé. Cette puissance mécanique correspond à la quantité d'énergie transférée depuis le ventilateur jusqu'à dans le système respiratoire, par unité de temps. Cette puissance mécanique est directement liée aux lésions de VILI et il serait donc pertinent de la calculer en pratique clinique (52,53).

Le calcul de la puissance mécanique prend en compte les paramètres ventilatoires ayant le plus de retentissement sur le poumon : fréquence respiratoire, débit inspiratoire et pression (54).

L'énergie délivrée au système respiratoire correspond à une puissance, classiquement exprimée en Joules/minute. Elle correspond à l'ensemble de l'énergie (ou travail = W) multipliée par la fréquence respiratoire (FR). L'énergie est calculée par l'intégrale des pressions des voies aériennes (Paw) tout au long du cycle respiratoire et donc du passage d'un volume pulmonaire égal à zéro (V_0) au volume courant (V_t). L'équation théorique est ainsi la suivante :

$$Mechanical\ power = FR \times W = FR \times \int_{V_0}^{V_t} Paw$$

Cependant, cette formule nécessite un monitoring constant de la pression afin d'en calculer l'intégrale, ce qui est impossible en pratique clinique. Il est donc nécessaire d'estimer la puissance mécanique au lit du malade. Cela est possible grâce à une équation approximée à partir de l'équation du mouvement respiratoire, décrite par Gattinoni et al. (55). Le volume, exprimé en litres, et les pressions, en cmH₂O, permettent un calcul de la puissance mécanique en Joules par minute. Cette formule approximée n'est applicable qu'en ventilation en volume contrôlée, et impossible en ventilation en pression contrôlée, en effet l'augmentation de la pression dans le système ventilatoire n'y est pas linéaire (56).

$$MPower = 0,098 \times FR \times \left\{ V_t^2 \times \left[\frac{1}{2} \times Elast + FR \times \frac{(1 + I : E)}{60 \times I : E} \times Rés \right] + V_t \times PEP_{tot} \right\}$$

Cette puissance mécanique possède trois composantes différentes : la puissance mécanique élastique statique, la puissance mécanique élastique dynamique et la puissance mécanique résistive qui sont estimées par les formules suivantes :

$$MP_{EL,static} = 0.098 \times V_T \times PEP_{tot} \times FR$$

$$MP_{EL,dynamic} = 0.098 \times V_T^2 \times Elast \times 0.5 \times FR$$

$$MP_{RS} = 0,098 \times V_t \times FR^2 \times \frac{(1 + I : E)}{60 \times I : E} \times Rés$$

Dans le cadre de la ventilation en pression contrôlée, Becher et al. définissent une autre formule approximée de la puissance mécanique. Celle-ci ne permet cependant pas d'isoler chaque composante de la puissance mécanique (57).

$$MPower = 0,098 \times V_T \times FR \times (PEP_{tot} + P_{inspi})$$

2.2.6 Ventilation protectrice dans le SDRA

Comme décrit préalablement, les recommandations actuelles concernant la prise en charge ventilatoire d'un patient en SDRA reposent sur les Recommandations Formalisées d'Experts (RFE) réalisées par la Société de Réanimation de Langue Française en 2019 (20) suivant les recommandations internationales (21). Celles-ci s'orientent autour d'un axe principal : la limitation des lésions induites par la ventilation mécanique.

Tout d'abord, il est recommandé d'utiliser un faible volume courant, environ 6 mL.kg⁻¹ de PPT, afin de diminuer le volotrauma et la mortalité. En effet, en 2000, l'étude ARMA gérée par le réseau ARDS Network aux Etats-Unis a réalisé un essai contrôlé, randomisé et multicentrique (58). Celui-ci comparait une stratégie de ventilation à faible volume courant (V_t 6 mL.kg⁻¹ de PPT), limitant la pression plateau à 30 cmH₂O, à une stratégie non protectrice, avec un volume courant à 12 mL.kg⁻¹ de PPT. Dans le groupe ventilation à faible volume courant, une réduction de 25% du risque relatif de mortalité a été observée. La gestion de la capnie était réalisée uniquement en augmentant la fréquence respiratoire, jusqu'à 35 cycles/minute, les objectifs de capnie étaient également moins stricts, introduisant le principe d'« hypercapnie permissive ». La diminution de la mortalité en lien avec la baisse du volume courant est plus importante que la gestion parfaite du niveau de capnie. Néanmoins, celle-ci peut s'avérer délétère si elle est trop importante (≥ 50 mmHg) (59).

Chez les patients avec un volume courant réglé à 6 mL.kg⁻¹ de PPT, il est recommandé de monitorer la pression plateau, avec comme objectif de ne pas dépasser 30 cmH₂O, dans l'optique de limiter le barotrauma. En effet, une pression plateau élevée supérieure à 29 cmH₂O est un facteur de risque indépendant de mortalité chez les patients en SDRA (60–62).

Enfin, le dernier point est la gestion du recrutement alvéolaire au cours du SDRA, afin de limiter l'atélectrauma. Le réglage de la PEP a plusieurs fonctions : une augmentation

permet d'augmenter le recrutement alvéolaire afin de diminuer le shunt intrapulmonaire et les phénomènes d'ouverture-fermeture des alvéoles pulmonaires (63). A contrario, une diminution permet de limiter le volume insufflé et donc de contrôler la pression plateau et la surdistension. Elle peut également avoir un impact sur l'hémodynamique, dû à un niveau de pression intrathoracique élevée, augmentant ainsi la post-charge du ventricule droit et donc diminuant la pré-charge du ventricule gauche (64,65). Aucune étude évaluant des niveaux de PEP élevés (> 12 cmH₂O) versus modérés à faibles n'a démontré de diminution de la mortalité, hormis une méta-analyse mettant en évidence qu'une PEP élevée était associée à une réduction significative de la mortalité hospitalière chez les patients atteints de SDRA modéré à sévère (66). Les experts recommandent finalement d'utiliser un niveau de PEP minimum de 5 cmH₂O, afin de limiter le dérecrutement. Le réglage de la PEP doit être individualisé, en s'aidant tout d'abord des données cliniques. Il est préconisé de tester des niveaux de PEP élevés et leurs effets sur l'amélioration de l'oxygénation, ainsi que sur une potentielle dégradation hémodynamique. En effet, l'augmentation du recrutement alvéolaire pourrait réduire la durée de ventilation mécanique, améliorer les paramètres ventilatoires et d'oxygénation (67).

Une nouvelle piste serait également de s'appuyer sur des données morphologiques, en essayant des niveaux de PEP différents et leurs effets sur la recrutabilité avec des images scanographiques.

2.3 ECMO veino-veineuse

2.3.1 Principes

L'ExtraCorporeal Membrane Oxygenation veino-veineuse (ou ECMO veino-veineuse) est une circulation extracorporelle oxygénant le sang veineux et donc suppléant la fonction d'hématose des poumons. Le fonctionnement est le suivant :

- une canule veineuse de drainage est mise en place dans la veine cave inférieure, permettant l'entrée de sang veineux dans le circuit de circulation extra-corporelle,
- une pompe permet le passage du sang pauvre en oxygène à travers une membrane d'échanges gazeux, reliée au contrôleur de débit de gaz et d'oxygénation,

- une canule veineuse de réinjection est mise en place le plus souvent dans la veine cave supérieure, permettant la sortie du sang oxygéné dans la circulation corporelle.

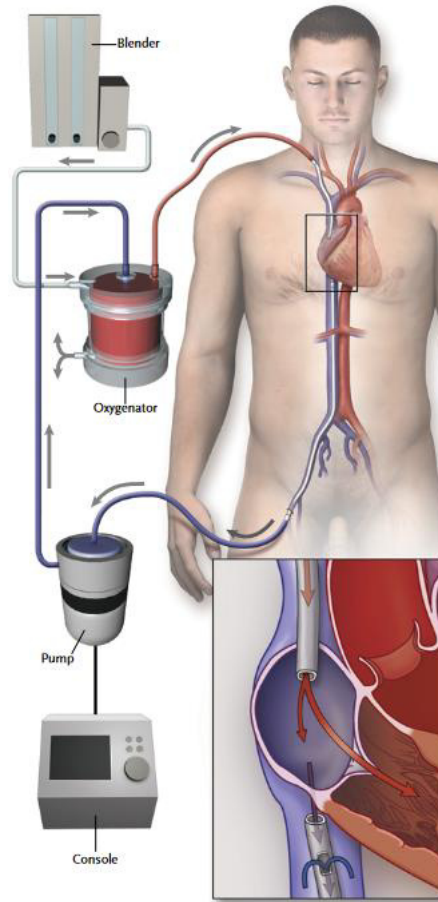


Figure 7. Oxygénation extra-corporelle veino-veineuse (68).

2.3.2 ECMO V-V dans le SDRA

L'ECMO V-V est utilisée dans de nombreux centres depuis les années 2010 (69), dans les suites de résultats encourageants de l'essai CESAR, évaluant l'ECMO dans la prise en charge des insuffisances respiratoires sévères (70).

L'essai EOLIA en 2018 a évalué l'efficacité de l'ECMO dans le SDRA spécifiquement. Il s'agissait d'un essai clinique randomisé et international, évaluant une stratégie de mise en place de l'ECMO immédiate versus un traitement conventionnel chez les patients en SDRA les

plus sévères. Ces patients étaient définis ayant un SDRA très sévère s'ils avaient au moins l'un des trois critères suivants : rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50$ mmHg pendant plus de 3 heures, rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ mmHg pendant plus de 6 heures ou un $\text{pH} < 7,25$ avec une $\text{PaCO}_2 < 60$ mmHg pendant plus de 6 heures. Le risque relatif de décès était de 0,76, en faveur du groupe ECMO dans l'analyse en intention de traiter (avec un intervalle de confiance à 95% de 0,55 à 1,04 ; $P = 0,09$). Il s'est avéré, finalement, non significatif. Cependant, les patients dans le groupe contrôle pouvaient également bénéficier de l'ECMO en cas d'hypoxémie réfractaire et en l'absence d'autre défaillance d'organe, dans le cadre d'une stratégie de sauvetage. Finalement 28% de patients dans le groupe contrôle ont bénéficié d'une ECMO de sauvetage. Ainsi, le risque d'échec thérapeutique (défini par un décès dans le groupe ECMO, un décès ou un cross-over pour ECMO dans le groupe contrôle) était significativement plus élevé dans le groupe contrôle (71).

Ces résultats très encourageants soutiennent l'utilisation de l'ECMO veino-veineuse chez les patients en SDRA sévère avec un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ mmHg ou lorsque la ventilation mécanique devient délétère, avec une augmentation excessive des pressions plateau notamment, et ce malgré l'optimisation de la prise en charge du SDRA (20).

2.3.3 Gestion de la ventilation au cours de l'ECMO V-V

Au cours de la prise en charge par ECMO V-V, en cas d'apnée complète, l'hématose pourrait théoriquement être prise en charge en totalité par la circulation extracorporelle. Dans ce contexte, la priorité dans la gestion de la ventilation au cours de l'ECMO V-V est la limitation des lésions induites par la ventilation (VILI).

La stratégie ventilatoire n'est actuellement pas clairement définie (72,73). Les recommandations actuelles de l'Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) ne suggèrent pas d'utilisation d'un mode de ventilation en particulier, en revanche, la pression plateau devrait rester ≤ 25 cmH₂O, avec une PEP > 10 cmH₂O (73). Celles-ci reprennent les paramètres ventilatoires utilisés dans les essais CESAR et EOLIA.

L'étude observationnelle LIFEGARDS, portant sur 350 patients ayant bénéficié d'une ECMO dans 23 services de réanimation de différents pays, retrouvait une stratégie ventilatoire avec un volume courant faible ($3,7 \pm 2,0$ mL.kg⁻¹ de PPT), une pression plateau à 24 ± 7 cmH₂O,

une pression motrice à 14 ± 4 cmH₂O et une fréquence respiratoire à 14 ± 6 /min. Cette stratégie ventilatoire à faible volume courant était considérée comme « ultraprotectrice » (74).

Des stratégies de ventilation « quasi-apnéique » avec un volume courant < 4 mL.kg⁻¹ de PPT, le plus souvent autour de 1 à 2 mL.kg⁻¹ de PPT et une fréquence respiratoire < 10 /min seraient également intéressantes. Elles visent à réduire le volotrauma et le barotrauma en diminuant la pression plateau. Celles-ci ont été testées sur des modèles animaux et pourraient en effet réduire la puissance mécanique et en conséquence, le biotrauma (75,76). Leurs bénéfices cliniques sont, cependant, incertains (77). En effet les faibles volumes courants et les faibles débits diminuent l'efficacité des systèmes d'humidification habituels, pouvant induire des atelectasies, donc du dérecrutement et une diminution de taille du « baby lung » (78,79).

3. Hypothèse

La stratégie ventilatoire au cours de l'ECMO V-V n'est pas précisément définie, et repose actuellement sur des protocoles proposés dans les essais randomisés et par les sociétés savantes, aux niveaux de preuves faibles. Dans le service de réanimation médicale de l'hôpital de la Croix-Rousse, la stratégie ventilatoire reposait sur une ventilation « quasi-apnéique », en VAC, avec un V_t réglé à 1 mL.kg^{-1} de PPT, une PEP réglée pour maintenir une pression plateau entre 20 et 25 cmH_2O et une fréquence respiratoire à 5/min. L'objectif principal était la réduction du volotrauma par le contrôle strict du volume courant. La ventilation à très petit volume nécessitait, en revanche, le remplacement de l'ensemble des circuits du respirateur pour des circuits pédiatriques avec un humidificateur adapté, comme vu précédemment (78).

Un changement de stratégie ventilatoire a été opéré au milieu de la pandémie de COVID 19, en juin 2021. Il s'agit dorénavant d'une stratégie de ventilation avec un mode ventilatoire en pression : le mode BIPAP. Elle utilise une PEP haute et une faible pression motrice, permettant une pression plateau stable. Cette nouvelle stratégie vise à limiter le dérecrutement, diminuer le barotraumatisme, surtout cyclique, et à ajuster le volume courant au « baby lung », permettant ainsi de limiter la surdistension en fin d'inspiration (hyperinflation intra cycle). Par ailleurs, cette stratégie ventilatoire ne nécessite pas de changement d'humidificateur ou de circuits du respirateur.

Le choix des niveaux de pression a été effectué de manière empirique en suivant les recommandations de l'ELSO (pression plateau $\leq 25 \text{ cmH}_2\text{O}$ et PEP $> 10 \text{ cmH}_2\text{O}$) (73). La pression expiratoire (correspondant à la PEP) est réglée à 14 cmH_2O . La pression inspiratoire (correspondant, chez le patient totalement passif, également à la pression plateau) est réglée à 22 cmH_2O . L'ensemble induit une pression motrice de 8 cmH_2O à chaque cycle ventilatoire. Cette pression motrice est ainsi volontairement plus faible que dans les stratégies actuellement réalisées ($14 \pm 4 \text{ cmH}_2\text{O}$) (74).

Nous avons ensuite imaginé l'étude ECMOVENT afin d'évaluer rétrospectivement cette stratégie ventilatoire. L'objectif principal est de comparer la ventilation en BIPAP avec une PEP à 14 cmH_2O et une pression motrice à 8 cmH_2O et la stratégie de ventilation « quasi-apnéique » en ventilation assistée contrôlée avec un V_t réglé à 1 mL.kg^{-1} de PPT sur le délai avant un sevrage de l'ECMO chez les patients en SDRA sévère.

L'objectif secondaire est de comparer les deux modes ventilatoires sur les caractéristiques du système respiratoire : volume courant, pressions, compliance, puissance mécanique et également, pour un certain nombre de patients, sur des données scanographiques.

4. Article

4.1 Annals of Intensive Care manuscript draft

Annals of Intensive Care

Physiological and clinical effects of two ultraprotective ventilation strategies in patients with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: the ECMOVENT propensity-matched study
--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Physiological and clinical effects of two ultraprotective ventilation strategies in patients with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: the ECMOVENT propensity-matched study
Article Type:	Research
Funding Information:	
Abstract:	Purpose The optimal ventilation strategy in acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (VV-ECMO) remains unknown. We aimed to evaluate the effects of two ultra-protective ventilatory strategies applied to patients with ARDS and VV-ECMO. Methods Our study was an observational, retrospective, single-center study with a before-and-after design. All consecutive patients admitted and treated with VV-ECMO for severe ARDS between 2016 and 2023 were included. Before 2021, patients received a quasi-apneic ventilation strategy in assist-controlled volume mode with a tidal volume (VT) of 1 ml.kg⁻¹ predicted body weight (PBW). From 2021 onwards, the ventilatory strategy consisted in pressure-controlled mode with a PEEP of 14 cmH₂O and driving pressure (ΔP) of 8 cmH₂O. The study primary outcome was time to successful ECMO weaning at day-90 after VV-ECMO cannulation, evaluated using a Fine and Gray competitive risk adjusted regression model Results 134 patients were enrolled, with 82 receiving the VT1 strategy, and 52 the ΔP8 strategy. The day-90 survival rate was 32% with the VT1 strategy, and 42% with the ΔP8 strategy ($P=0.27$). Time to successful VV-ECMO weaning was 8 [5–13] days in day-90 survivors, with no significant difference between groups. The subdistribution hazard ratio associated with the ΔP8 strategy was 1.11 (95% confidence interval: 0.64–1.92), as compared to the VT1 strategy ($P=0.71$). Over the first 7 days of ECMO, the ΔP8 strategy was associated with significantly higher driving pressure, lower PaCO₂, and higher static elastic mechanical power compared with the VT1 strategy. Conclusions In the specific context of our center, a ventilatory strategy targeting a PEEP of 14 cmH₂O and a ΔP of 8 cmH₂O did not lead to a shorter ECMO run in patients with severe ARDS, compared to a strategy in volumetric mode with a VT of 1 ml.kg⁻¹ PBW.
Corresponding Author:	Laurent Bitker, M.D. Hospices Civils de Lyon FRANCE
Corresponding Author E-Mail:	laurent.bitker@chu-lyon.fr
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Hospices Civils de Lyon
Corresponding Author's Secondary Institution:	

First Author:	Yorick Rodriguez
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Yorick Rodriguez
	Alexandre Thomachot
	Guillaume Deniel
	Mehdi Mezidi
	Louis Chauvelot
	Hodane Yonis
	Jean-Christophe Richard
	Laurent Bitker, MD, PhD
Order of Authors Secondary Information:	
Suggested Reviewers:	Mathieu Schmidt matthieu.schmidt@aphp.fr
	Christophe Guervilly christophe.guervilly@ap-hm.fr
Additional Information:	
Question	Response
Is this study a clinical trial?<hr><i>A clinical trial is defined by the World Health Organisation as 'any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects on health outcomes'.</i>	No

4.2 Title page

Title: Physiological and clinical effects of two ultraprotective ventilation strategies in patients with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: the ECMOVENT propensity-matched study

Short title: Ultraprotective ventilation with VV-ECMO

Authors: Yorick Rodriguez^{a,b,*}, Alexandre Thomachot^{a,*}, Guillaume Deniel^{a,b,c}, Mehdi Mezidi^a, Louis Chauvelot^a, Hodane Yonis^a, Jean-Christophe Richard^{a,b,c}, Laurent Bitker^{a,b,c}

*: these authors contributed equally and were cited in alphabetical order.

Affiliations: ^a Service de Médecine Intensive – Réanimation, Hôpital de la Croix Rousse, Hospices Civils de Lyon, France; ^b Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France ; ^c Univ Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, INSA-Lyon, CNRS, INSERM, CREATIS UMR 5220, U1294, Villeurbanne, France.

Corresponding author: Dr Laurent Bitker

Service de Médecine Intensive – Réanimation

Hôpital de la Croix Rousse

103, Grande Rue de la Croix Rousse, 69004 Lyon, France

Email: laurent.bitker@chu-lyon.fr

Phone: +33 4 26 10 94 93

Keywords: extracorporeal membrane oxygenation; ultraprotective ventilation; mechanical ventilation; mechanical power; ventilator-induced lung injuries

Funding: none

4.3 Abstract

Purpose: The optimal ventilation strategy in acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (VV-ECMO) remains unknown. We aimed to evaluate the effects of two ultra-protective ventilatory strategies applied to patients with ARDS and VV-ECMO.

Methods: Our study was an observational, retrospective, single-center study with a before-and-after design. All consecutive patients admitted and treated with VV-ECMO for severe ARDS between 2016 and 2023 were included. Before 2021, patients received a quasi-apneic ventilation strategy in assist-controlled volume mode with a tidal volume (V_T) of 1 ml.kg⁻¹ predicted body weight (PBW). From 2021 onwards, the ventilatory strategy consisted in pressure-controlled mode with a PEEP of 14 cmH₂O and driving pressure (ΔP) of 8 cmH₂O. The study primary outcome was time to successful ECMO weaning at day-90 after VV-ECMO canulation, evaluated using a Fine and Gray competitive risk adjusted regression model

Results: 134 patients were enrolled, with 82 receiving the VT1 strategy, and 52 the $\Delta P8$ strategy. The day-90 survival rate was 32% with the VT1 strategy, and 42% with the $\Delta P8$ strategy ($P=0.27$). Time to successful VV-ECMO weaning was 8 [5–13] days in day-90 survivors, with no significant difference between groups. The subdistribution hazard ratio associated with the $\Delta P8$ strategy was 1.11 (95% confidence interval: 0.64–1.92), as compared to the VT1 strategy ($P=0.71$). Over the first 7 days of ECMO, the $\Delta P8$ strategy was associated with significantly higher driving pressure, lower PaCO₂, and higher static elastic mechanical power compared with the VT1 strategy.

Conclusions: In the specific context of our center, a ventilatory strategy targeting a PEEP of 14 cmH₂O and a ΔP of 8 cmH₂O did not lead to a shorter ECMO run in patients with severe ARDS, compared to a strategy in volumetric mode with a V_T of 1 ml.kg⁻¹ PBW.

4.4 Abbreviations

ACV: assist-controlled volume

APRV: airway pressure release ventilation

ARDS: acute respiratory distress syndrome

BIPAP: biphasic intermittent positive airway pressure

ΔP_8 : ultraprotective strategy in pressure mode with a driving pressure of 8 cmH₂O

PBW: predicted body weight

PEEP: positive end-expiratory pressure

SAPS-2: simplified acute physiology score-2

SOFA: sepsis-related organ failure assessment

VILI: ventilator-induced lung injuries

V_T: tidal volume

VT1: quasi-apneic ventilatory strategy with a tidal volume of 1 ml.kg⁻¹ predicted body weight

VV-ECMO: veno-venous extracorporeal membrane oxygenation

4.5 Introduction

Although invasive mechanical ventilation is the cornerstone therapy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS), inadequate settings may lead to *ventilator-induced lung injuries* (VILI), consisting of *barotrauma*, *volutrauma* and possibly *biotrauma* (38,39), which may further adversely impact patient outcome (5). Especially, the most severe ARDS patients are exposed to a significantly higher risk of VILI due to the extent of lung parenchymal abnormalities and the subsequent decrease in aerated lung volume (80). In these patients, veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (VV-ECMO) has the double advantage of maintaining oxygenation and decarboxylation while theoretically allowing the application of so-called ultra-protective ventilatory strategies aiming at preventing VILI (81).

To date, the optimal ventilation strategy in ARDS patients with VV-ECMO remains a subject of debate. In the EOLIA randomized controlled trial, patients randomized to the ECMO arm received a ventilation strategy which targeted high positive end-expiratory pressure (PEEP, approx. 10 cmH₂O), a driving pressure of 14 cmH₂O and a respiratory rate between 10 and 30 min⁻¹, which did not translate into a significant survival benefit, compared to conventional protective ventilation without VV-ECMO (81). The international observational study LIFEGARDS reported ventilatory settings similar to the EOLIA protocol, with a resulting V_T of 3.7 mL.kg⁻¹ PBW (74). The extracorporeal life support organization (ELSO) recommends to maintain a plateau pressure < 25 cmH₂O with a positive end-expiratory pressure (PEEP) > 10 cmH₂O (73). On the other hand, animal models and human studies have observed that ultra-protective ventilatory strategies aiming to reduce V_T and respiratory rates to a quasi-apneic state (1-2 mL.kg⁻¹ PBW, FR < 10 min⁻¹) decreased mechanical power and possibly *biotrauma*, but with uncertain clinical benefits, since they may increase the risk of alveolar collapse due to low V_T (75,76,82).

Our hypothesis was that a pressure-controlled ventilatory mode with high PEEP and low driving pressure may accelerate ECMO weaning, by preventing alveolar collapse and limiting barotrauma, compared to a quasi-apneic ventilation strategy in assist-control volume ventilation mode. The study's primary objective was to compare these two ventilatory strategies on the time to successful ECMO weaning in patients with severe ARDS.

4.6 Methods

Study design

Our study was an observational, retrospective, single-center cohort study with a before-and-after design, conducted in the medical intensive care unit of the Croix-Rousse academic hospital in Lyon, France. The study's protocol was reviewed by the Hospices Civils de Lyon human ethics committee (reference number 24-5440) and was compliant with French data protection regulations. Given the non-interventional nature of the study, the committee required that all included patients be informed of the utilization of their data, without requiring their signed consent. The present report follows the STROBE recommendations for the report of observational studies (83).

Study population

All consecutive patients admitted to the medical intensive care unit (ICU) of the Croix-Rousse hospital between December 1st, 2016 and January 31st, 2024 and treated with VV-ECMO for severe ARDS (Berlin definition) were included (3). Exclusion criteria were: age < 16 years, patient under a legal protective measure, previous inclusion in the same study during a prior ICU stay, and lack of consent for data utilization by patients or their legal representative.

Study groups

Over the period of inclusion, our center implemented a change in practice on June 1st, 2021 that affected the preferred ventilatory mode and settings in patients receiving VV-ECMO. In short, before this date, patients received a quasi-apneic ventilation strategy in assist-controlled volume mode with a V_T of 1 ml.kg⁻¹ PBW ("before" period, the "VT1" strategy group). From June 2021 onwards, the ventilatory strategy was modified and consisted in using a controlled-pressure mode (either BIPAP or APRV) with a PEEP of 14 cmH₂O and a driving pressure (ΔP) of 8 cmH₂O ("after" period, the " ΔP 8" strategy group). These two periods (and related strategies) defined the study groups. We referred to VT1 or ΔP 8 strategy when discussing the protocolized ventilatory setting. Further details regarding ventilatory strategies are given below.

Study primary and secondary outcomes

The study primary outcome was time to successful VV-ECMO weaning at day-90 after VV-ECMO canulation (with no distinction between death and end of follow-up for censoring the data) and was compared between study groups. The study co-primary outcome was time to successful ECMO weaning after VV-ECMO canulation, accounting for the competitive risk of death during ECMO run. Hence, patients who died during the ECMO run were censored at time of death, and patients successfully weaned but who later died before day 90 were censored at time of weaning. Patients alive and still under VV-ECMO at day 90 were censored at day 90.

Secondary clinical outcomes included all-cause mortality at day 90, ECMO-free days, ventilator-free days, length of ICU and hospital stay. Successful ECMO and ventilatory weaning were defined as being alive without the occurrence of a second ECMO run or re-intubation within 7-days following technique liberation, respectively. Organ support-free days were defined as the period of time without support (between the date of successful weaning and day-90) censored at day-90. Patients still under organ-support at day-90 (ECMO or mechanical ventilation, respectively) received a score of 0 day. Patients who died before or at day-90 also received a score of 0 day.

Secondary physiological outcomes comprised longitudinal respiratory mechanics (set and total PEEP, plateau pressure, respiratory rate, tidal volume, respiratory system normalized elastance, dynamic and static elastic mechanical power), blood gas results, and ECMO settings, were collected on ECMO canulation day (i.e. day 1, before and after ECMO canulation), day 3 and day 7 after canulation.

Finally, in enrolled patients also enrolled in the CT4ARDS2 study (NCT06113276), we also considered the following tertiary outcomes' comparison between study groups: non-inflated lung mass at PEEP 5 cmH₂O, end-expiratory aerated lung volume at PEEP 5 cmH₂O, tidal hyperinflation, and lung recruitment between PEEP 5 and 15 cmH₂O.

Data collection methodology and study time points are further detailed in **Supplemental Methods**.

VV-ECMO eligibility, management and weaning

Patients eligible for VV-ECMO had ARDS as per the Berlin definition, and one of the following conditions: a ratio of arterial oxygen partial pressure (PaO_2) to the fraction of inspired oxygen (FiO_2) < 60 mmHg for 3 hours or more despite neuromuscular blockade (NMB), prone positioning and ventilatory optimization; or a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio < 80 mmHg during 8 hours or more despite NMB, prone positioning and ventilatory optimization; or a $\text{pH} < 7.15$ despite an increase in $\text{VT} > 8 \text{ ml.kg}^{-1}$ PBW with a respiratory rate of 35 min^{-1} and a plateau pressure $< 28 \text{ cmH}_2\text{O}$ after dead space minimization and NMB (20). For analytic purposes, the two “refractory hypoxemia” conditions were merged, in opposition to the refractory hypercapnia condition. ECMO non-eligibility criteria are reported in **Supplemental Methods**.

The ECMO blood flow and the fraction of delivered oxygen (FdO_2) were adjusted to maintain a PaO_2 between 55 and 80 mmHg or an arterial oxygen saturation (SaO_2) between 88% and 95%. Sweep gas flow was adjusted to maintain arterial pH between 7.25 and 7.45 and an arterial CO_2 partial pressure (PaCO_2) < 45 mmHg. ECMO protocolized weaning was performed daily, starting 48 hours after ECMO cannulation. Procedure’s details are given in **Supplemental Methods**.

Patient care was formalized based on international recommendations for ARDS management and the local ICU protocol (21). Details regarding sedation, proning, NMB use, steroids, nitric oxide administration and therapeutic hypothermia are given in **Supplemental Methods**.

Ventilatory strategies

Mechanical ventilation was performed with Evita XL (Dräger, Lubeck, Germany), Evita Infinity® V500 (Dräger, Lubeck, Germany), Puritan Bennett™ PB850 (Puritan Bennett, Overland Park, KA, USA), or Carescape R860 (GE Healthcare, Chicago, IL, USA) ventilators.

During the before period (VT1 strategy), the ICU protocol mandated that patients with VV-ECMO be ventilated with the following settings: ACV mode, V_T 1 ml.kg^{-1} PBW, PEEP set to maintain plateau pressure between 20 and 25 cmH_2O , respiratory rate of 5 min^{-1} , an

inspiratory to expiratory ratio (I:E) of 1:2. The FiO_2 was set equal to the FdO_2 . Given the low V_T and low inspiratory flows and to allow adequate humidification and heating of medical gas by the automatic MR850 humidifier (Fisher & Paykel, Auckland, New-Zealand), these settings required the use of pediatric circuit with a heated wire.

During the after period ($\Delta P8$ strategy), the ICU protocol mandated that patients with VV-ECMO be ventilated with the following settings: BIPAP or APRV mode, set PEEP at 14 cmH_2O , high pressure of 22 cmH_2O (i.e. a ΔP of 8 cmH_2O), respiratory rate of 10 min^{-1} , an inspiratory time of 2 sec (implying a I:E of 1:2 at respiratory rate of 10 min^{-1}). These settings did not require the use of pediatric circuits (as assessed by the presence of moist in the endotracheal tube, and the absence of temperature alarm on the device).

Quantitative computed tomography study

The CT4ARDS2 study enrolled patients with ARDS with ECMO for less than 3 days and with an indication to perform a lung computed tomography (CT) scan (84). The methodology of quantitative CT analysis is described in **Supplemental Methods**.

Statistical analysis

Sample size computation could not be performed given the absence of available data to estimate an effect size with the compared strategies. Hence, a convenient sample was analyzed, comprising all consecutive patients fulfilling inclusion criteria since the first VV-ECMO admission in our center.

Statistical analysis was performed using the R software (version 4.1.3) with packages *lme4*, *emmeans*, *lmerTest*, *pbkrtest*, *mice*, *MatchIt* and *survival* (85). A P value < 0.05 was chosen for statistical significance. Data was expressed as median [1st quartile to 3rd quartile] for quantitative variables and counts (percentages) for categorical variables, respectively. Comparison between study groups of variables measured once was performed using the Wilcoxon-Mann-Whitney test for continuous variables, and the Fisher test for categorical variables.

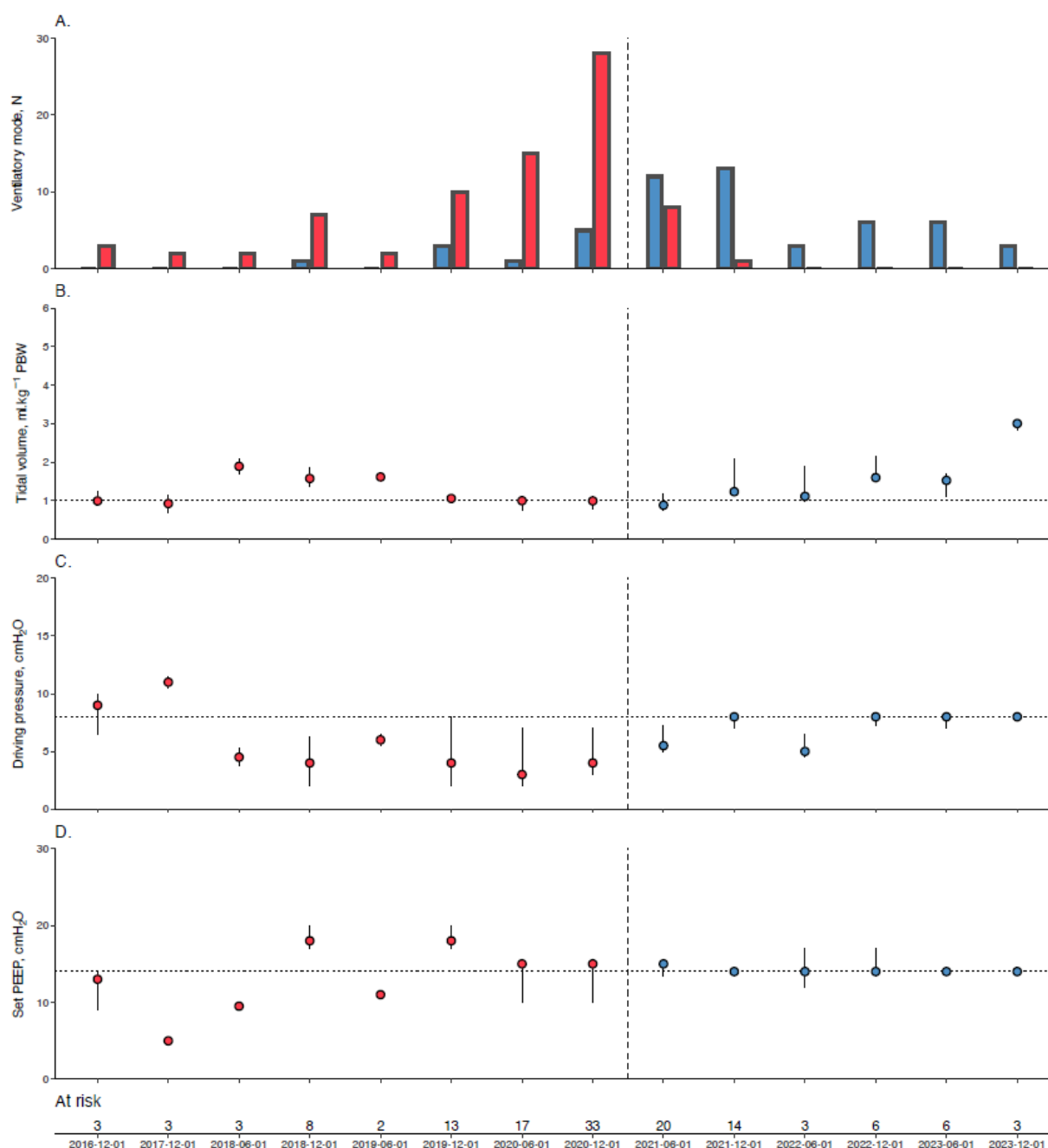
The study primary outcome was evaluated using a univariate Cox model, and subsequently using univariate and multivariate Fine and Gray models accounting for the competing risk of death. Propensity score matching was also performed to compare clinical outcomes in a subset of patients sharing similar baseline characteristics. Comparison between groups of longitudinally collected data (measured on day 1, 3 and 7) was performed using mixed effects linear regression models, with the interaction of the study group and time as fixed effect (Group $\times$ Time). The full details of statistical methods are given in **Supplemental Methods, Supplemental Figure 1 and Supplemental Figure 2**.

4.7 Results

Population characteristics

Between December 1st, 2016 and January 31st, 2024, 144 patients were screened and 134 were enrolled in the study, with 82 enrolled during the before period (VT1 strategy), and 52 in the after period (Δ P8 strategy) (**Supplemental Figure 3**). No patients were lost to follow-up. **Figure 1** shows the ventilatory modes and settings and respiratory mechanics used during both study periods. The main ARDS risk factor was viral pneumonia in 64% of cases (mainly COVID-19), and the principal indication for VV-ECMO was refractory hypoxemia (PaO₂/FiO₂ ratio before ECMO of 64 [55–74] mmHg, **Table 1**). Characteristics of the 76 patients matched with propensity scoring are shown in **Supplemental Table 1** (comparison with discarded cases presented in **Supplemental Table 2**).

Figure 1. Ventilatory settings and respiratory mechanics over the study period



The figure shows the number of patients receiving each ventilatory mode (A), and the median (with interquartile range) of the measured tidal volume (B), measured driving pressure (C) and set PEEP (D), on day 1 after ECMO cannulation the study (from December 2016 to January 2024, divided into semesters). Red bars and dots representing patients ventilated receiving ACV ventilatory mode in panel A and the VT1 strategy in panels B to D; blue bars correspond to pressure-controlled modes in panel A, and ΔP_8 strategy in panels B to D. The vertical dotted line represents the change in ventilatory strategy in June 2021. Below the panels are the number of patients at each time point.

ACV: assist-control volume; $\Delta P8$: ultraprotective strategy in pressure mode with a driving pressure of 8 cmH₂O; PBW: predicted body weight; PEEP: positive end-expiratory pressure; VT1: quasi-apneic ventilatory strategy with a tidal volume of 1 ml.kg⁻¹ predicted body weight

Table 1. Population characteristics at baseline

Variables	All patients N=134	VT1 N=82	$\Delta P8$ N=52	P value
Age, years	52 [41–61]	55 [47–62]	45 [35–60]	<0.01
Sex, male, N (%)	82 (61%)	49 (60%)	33 (63%)	0.72
Body weight at ICU admission, kg	88 [74–103]	88 [74–99]	88 [74–105]	0.73
Body weight at time of inclusion, kg	86 [70–102]	88 [68–102]	85 [72–104]	0.88
Fluid balance at time of inclusion, kg	0 [-3–0]	0 [-1–0]	0 [-6–0]	0.04
Body mass index, kg.m ⁻²	30 [25–35]	30 [25–34]	31 [26–36]	0.60
<i>Comorbidities</i>				
Chronic respiratory failure, N (%)	13 (10%)	13 (16%)	0 (0%)	<0.01
Diabetes, N (%)	33 (25%)	17 (21%)	16 (31%)	0.22
Chronic heart failure, N (%)	3 (2%)	3 (4%)	0 (0%)	0.28
Chronic kidney disease, N (%)	2 (1%)	1 (1%)	1 (2%)	>0.9
Cancer, N (%)	2 (1%)	2 (2%)	0 (0%)	0.52
Hematologic malignancy, N (%)	8 (6%)	5 (6%)	3 (6%)	>0.9
Medical admission category, N (%)	122 (91%)	70 (85%)	52 (100%)	<0.01
SAPS-2 score at ICU admission	52 [36–61]	56 [38–62]	46 [34–56]	0.01
Total SOFA score at time of inclusion	9 [7–12]	8 [8–12]	9 [5–12]	0.85
<i>ARDS risk factors</i>				
Viral pneumonia, N (%)	86 (64%)	58 (71%)	28 (54%)	0.07
Bacterial pneumonia, N (%)	37 (28%)	18 (22%)	19 (37%)	
Aspiration pneumonia, N (%)	3 (2%)	1 (1%)	2 (4%)	
Other, N (%)	5 (4%)	4 (5%)	1 (2%)	
None identified, N (%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (2%)	
COVID-19 viral pneumonia, N (%)	81 (60%)	53 (65%)	28 (54%)	0.28
<i>VV-ECMO principal indication</i>				
Refractory hypercapnia, N (%)	19 (14%)	17 (21%)	2 (4%)	0.01
Refractory hypoxemia, N (%)	114 (85%)	64 (78%)	50 (96%)	
Delay between ICU admission and intubation, days	1 [0–3]	1 [0–3]	1 [0–2]	0.85
Delay between intubation and VV-ECMO, days	3 [1–7]	4 [1–7]	3 [1–7]	0.23
Delay between ICU admission and VV-ECMO, days	6 [3–10]	6 [4–10]	4 [2–9]	0.28
<i>ARDS adjunctive therapies at time of inclusion, before VV-ECMO</i>				
Neuromuscular blockade, N (%)	133 (99%)	81 (99%)	52 (100%)	>0.9
Inhaled nitric oxide, N (%)	84 (63%)	50 (61%)	34 (65%)	0.85
Prone positioning, N (%)	133 (99%)	81 (99%)	52 (100%)	>0.9
Renal replacement therapy, N (%)	21 (16%)	11 (13%)	10 (19%)	0.47
Norepinephrine administration, N (%)	67 (50%)	40 (49%)	27 (52%)	0.58
Norepinephrine dose (tartrate), $\mu\text{g}.\text{min}^{-1}.\text{kg}^{-1}$	0.02 [0–0.48]	0.02 [0–0.47]	0.01 [0–0.44]	0.54

Arterial lactate concentration, mmol.L ⁻¹	1.9 [1.5–3]	1.9 [1.4–3]	2 [1.6–2.8]	0.45
--	-------------	-------------	-------------	------

Data is median [interquartile range] or count (percentage).

ARDS: acute respiratory distress syndrome; ΔP8: ultraprotective strategy in pressure mode with a driving pressure of 8 cmH₂O; ICU: intensive care unit; SAPS-2: simplified acute physiology score 2; SOFA: sepsis-related organ failure assessment; VT1: quasi-apneic ventilatory strategy with a tidal volume of 1 ml.kg⁻¹ predicted body weight; VV-ECMO: veno-venous extracorporeal membrane oxygenation

Impact of ventilatory strategies on time to successful ECMO weaning

Table 2 reports the clinical outcomes evaluated in the whole cohort. In all patients, the day-90 survival rate was 32% with the VT1 strategy, and 42% with the ΔP8 strategy ($P=0.27$). Overall, successful VV-ECMO weaning occurred in 63 patients (47%), with a time to event of 8 [5–13] days in 90-day survivors and no difference between study groups (**Supplemental Figure 4**). The hazard ratio of time to successful ECMO weaning with the ΔP8 strategy was 1.04 (95% confidence interval: [0.63–1.72], $P=0.87$, univariate Cox analysis), compared to the VT1 strategy.

Table 2. Whole population outcomes at day-90

Variables	All patients N=134	VT1 N=82	ΔP8 N=52	P value
Alive at day-90, N (%)	48 (36%)	26 (32%)	22 (42%)	0.27
ECMO-free days at day-90, days	0 [0–77]	0 [0–76]	0 [0–79]	0.49
ECMO and vital status at day-90				0.28
Alive with ECMO, N (%)	2 (1%)	0 (0%)	2 (4%)	
Alive and ECMO-free, N (%)	46 (34%)	26 (32%)	20 (38%)	
Death while under ECMO, N (%)	69 (51%)	45 (55%)	24 (46%)	
Death after ECMO successful weaning, N (%)	17 (13%)	11 (13%)	6 (12%)	
Time to successful ECMO weaning in day-90 survivors, days	8 [5–13]	7 [4–12]	9 [6–18]	0.32
Alive and mechanical ventilation-free at day-90, N (%)	38 (28%)	19 (23%)	19 (37%)	0.49
Ventilator-free days at day-90, days	0 [0–40]	0 [0–0]	0 [0–67]	0.03
ICU length of stay in day-90 survivors, days	31 [21–58]	31 [21–53]	26 [20–64]	0.92
Hospital length of stay in day-90 survivors, days	61 [44–97]	71 [45–112]	52 [44–96]	0.44

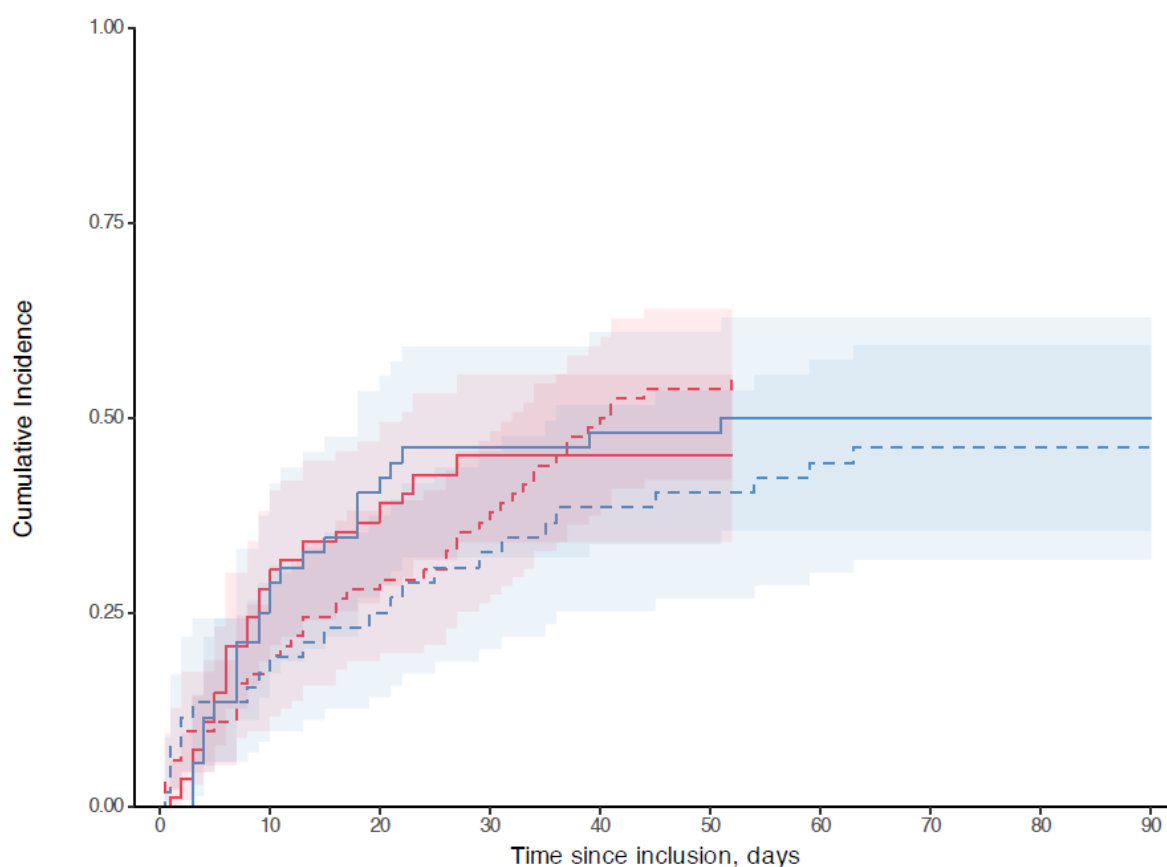
Data is median [interquartile range] or count (percentage).

ΔP8: ultraprotective strategy in pressure mode with a driving pressure of 8 cmH₂O; ICU: intensive care unit; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; VT1: quasi-apneic ventilatory strategy with a tidal volume of 1 ml.kg⁻¹ predicted body weight

Figure 2 shows the cumulative incidence of successful VV-ECMO weaning in each group ($P=0.70$), accounting for the competitive risk of death (univariate Fine and Gray model). The results of the multivariate Fine and Gray model of time to successful ECMO weaning are shown in **Table 3**, with no significant effect of the study group on time to successful VV-ECMO weaning after adjustment.

Results were similar in the propensity-matched population (**Supplemental Table 3** and **Supplemental Figure 5**).

Figure 2. Time to successful ECMO weaning at day 90



VT1

At Risk	82	44	29	15	5	1	0	0	0	0
Events	0	40	56	68	77	81	82	82	82	82

ΔP8

At Risk	52	30	18	11	7	6	3	2	2	2
Events	0	25	35	41	45	46	49	50	50	50

The figure shows the time to successful VV-ECMO weaning in the whole cohort (broad lines), in patients of the before period (VT1 strategy, in red), and the after period (Δ P8 strategy, in blue). The represented cumulative incidence accounts for the competitive risk of death in the cohort (dashed lines). Patients alive and with VV-ECMO at day 90 were censored at this time. The red and blue shades depict the 95% interval of the cumulative incidences at a given time. The number of patients at-risk and with events are given below the figure. The red lines stop after day 50 because all patients in this group had met one or the other competitive outcomes (ECMO weaning or death).

Δ P8: ultraprotective strategy in pressure mode with a driving pressure of 8 cmH₂O; VV-ECMO: veno-venous extracorporeal membrane oxygenation; VT1: quasi-apneic ventilatory strategy with a tidal volume of 1 ml.kg⁻¹ predicted body weight

Table 3. Univariate and multivariate analyses of variables associated with ECMO successful weaning

Variables	Univariate		Multivariate	
	sHR [95% confidence interval)	P value	sHR [95% confidence interval)	P value
Age, per 1 year increase	0.99 [0.97–1.01]	0.21	§§	
Male sex, female is the reference	0.46 [0.28–0.76]	<0.01	0.52 [0.31–0.87]	<0.01
Body mass index, per 1 kg.m ⁻² increase	0.98 [0.95–1.01]	0.13	§§	
ARDS risk factor is viral pneumonitis (reference is any other risk factor)	0.47 [0.28–0.77]	<0.01	0.34 [0.18–0.63]	<0.01
SAPS-2 score at ICU admission*, per 1 point increase	1.00 [0.98–1.01]	0.73	§§	
Non respiratory SOFA score prior to ECMO**, per 1 point increase	0.99 [0.93–1.05]	0.63	0.92 [0.86–0.99]	0.02
ECMO indication was refractory hypoxemia (reference is hypercapnia)	0.73 [0.37–1.43]	0.35	§§	
PaO ₂ /FiO ₂ ratio prior to ECMO, per 1 mmHg increase	1.00 [0.99–1.01]	0.53	§§	
Plateau pressure prior to ECMO, per 1 cmH ₂ O increase	1.02 [0.98–1.07]	0.33		
Normalized respiratory system elastance prior to ECMO, per 1 cmH ₂ O.ml ⁻¹ .kg ⁻¹ PBW	1.04 [0.84–1.29]	0.71	§§	
Fluid balance on ECMO day, per 1 L increase	1.05 [1.00–1.11]	0.04	1.06 [1.02–1.1]	0.02
Delay between intubation and ECMO, per 1 day increase	1.00 [0.99–1.01]	0.97	§§	
After period (ΔP8 strategy, reference is the before period [VT1 strategy])	1.10 [0.67–1.82]	0.70	1.11 [0.64–1.92]	0.71
Delay between study first inclusion and patient inclusion, per 1 day increase	1.00 [1.00–1.00]	0.41	§§	

Univariate and multivariate regression were performed using Fine and Gray competitive risk regression, with the outcome « weaned from ECMO » as the outcome of interest, and death as the competitive risk. Variables inserted in the multivariate model were those physiologically deemed related to the outcome of interest and the competitive risk (death). Outcomes were censored at day 90. The multivariate model was evaluated on 10 imputed datasets due to missing values of PaO₂/FiO₂ ratio,

normalized elastance, plateau pressure and SOFA scores. The model was simplified using backward stepwise selection, with nested models compared together using the logLik of models applied to imputed datasets. Interactions were systematically checked for. The final model's distribution of Schoenfeld 's residuals were also checked.

*: SAPS-2 score to which points related to age were removed

**: SOFA score to which points related to respiratory failure were removed

||: not inserted into the multivariable model due to collinearity with normalized elastance of the respiratory system

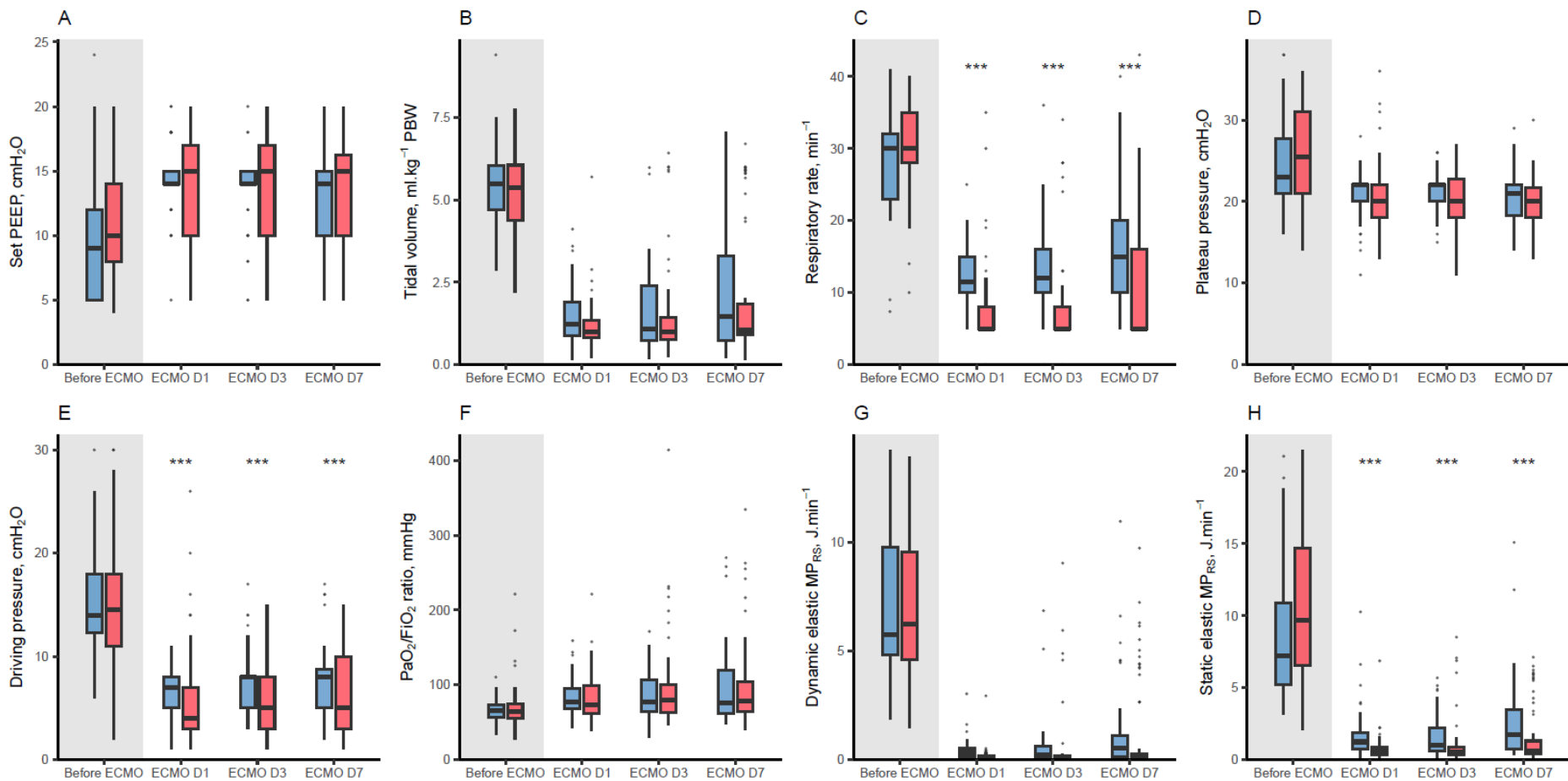
§§: variable not retained in the final model after stepwise backward selection

ARDS: acute respiratory distress syndrome; ΔP_8 : ultraprotective strategy in pressure mode with a driving pressure of 8 cmH₂O; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; PBW: predicted body weight; SAPS-2: simplified acute physiology score 2; sHR: subdistribution hazard ratio; SOFA: sepsis-related organ failure assessment; VT1: quasi-apneic ventilatory strategy with a tidal volume of 1 ml.kg⁻¹ predicted body weight

Impact of ventilatory strategies on respiratory mechanics and ECMO settings

Respiratory mechanics over the first 7 days after VV-ECMO cannulation in all patients (regardless of their ECMO weaning status) are described in **Figure 3** and **Supplemental Table 4** (VV-ECMO status is reported in **Supplemental Figure 6**). The $\Delta P8$ strategy was associated with a significantly higher respiratory rate, driving pressure, static elastic mechanical power, and lower PaCO_2 , compared to the VT1 strategy. Similar results were found when exploring respiratory mechanics in the subgroup of alive and unweaned patients over the first 7 days after cannulation, with the addition of higher tidal volume and minute ventilation in the $\Delta P8$ group (**Supplemental Table 5** and **Supplemental Figure 7**). ECMO settings were similar between groups during follow-up, except for a significantly lower ECMO pump flow rate with the $\Delta P8$ strategy (**Supplemental Table 6**).

Figure 3. Respiratory mechanics over the first 7 days after VV-ECMO cannulation in all patients



The figure shows the course over time of set PEEP (A), tidal volume (B), respiratory rate (C), plateau pressure (D), driving pressure (E), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio (F), dynamic elastic mechanical power (G), static elastic mechanical power (H) in the patients receiving the VT1 strategy (in red) or the $\Delta\text{P}8$ strategy (in blue). Day 1 corresponded to the day of ECMO cannulation. Data is represented by mean of boxplots (with median, first and third quartile) and outliers (black dots). The number of patients evaluated at each of the 4 time points was 134, 130, 120 and 117, respectively. For each studied variable, the difference between groups was evaluated using mixed effect regression models applied to measurements obtained on day-1 (D1), day-3 (D3) and day-7 (D7), with the interaction of Time $\times$ Group as the independent variable, and the patient identification code as the random intercept. In case of a significant interaction, a post-hoc pairwise comparison was performed between study groups, adjusted using the Sidak method. In case of a non-significant interaction term but with a significant effect of Group, the results of pairwise comparisons were given, using the Sidak method. There was no significant difference between study groups in all displayed variables at baseline. The *** in panels C, E and H indicate a significant difference at this time point between study groups ($P < 0.05$, non-significant interaction term).

$\Delta\text{P}8$: ultraprotective strategy in pressure mode with a driving pressure of 8 cmH₂O; MP_{RS} : respiratory system mechanical power, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: ratio of arterial oxygen partial pressure to the fraction of inspired oxygen; PBW: predicted body weight; PEEP: positive end-expiratory pressure; VV-ECMO: veno-venous extracorporeal membrane oxygenation; VT1: quasi-apneic ventilatory strategy with a tidal volume of 1 ml.kg⁻¹ predicted body weight.

Effects of ventilatory strategies on quantitative CT findings

Quantitative CT scan results were available in 35 patients (18 with the VT1 strategy, 17 with the $\Delta P8$ strategy). At time of CT study, patients of the $\Delta P8$ strategy had significantly higher plateau pressure, respiratory rate and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio, compared to the VT1 strategy (**Supplemental Table 7**). Quantitative CT showed no significant difference between groups in terms of non-inflated lung mass and aerated lung volume at PEEP 5 cmH_2O , or in lung recruitment between PEEP 5 and PEEP 15 cmH_2O .

4.8 Discussion

In this single center, retrospective, before-and-after study, we evaluated the clinical and physiological effects of two protocolized ventilatory strategies applied to patients with ARDS and VV-ECMO. We observed that 1/ the two strategies (quasi-apneic in ACV mode and ultraprotective in pressure mode) led to a similar delay to successful ECMO weaning; 2/ the protocolized $\Delta P8$ strategy led to an increase in respiratory system driving pressure and an increase in mechanical power elastic components but improved decarboxylation; and 3/ both strategies were associated with a massive loss in aerated lung volumes and similar amount of lung recruitment potential in quantitative CT analysis.

It is a well admitted concept that ultra-protective ventilation, by limiting stress and strain, is a reasonable option when ventilating ARDS patients with VV-ECMO (74,86). Various ultraprotective strategies with or without extracorporeal support have been previously tested in clinical trials, yet with limited clinical benefits (81,87,88). To go beyond this first observation, a meta-analysis of 513 patients under VV-ECMO has showed an association between driving pressure (with values well above those reported here) during VV-ECMO and mortality (86). In the present study, we compared two ultra-protective strategies who are opposed by the fact that one aimed to control for volutrauma with a quasi-apneic V_T , while the other aimed to decrease tidal stress with a low driving pressure setting. Both strategies drastically reduced ΔP , V_T and mechanical power elastic components (although the $\Delta P8$ strategy led to higher observed values), well below those reported in recently published studies (89). Consequently,

both strategies resulted in similar clinical outcomes, possibly consequential to the similarities in the intensities of both strategies, with limited impact on lung biotrauma (82).

Although the increase in ΔP and respiratory rate (and subsequent increase in minute ventilation) was expected because mandated by the protocol, we did however observe that the ΔP_8 ultraprotective strategy at PEEP 14 cmH₂O did induce a significant increase in static elastic mechanical power in all patients (and in dynamic elastic mechanical power in patients still under ECMO) compared to the VT1 strategy. This was mainly driven by the fact that higher respiratory rates and PEEP were used with this strategy. Although, an increase in mechanical power is independently associated with mortality during ARDS(53), observed absolute values during the VV-ECMO run were well below known cutoffs associated with VILI (53). Finally, one may argue that the impact of static component of mechanical power in terms of VILI and clinical outcomes may be lesser or even negligible, compared to the effects of its dynamic counterpart (90).

Both strategies led to a quasi-complete dependence of patients to the extracorporeal technique, which required applying high pump blood flows and increasing sweep gas flow rates over time. Additionally, the VT1 strategy led to higher PaCO₂, consequential to the significantly lower minute ventilation, and only partially compensated by the extracorporeal membrane. This has potentially important consequences in terms of membrane efficiency when considering adequate gas exchanges and limiting extracorporeal circuit adverse events (shear stress and hemolysis, circuit coagulation, loss of performance), but also may lead to the deleterious effects of hypercapnia on the longer term.

The quantitative CT substudy offers an insight on the consequences of these strategies on the lung parenchyma. First, and with both strategies, the non-aerated lung mass (a proxy of the lung's loss of aeration) was high, and the aerated lung volume at PEEP 5 cmH₂O was nearly a quarter of that observed in severe ARDS without VV-ECMO (91). Apart from the disease's natural course, we hypothesize that massive aeration loss could be the consequence of low tidal volume – low respiratory rate ventilation, through decreased tidal recruitment,

and may have led to extensive lung derecruitment. This is indirectly suggested by the increase in normalized respiratory system elastance after application of ventilatory strategies (92).

In the setting of ventilation with ultra-low tidal volume and low respiratory rate, the automatic humidification system may fail due to low gas flow in the circuit, and lead to distal bronchial obstruction (78). Minimal V_T to perform a satisfactory humidification is around 100-190 ml, but may vary between ICU ventilators (79). Yet, these volumes could not be achieved when applying the V_T 1 ml.kg⁻¹, and required the use of pediatric size circuits. On the other hand, pressure modes might be more secure to maintain adequate humidification due to higher circuit flow-by, specific to this ventilatory mode.

This study has several strengths. Using standardized case report form, we report a large cohort, with longitudinal respiratory mechanics, collected in the context of protocolized ventilatory strategies. Moreover, we have combined these data to our quantitative CT scan database which gives further insight of the parenchymal effects of ultraprotective ventilation. Finally, we used adequate statistical methodology, including competitive risk regression models, propensity score matching, and mixed effects linear regression to evaluate primary and secondary outcomes.

We also acknowledge several limitations. First, this is a single center, retrospective, observational, before-and-after study, which limits the generalizability of the results. Especially, the 60% mortality rate observed in our cohort is above the numbers usually reported in past studies (74,81), yet similar to the rates observed in COVID-19 severe ARDS (93) (in relation with the over-representation of this ARDS risk factor in our cohort). Second, designing groups based on the period of time may not reflect the exact ventilatory strategy received by a given patient, as some patients may have switched from a strategy to another, and given the absence of a washout period. Third, more than 2 thirds of the cohort were patients with viral ARDS, whose respiratory mechanics were known to be less altered for the same level of hypoxemia compared to non-COVID-19 ARDS (94), and in which the quasi-apneic VT1 strategy might have been less physiologically relevant. Finally, although one may suspect

that both strategies (especially the VT1 strategy) may have led to circuit humidification failure, we did not collect or report data regarding this specific adverse effect.

4.9 Conclusion

In this single center, retrospective, before-and-after study, we did not observe a significant impact on time to successful VV-ECMO weaning when using a protocolized pressure-controlled strategy with an 8 cmH₂O driving pressure and 14 cmH₂O of PEEP, compared to a protocolized quasi-apneic ventilation strategy in ACV mode with a tidal volume of 1 ml.kg⁻¹ PBW and a plateau pressure < 25 cmH₂O in patients with ARDS and VV-ECMO.

4.10 Declarations

Acknowledgements

The authors are grateful to patients and families who allowed this study to be performed.

Statement of ethics

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and with local regulations. The study protocol was reviewed and approved by the Human Ethics Committee of the Hospices Civils de Lyon (reference number 24-5440).

Competing interest

The authors declare no competing interest in relation with the work.

Funding source

None

Authors' contributions

YR and AT collected the data, interpreted the results and drafted the manuscript. AT, YR and LB accessed and verified the underlying data. LB designed the study and performed the statistical analysis. GD, MM, LC, HY and JCR interpreted the results, and revised the manuscript for important intellectual content. All authors had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication. All authors approved the final version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Data availability statement

Source datasets are not publicly available due to ethical reasons. Further enquiries can be directed to the corresponding author at laurent.bitker@chu-lyon.fr. The authors vouch for the accuracy and completeness of the data.

4.11 Online supplement

Supplementary methods

Data collection and study time points

We retrospectively collected the following data in normalized case report forms: demographics, morphometrics, ARDS risk factors (3), comorbidities, acute physiology score (SAPS2) (95), ECMO date of canulation and indications, vital status at ICU discharge, date of ICU and hospital discharge, date of ECMO and invasive mechanical ventilation weaning. The following data were collected on the calendar day of ECMO canulation (day 1, before and after ECMO canulation), on day 3 and day 7 after canulation: ventilatory settings, respiratory mechanics, arterial blood gas, ARDS adjunctive treatments, norepinephrine dose (tartrate formulation), ECMO settings and SOFA scores (96). Norepinephrine dose, ECMO settings and SOFA scores were collected at 8h±2h AM. ARDS adjunctive treatments included the presence, at any time during each calendar day, of nitric oxide, NMB, prone positioning and/or renal

replacement therapy. Fluid balance was computed as the difference in weights measured on ICU admission day and on VV-ECMO cannulation day.

On a given study day, collected respiratory mechanics and ventilatory settings corresponded to that observed (within a ± 2 h frame) closest to the blood gas results with the lowest $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio on the calendar day. Tidal volumes were reported in ml.kg^{-1} PBW, using the ARDS network formula (97). Total PEEP and plateau pressure were collected in ICU electronic charts by nurses trained to perform 3-sec expiratory and inspiratory pauses in patients without ventilator interactions. ΔP corresponded to the difference between plateau pressure and total PEEP. In case of a missing total PEEP measurement, ΔP was computed using the set PEEP. The respiratory system elastance corresponded to the driving pressure divided by the tidal volume (in ml) and was normalized to $\text{cmH}_2\text{O.ml}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ PBW using the ARDS Network formula. Dynamic and static elastic mechanic powers were computed as follows:

$$MP_{RS,static} = 0.096 \times V_T \times PEEP_{tot} \times R$$

$$MP_{RS,dynamic} = 0.096 \times V_T^2 \times EL_{RS} \times 0.5 \times RR$$

with $PEEP_{TOT}$ the total PEEP, RR the respiratory rate, EL_{RS} the respiratory system elastance (55,98). In case of a missing total PEEP, the set PEEP was used.

VV-ECMO eligibility, management and weaning

Patients were deemed not eligible if they had one of the following conditions: disease with an expected survival < 5 years, cardiogenic shock (veno-arterial ECMO), decision to withdraw therapies, a sepsis-related organ failure assessment (SOFA) score > 18, age > 75 years, duration of mechanical ventilation (including the non-invasive ventilation period prior to intubation) > 10 days, end-stage chronic respiratory disease with no lung transplantation project, hematologic or solid organ malignancy with metastatic evolution under treatment, or cardiac arrest. Also, during the COVID-19 pandemic, French healthcare authorities emitted recommendations regarding VV-ECMO use in the context of high strain on available resources, and suggested contraindicating VV-ECMO in patients with a duration of mechanical ventilation

> 7 days, or an age > 65 years. Finally, all VV-ECMO indications and non-indications were systematically discussed by two or more senior ICU physicians with VV-ECMO expertise.

Implantation of ECMO cannulas was performed percutaneously with femoro-jugular access. Rotaflow® (Getinge, Rastatt, Germany), Cardiohelp® (Maquet, Rastatt, Germany), or Xenios® (Fresenius Medical Care, Savigny, France) ECMO consoles were used, with one of the following membrane oxygenators: Alone® (Euroset, Medolla, Italy), PLS® (Maquet, Rastatt, Germany), HLS Set Advanced® (Maquet, Rastatt, Germany), or NOVALUNG XLung® (Fresenius Medical Care, Savigny, France). Anticoagulation under ECMO was performed with continuous unfractionated heparin targeting an anti-Xa activity between 0.2 and 0.3 IU.ml⁻¹.

A 2-hour protocolized ECMO weaning trial was performed daily. To do so, patients were switched to conventional lung protective ventilation, with progressive increase in V_T up to 6 mL.kg⁻¹ PBW while keeping plateau pressure < 25 cmH₂O, PEEP 10 cmH₂O and respiratory rate ≤ 35 min⁻¹. Furthermore, during the after period, the patient had to have an expired V_T ≥ 3 mL.kg⁻¹ PBW with a driving pressure of 8 cmH₂O to start the weaning trial. ECMO sweep gas flow was set to 0 L.min⁻¹ during the weaning trial. ECMO weaning trial was deemed successful if PaO_2/FiO_2 was > 150 mmHg in the supine position, $PaCO_2$ < 50 mmHg, FiO_2 ≤ 60%, and plateau pressure < 25 cmH₂O after 2 hours. If these weaning criteria were not met, ultraprotective ventilation was resumed.

ARDS co-interventions and rescue strategies

Prone position sessions during VV-ECMO, of at least 16h, were initially recommended in all patients with VV-ECMO and PaO_2/FiO_2 ratio < 150 mmHg, until the results of the PRONECMO trial (99) were published, which led to a change in practice which recommended using prone positioning only in selected patients with dependent bilateral alveolar collapse and no contraindications to proning (22). Sedation was performed with continuous IV midazolam infusion (targeting a score of -3 to -4 on the Richmond Agitation Sedation Scale [RASS]) (100) and analgesia was provided by continuous IV morphine infusion. If PaO_2/FiO_2 ratio was < 150 mmHg, NMB were added according to ACURASYS trial, for a maximal duration

of 48 hours after ARDS identification (28), or in case of significant ventilatory asynchronies. Corticosteroids were considered in persistent ARDS (101). Therapeutic hypothermia (34-36°C) were used only in case of refractory hypoxemia despite VV-ECMO.

Quantitative CT analysis

Some patients underwent a quantitative CT scan study comprising 4 low-dose CTs being performed at the following respiratory times: at end-expiration at the PEEP set by the clinician, at end-expiration at PEEP 5 cmH₂O, and at end-expiration at PEEP 15 cmH₂O. CT scans were then manually segmented by an expert (102), and radiomics (described below) were obtained using X-ray attenuation to quantify lung parenchymal density and aeration analyzed using Matlab routines. Tissue and gas volumes were computed as the product of their respective fractions by the voxel volume and the number of voxels in the segmented lung volume, respectively. The non-inflated lung mass was estimated using lung tissue volume of the non-inflated compartment (with a tissue density between -100 and +100 Hounsfield units), assuming a tissue density of 1 g.mL⁻¹. Tidal hyperinflation corresponded to the hyperinflated volume (tissue density between -1000 and -900 Hounsfield units) difference between end-expiration and end-inspiration at the clinician's PEEP and was normalized to PBW. Lung recruitment corresponded to the difference in lung tissue mass of the non-aerated compartment between PEEP 15 cmH₂O and PEEP 5 cmH₂O.

Statistics

Missing baseline values were imputed on 10 datasets, using predictive mean matching of scaled continuous variables and logistic regression for categorical variables (**Supplemental Figure 1**).

The study primary outcome was first evaluated by mean of a univariate Cox model (as recommended and despite the existence of a potential competitive risk), with the time to successful ECMO weaning as the outcome measure, and the study group as the explanatory variable. Then, a Fine and Gray competitive risk regression was performed with the study

primary outcome as the outcome measure (i.e. successful weaning from VV-ECMO), and, accounting for the competitive risk of death, using the study group as the explanatory variable. Variables deemed physiologically relevant (age, gender, body mass index, viral pneumonia as the primary ARDS risk factor, SAPS-2 score at ICU admission [with removal of points related to age], non-respiratory SOFA score on ECMO canulation day, plateau pressure, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio and normalized elastance prior to ECMO canulation, fluid balance on ECMO canulation day, delay between intubation and ECMO canulation, study group and elapsed time since date of enrolment of the first patient) were inserted into a multivariate model built on imputed datasets, and a backward stepwise selection procedure was performed to identify independent variables significantly associated with the outcome. Variables were scaled prior to regression. Multicollinearity was systematically ruled out, and interaction checked for in the final model. Schoenfeld's residuals were checked to test the proportional hazard assumption.

Clinical outcomes were also compared in a subset of patients matched using a propensity score (1:1 ratio, nearest neighbor with no replacement, caliper of 0.15 of the standard deviation of the logit of the propensity score) determined using the covariate balancing propensity score method (CBPS) with the following balancing covariates: age, gender, delay between ICU admission and ECMO canulation, SAPS-2 score, fluid balance at inclusion, ECMO indication (refractory hypoxemia vs. refractory hypercapnia), ARDS risk factor was viral pneumonia (vs. all other causes) and admission category (medical vs. surgical). In case of conjunct viral and bacterial infectious ARDS risk factors, bacterial was prioritized over viral. Covariates were scaled prior to propensity score determination. Quality of propensity matching was assessed using the mean standard differences and the variance ratios (**Supplemental Figure 2**).

Comparison between groups of longitudinal data (measured on day 1, 3 and 7) was performed using mixed effects linear regression models, with the interaction of the study group and time as fixed effect (Group $\times$ Time), and the patient identification code as the random intercept (to account for the repetition of measurements in a given patient). In case of a non-significant interaction term but with a significant effect of Group, the results of

pairwise comparisons were given, using the Sidak method. In case of a significant interaction term, a post-hoc pairwise analysis was performed to compare study groups at each time point, with adjustment for the repetition of tests using the Sidak method.

Supplementary tables

Supplemental Table 1. Matched population characteristics at baseline

Variables	All patients N=76	VT1 N=38	ΔP8 N=38	P value
Age, years	52 [41–61]	55 [46–64]	47 [37–60]	0.06
Sex, male, N (%)	52 (68%)	26 (68%)	26 (68%)	>0.9
Body weight at ICU admission, kg	88 [74–102]	89 [77–102]	86 [73–103]	0.60
Body weight at time of inclusion, kg	86 [73–102]	89 [75–109]	84 [73–100]	0.24
Fluid balance at time of inclusion, kg	0 [-3–0]	0 [-2–1]	0 [-5–0]	0.07
Body mass index, kg.m ⁻²	31 [25–35]	31 [25–35]	30 [25–35]	0.84
<i>Comorbidities</i>				
Chronic respiratory failure, N (%)	4 (5%)	4 (11%)	0 (0%)	0.12
Diabetes, N (%)	18 (24%)	6 (16%)	12 (32%)	0.18
Chronic heart failure, N (%)	1 (1%)	1 (3%)	0 (0%)	>0.9
Chronic kidney disease, N (%)	2 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	>0.9
Cancer, N (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	>0.9
Hematologic malignancy, N (%)	4 (5%)	3 (8%)	1 (3%)	0.61
Medical admission category, N (%)	76 (100%)	38 (100%)	38 (100%)	>0.9
SAPS-2 score at ICU admission	50 [38–64]	56 [38–64]	48 [34–56]	0.11
Total SOFA score at time of inclusion	8 [5–13]	8 [8–13]	8 [5–12]	0.39
<i>ARDS risk factors</i>				
Viral pneumonia, N (%)	52 (68%)	26 (68%)	26 (68%)	>0.9
Bacterial pneumonia, N (%)	21 (28%)	11 (29%)	10 (26%)	
Aspiration pneumonia, N (%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (3%)	
Other, N (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
None identified, N (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
COVID-19 viral pneumonia, N (%)	51 (65%)	25 (64%)	26 (67%)	>0.9
<i>VV-ECMO principal indication</i>				
Refractory hypercapnia, N (%)	5 (7%)	3 (8%)	2 (5%)	0.67
Refractory hypoxemia, N (%)	70 (92%)	34 (89%)	36 (95%)	
Delay between ICU admission and intubation, days	1 [0–2]	1 [0–1]	1 [0–3]	0.56
Delay between intubation and VV-ECMO, days	3 [1–7]	4 [1–8]	3 [1–6]	0.47
Delay between ICU admission and VV-ECMO, days	6 [3–10]	6 [4–9]	5 [2–11]	0.84
<i>ARDS adjunctive therapies at time of inclusion, before VV-ECMO</i>				
Neuromuscular blockade, N (%)	76 (100%)	38 (100%)	38 (100%)	>0.9
Inhaled nitric oxide, N (%)	44 (58%)	21 (55%)	23 (61%)	>0.9
Prone positioning, N (%)	76 (100%)	38 (100%)	38 (100%)	>0.9
Renal replacement therapy, N (%)	12 (16%)	6 (16%)	6 (16%)	>0.9
Norepinephrine administration, N (%)	34 (45%)	17 (45%)	17 (45%)	>0.9
Norepinephrine dose (tartrate), µg.min ⁻¹ .kg ⁻¹	0.01 [0–0.47]	0.01 [0–0.37]	0.01 [0–0.56]	0.66
Arterial lactate concentration, mmol.L ⁻¹	2 [1.5–2.9]	2 [1.4–2.8]	2 [1.6–2.8]	0.43

Data is median [interquartile range] or count (percentage).

ARDS: acute respiratory distress syndrome; $\Delta P8$: ultraprotective strategy in pressure mode with a driving pressure of 8 cmH₂O; ICU: intensive care unit; SAPS-2: simplified acute physiology score 2; SOFA: sepsis-related organ failure assessment; VT1: quasi-apneic ventilatory strategy with a tidal volume of 1 ml.kg⁻¹ predicted body weight; VV-ECMO: veno-venous extracorporeal membrane oxygenation

Supplemental Table 2. Matched vs discarded population characteristics at baseline and outcomes at day 90

Variables	All patients N=134	Discarded N=58	Matched N=76	P value
Age, years	52 [41–61]	52 [42–62]	52 [41–61]	0.86
Sex, male, N (%)	82 (61%)	30 (52%)	52 (68%)	0.07
Body weight at ICU admission, kg	88 [74–103]	88 [74–102]	88 [74–102]	0.87
Body weight at time of inclusion, kg	86 [70–102]	89 [68–102]	86 [73–102]	>0.9
Fluid balance at time of inclusion, kg	0 [–3–0]	0 [–3–0]	0 [–3–0]	0.61
Body mass index, kg.m ⁻²	30 [25–35]	30 [26–36]	31 [25–35]	0.88
<i>Comorbidities</i>				
Chronic respiratory failure, N (%)	13 (10%)	9 (16%)	4 (5%)	0.07
Diabetes, N (%)	33 (25%)	15 (26%)	18 (24%)	0.84
Chronic heart failure, N (%)	3 (2%)	2 (3%)	1 (1%)	0.58
Chronic kidney disease, N (%)	2 (1%)	0 (0%)	2 (3%)	0.51
Cancer, N (%)	2 (1%)	2 (3%)	0 (0%)	0.19
Hematologic malignancy, N (%)	8 (6%)	4 (7%)	4 (5%)	0.73
Medical admission category, N (%)	122 (91%)	46 (79%)	76 (100%)	<0.01
SAPS-2 score at ICU admission	52 [36–61]	54 [36–60]	50 [38–64]	0.75
Total SOFA score at time of inclusion	9 [7–12]	9 [7–12]	8 [5–13]	0.81
<i>ARDS risk factors</i>				
				0.50
Viral pneumonia, N (%)	86 (64%)	34 (59%)	52 (68%)	
Bacterial pneumonia, N (%)	37 (28%)	16 (28%)	21 (28%)	
Aspiration pneumonia, N (%)	3 (2%)	2 (3%)	1 (1%)	
Other, N (%)	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)	
None identified, N (%)	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)	
COVID-19 viral pneumonia, N (%)	81 (60%)	30 (54%)	51 (65%)	0.21
<i>VV-ECMO principal indication</i>				
				<0.01
Refractory hypercapnia, N (%)	19 (14%)	14 (24%)	5 (7%)	
Refractory hypoxemia, N (%)	114 (85%)	44 (76%)	70 (92%)	
Delay between ICU admission and intubation, days	1 [0–3]	1 [0–3]	1 [0–2]	>0.9
Delay between intubation and VV-ECMO, days	3 [1–7]	4 [1–7]	3 [1–7]	0.75
Delay between ICU admission and VV-ECMO, days	6 [3–10]	6 [2–10]	6 [3–10]	0.73
<i>ARDS adjunctive therapies at time of inclusion, before VV-ECMO</i>				
Neuromuscular blockade, N (%)	133 (99%)	57 (98%)	76 (100%)	>0.9
Inhaled nitric oxide, N (%)	84 (63%)	40 (69%)	44 (58%)	0.27
Prone positioning, N (%)	133 (99%)	57 (98%)	76 (100%)	0.43
Renal replacement therapy, N (%)	21 (16%)	9 (16%)	12 (16%)	>0.9
Norepinephrine administration, N (%)	67 (50%)	33 (57%)	34 (45%)	0.59
Norepinephrine dose (tartrate), µg.min ⁻¹ .kg ⁻¹	0.02 [0–0.48]	0.04 [0–0.47]	0.01 [0–0.47]	0.83
Arterial lactate concentration, mmol.L ⁻¹	1.9 [1.5–3]	1.9 [1.4–3]	2 [1.5–2.9]	0.50

Alive at day-90, N (%)	48 (36%)	21 (36%)	27 (36%)	>0.9
ECMO-free days at day-90, days	0 [0–77]	0 [0–77]	0 [0–76]	0.815
<i>ECMO and vital status at day-90</i>				
Alive with ECMO, N (%)	2 (1%)	0 (0%)	2 (3%)	0.60
Alive and ECMO-free, N (%)	46 (34%)	21 (36%)	25 (33%)	
Death while under ECMO, N (%)	69 (51%)	28 (48%)	41 (54%)	
Death after ECMO successful weaning, N (%)	17 (13%)	9 (16%)	8 (11%)	
Time to successful ECMO weaning in day-90 survivors, days	8 [5–13]	8 [6–13]	9 [4–13]	0.87
Alive and invasive mechanical ventilation-free at day-90, N (%)	38 (28%)	15 (26%)	23 (30%)	0.52
Ventilator-free days at day-90, days	0 [0–40]	0 [0–26]	0 [0–43]	0.85
ICU length of stay in day-90 survivors, days	31 [21–58]	32 [14–45]	26 [21–59]	0.56
Hospital length of stay in day-90 survivors, days	61 [44–97]	51 [36–94]	77 [50–97]	0.23

Data is median [interquartile range] or count (percentage).

ARDS: acute respiratory distress syndrome; $\Delta P8$: ultraprotective strategy in pressure mode with a driving pressure of 8 cmH₂O; ICU: intensive care unit; SAPS-2: simplified acute physiology score 2; SOFA: sepsis-related organ failure assessment; VT1: quasi-apneic ventilatory strategy with a tidal volume of 1 ml.kg⁻¹ predicted body weight; VV-ECMO: veno-venous extracorporeal membrane oxygenation

Supplemental Table 3. Matched population outcomes at day-90

Variables	All patients N=76	VT1 N=38	ΔP8 N=38	P value
Alive at day-90, N (%)	27 (36%)	12 (32%)	15 (39%)	0.63
ECMO-free days at day-90, days	0 [0–76]	0 [0–78]	0 [0–70]	0.89
<i>ECMO and vital status at day-90</i>				0.61
Alive with ECMO, N (%)	2 (3%)	0 (0%)	2 (5%)	
Alive and ECMO-free, N (%)	25 (33%)	12 (32%)	13 (34%)	
Death while under ECMO, N (%)	41 (54%)	21 (55%)	20 (53%)	
Death after ECMO successful weaning, N (%)	8 (11%)	5 (13%)	3 (8%)	
Time to successful ECMO weaning in day-90 survivors, days	9 [4–13]	8 [4–10]	9 [7–20]	0.30
Alive and mechanical ventilation-free at day-90, N (%)	23 (30%)	11 (29%)	12 (32%)	0.49
Ventilator-free days at day-90, days	0 [0–43]	0 [0–0]	0 [0–54]	0.39
ICU length of stay in day-90 survivors, days	26 [21–59]	26 [21–56]	26 [23–63]	0.85
Hospital length of stay in day-90 survivors, days	77 [50–97]	91 [69–126]	52 [42–91]	0.053

Data is median [interquartile range] or count (percentage).

ΔP8: ultraprotective strategy in pressure mode with a driving pressure of 8 cmH₂O; ICU: intensive care unit; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; VT1: quasi-apneic ventilatory strategy with a tidal volume of 1 ml.kg⁻¹ predicted body weight;

Supplemental Table 4. Respiratory mechanics over the first 7 days, in all patients

Variable	Time	N at risk	All patients	VT1	ΔP8	P value		
						Group × Time	Group	Time
Minute ventilation, L.min ⁻¹								
	Pre-ECMO	134	9.6 [7.7–11.5]	9.7 [7.7–11.7]	8.5 [7.6–11]	0.74	0.10	<0.01
	Day-1	130	0.5 [0.3–0.9]	0.4 [0.3–0.5]	0.9 [0.5–1.4]			
	Day-3	120	0.5 [0.3–0.9]	0.4 [0.2–0.5]	0.8 [0.5–1.9]			
	Day-7	117	0.6 [0.3–2.8]	0.4 [0.3–1.5]	1.8 [0.6–2.9]			
PaCO ₂ , mmHg								
	Pre-ECMO	134	58 [49–72]	60 [48–76]	57 [50–67]	0.95	<0.01	0.90
	Day-1	130	45 [40–52]	47 [43–56]	42 [38–46]			
	Day-3	120	45 [41–52]	48 [42–54]	45 [41–47]			
	Day-7	117	46 [43–50]	46 [42–53]	46 [43–49]			
Respiratory system normalized elastance, cmH ₂ O.ml ⁻¹ .kg ⁻¹ PBW								
	Pre-ECMO	134	2.7 [2.2–3.9]	2.7 [2.2–3.8]	2.8 [2.2–4.0]	0.16	>0.9	0.27
	Day-1	130	4.2 [2.8–7.0]	4.1 [2.6–7.5]	4.3 [3.5–6.1]			
	Day-3	120	4.9 [2.9–7.6]	4.1 [2.7–6.4]	6.5 [4.1–8.5]			
	Day-7	117	3.4 [2.3–6.4]	3.4 [2.2–6.0]	3.5 [2.5–6.5]			

Data is median [interquartile range] or count (percentage).

Data corresponds to all included patients, alive at the given time point, and still under ECMO at the time point. *P* values evaluate the difference between study groups of the variable of interest measured on day-1, day-3 and day-7, using a mixed effects linear regression model, with the interaction term of Group × Time as a fixed effect, and the patient identification code as the random effect to account for the repetition of measurements. In case of a non-significant interaction, the independent association of Group and Time was evaluated. There was no significant difference between study groups during the pre-ECMO period.

$\Delta P8$: ultraprotective strategy in pressure mode with a driving pressure of 8 cmH₂O; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; PaCO₂: arterial partial pressure in CO₂; PBW: predicted body weight; PEEP: positive end-expiratory pressure; VT1: quasi-apneic ventilatory strategy with a tidal volume of 1 ml.kg⁻¹ predicted body weight

Supplemental Table 5. Respiratory mechanics over the first 7 days, in patients with an ongoing ECMO at day 7

Variable	Time	N at risk	All patients	VT1	ΔP8	P value		
						Group × Time	Group	Time
Minute ventilation, L.min ⁻¹								
	Pre-ECMO	134	9.6 [7.7–11.5]	9.7 [7.7–11.7]	8.5 [7.6–11]	0.08	<0.01	0.07
	Day-1	130	0.5 [0.3–0.9]	0.4 [0.3–0.5]	0.9 [0.5–1.4]			
	Day-3	117	0.5 [0.3–0.8]	0.4 [0.2–0.5]	0.8 [0.5–1.9]			
	Day-7	95	0.5 [0.3–1.2]	0.4 [0.3–0.5]	1.2 [0.5–2.5]			
PaCO ₂ , mmHg								
	Pre-ECMO	134	58 [49–72]	60 [48–76]	57 [50–67]	0.77	<0.01	>0.9
	Day-1	130	45 [40–52]	47 [43–56]	42 [38–46]			
	Day-3	117	46 [42–52]	48 [43–55]	45 [41–47]			
	Day-7	95	47 [43–50]	47 [42–54]	46 [43–49]			
Respiratory system normalized elastance, cmH ₂ O.ml ⁻¹ .kg ⁻¹ PBW								
	Pre-ECMO	134	2.7 [2.2–3.9]	2.7 [2.2–3.8]	2.8 [2.2–4]	0.25	0.88	0.75
	Day-1	130	4.1 [2.8–6.6]	4 [2.5–7.2]	4.3 [3.5–6.1]			
	Day-3	117	5.2 [2.9–7.6]	4.2 [2.8–6.5]	6.5 [4.1–8.5]			
	Day-7	95	4.6 [2.9–7.1]	4.8 [2.9–8.6]	4.3 [2.7–6.6]			

Data is median [interquartile range] or count (percentage).

Data corresponds to all included patients, alive at the given time point, and still under ECMO at the time point. *P* values evaluate the difference between study groups of the variable of interest measured on day-1, day-3 and day-7, using a mixed effects linear regression model, with the interaction term of Group × Time as a fixed effect, and the patient identification code as the random effect to account for the repetition of measurements. In case of a non-significant interaction, the independent association of Group and Time was evaluated. There was no significant difference between study groups during the pre-ECMO period.

$\Delta P8$: ultraprotective strategy in pressure mode with a driving pressure of 8 cmH₂O; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; PaCO₂: arterial partial pressure in CO₂; PBW: predicted body weight; PEEP: positive end-expiratory pressure; VT1: quasi-apneic ventilatory strategy with a tidal volume of 1 ml.kg⁻¹ predicted body weight

Supplemental Table 6. ECMO settings over the first 7 days of ECMO

Variable	Time	All patients	VT1	ΔP8	P value		
					Group × Time	Group	Time
ECMO pump flow rate, L.min ⁻¹							
	At canulation	4.2 [3.6–4.9]	4.3 [3.9–4.9]	4.0 [3.4–4.9]	0.19	0.02	0.12
	Day-1	4.0 [3.5–4.8]	4.3 [3.9–4.9]	3.6 [3.2–4.4]			
	Day-3	3.9 [3.3–4.5]	4.1 [3.7–4.7]	3.5 [3.1–4.1]			
	Day-7	3.9 [3.2–4.9]	4.0 [3.5–4.8]	3.5 [3.1–5.0]			
ECMO sweep gas flow rate, L.min ⁻¹							
	At canulation	4 [4–5]	5 [4–6]	4 [3–5]	0.46	0.21	<0.01
	Day-1	5 [4–7]	5 [4–7]	5 [4–7]			
	Day-3	7 [5–9]	7 [6–9]	7 [5–8]			
	Day-7	8 [6–10]	8 [6–10]	7 [6–10]			
ECMO sweep gas flow to pump flow ratio							
	At canulation	1.0 [0.9–1.3]	1.1 [0.9–1.4]	1.0 [0.9–1.1]	0.12	0.94	<0.01
	Day-1	1.3 [1.1–1.8]	1.3 [1.0–1.7]	1.4 [1.1–1.9]			
	Day-3	1.7 [1.4–2.1]	1.8 [1.4–2.2]	1.7 [1.4–2.1]			
	Day-7	2.0 [1.5–2.4]	2.1 [1.5–2.6]	1.9 [1.5–2.3]			
ECMO membrane oxygen fraction, %							
	At canulation	100 [80–100]	90 [70–100]	100 [90–100]	0.33	0.78	0.04
	Day-1	90 [70–100]	88 [70–100]	90 [80–100]			
	Day-3	80 [70–100]	80 [70–100]	90 [68–100]			

Day-7	80 [70–100]	80 [75–100]	90 [70–100]
-------	-------------	-------------	-------------

Data is median [interquartile range]. There was no significant difference in values observed at time of cannulation between study groups, except for a significantly lower membrane oxygenation fraction and a significantly higher sweep gas flow in the VT1 group.

P values evaluate the difference between study groups of the variable of interest measured on day-1, day-3 and day-7, using a mixed effects linear regression model, with the interaction term of Group $\times$ Time as a fixed effect, and the patient identification code as the random effect to account for the repetition of measurements. In case of a non-significant interaction, the independent association of Group and Time was evaluated.

$\Delta P8$: ultraprotective strategy in pressure mode with a driving pressure of 8 cmH₂O; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; VT1: quasi-apneic ventilatory strategy with a tidal volume of 1 ml.kg⁻¹ predicted body weight

Supplemental Table 7. Quantitative CT study

Variables	All patients N=35	VT1 N=18	ΔP8 N=17	P value
Delay between ECMO start and CT study, days	1 [0–2]	1 [1–2]	1 [0–1]	0.09
Ventilator settings and respiratory physiology at time of quantitative CT study				
Set PEEP, cmH ₂ O	14 [14–15]	15 [11–15]	14 [14–15]	0.90
Plateau pressure, cmH ₂ O	21 [19–22]	20 [18–20]	22 [22–22]	<0.01
Tidal volume, ml.kg ⁻¹ PBW	1 [0.9–1.2]	1.0 [1.0–1.0]	1.2 [0.9–1.8]	0.24
Respiratory rate, bpm	8 [5–14]	5 [5–7]	14 [10–15]	<0.01
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	84 [68–93]	71 [63–87]	88 [77–102]	0.02
Quantitative CT variables				
Non inflated lung mass at PEEP 5 cmH ₂ O, g	1531 [1058–1925]	1408 [1075–1988]	1665 [1068–1872]	0.81
End expiratory lung volume at PEEP 5 cmH ₂ O, ml	239 [137–496]	286 [139–513]	228 [141–402]	0.81
CT-measured tidal volume, ml.kg ⁻¹ PBW	0.8 [0.7–1]	0.8 [0.7–0.8]	0.8 [0.7–1.5]	0.42
Tidal hyperinflation, ml.kg ⁻¹ PBW	0.03 [0.01–0.11]	0.02 [0.01–0.12]	0.04 [0.01–0.10]	0.70
Lung recruitment between PEEP 5 and 15 cmH ₂ O, fraction of total lung mass	0.05 [0.03–0.08]	0.05 [0.03–0.09]	0.04 [0.03–0.07]	0.50

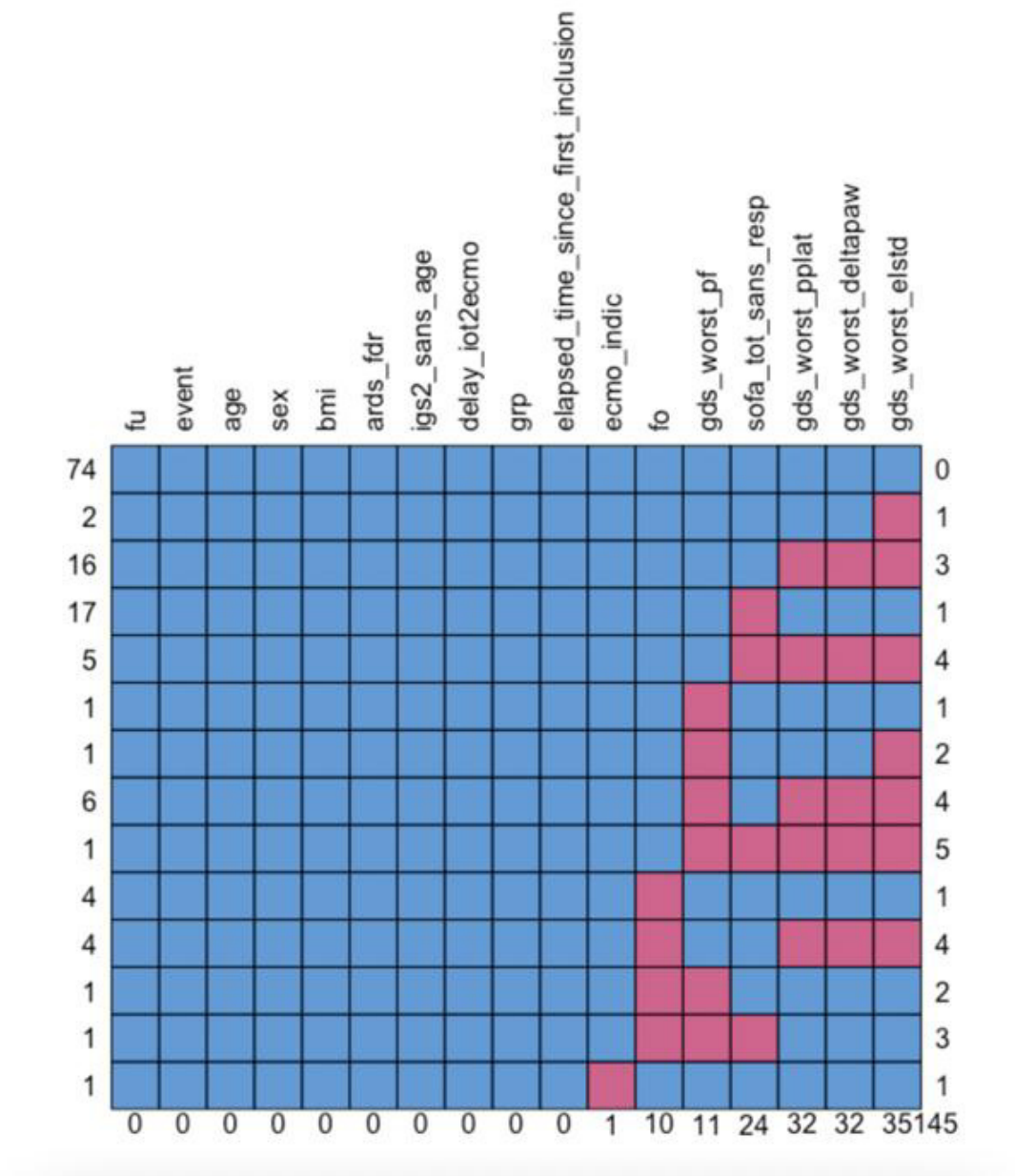
Data is median [interquartile range].

CT: computerized tomography; ΔP8: ultraprotective strategy in pressure mode with a driving pressure of 8 cmH₂O; FiO₂: inspired fraction in O₂; PaO₂: arterial partial pressure in O₂; PBW: predicted body weight; PEEP: positive end-expiratory pressure; VT1: quasi-apneic ventilatory strategy with a tidal volume of 1 ml.kg⁻¹ predicted body weight;

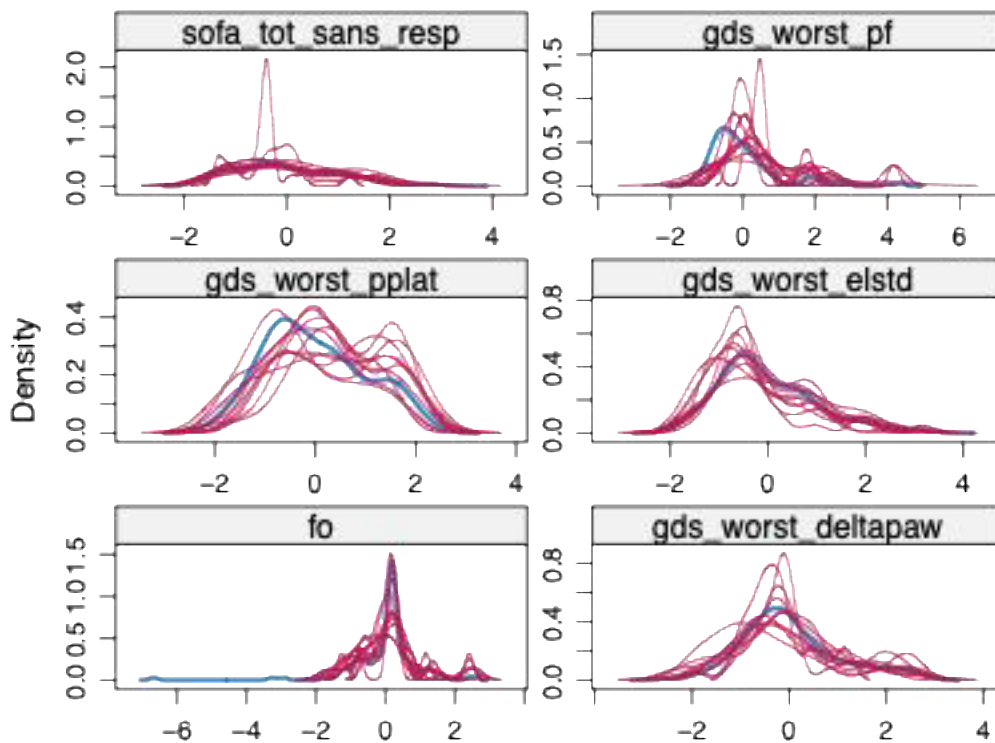
Supplementary figures

Supplemental Figure 1. Multiple imputation quality criteria

A.



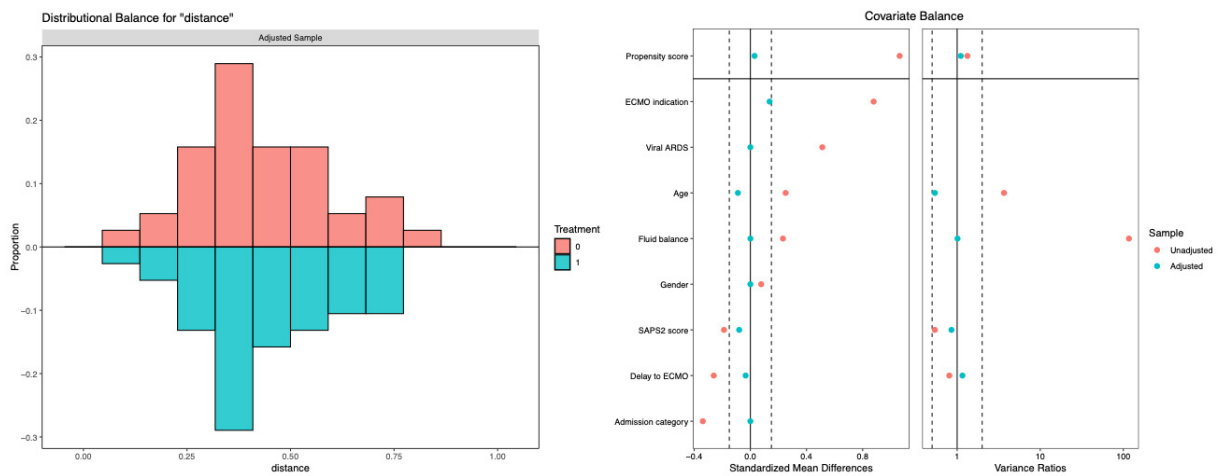
B.



The figure shows the rate of missing values in the dataset (panel A) and the distribution of imputed variables in the 10 datasets (panel B, blue lines are observed distribution and red lines imputed ones) generated using predictive mean matching and logistic regression. In panel A, the numbers on the left-hand side are the number of variables with N missing variables, and on the right-hand side, the corresponding number of missing variables. In panel B, the 6 continuous variables with missing values at baseline were total SOFA score (1st subpanel), PaO₂/FiO₂ ratio (2nd subpanel), plateau pressure (3rd subpanel), normalized elastance (4th subpanel), fluid balance on ECMO cannulation day (5th subpanel), and driving pressure (6th subpanel).

ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; FiO₂: inspired fraction in O₂; PaO₂: arterial partial pressure in O₂

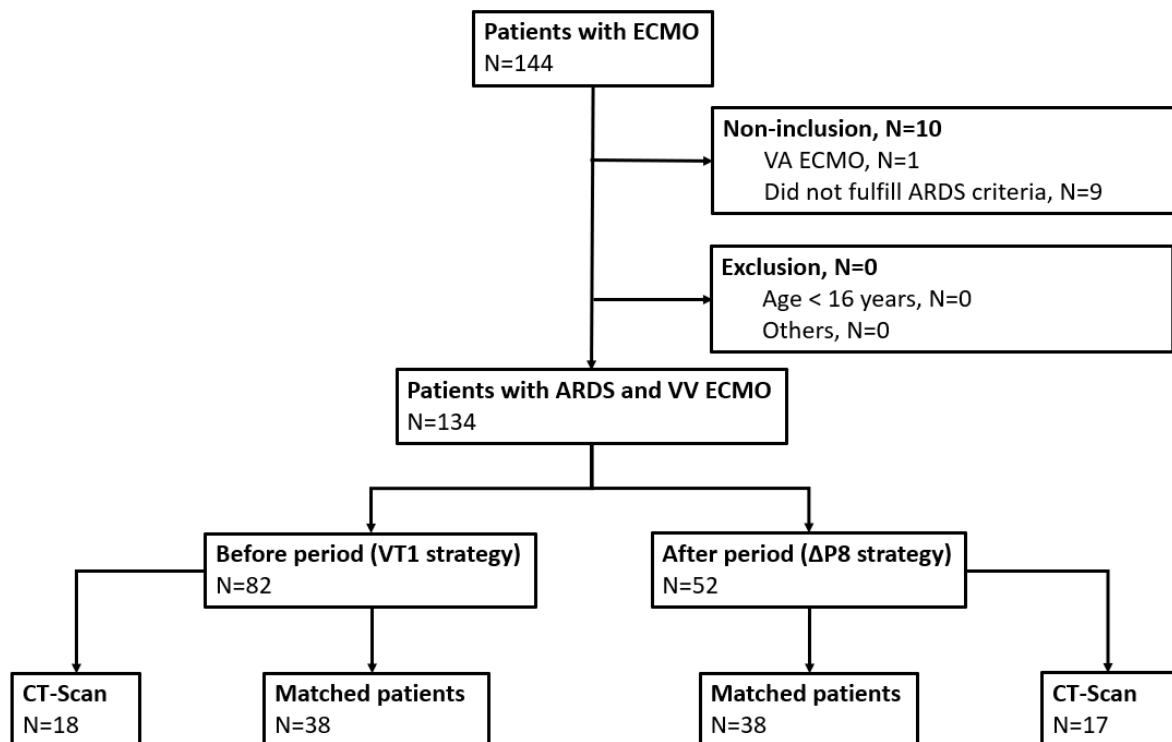
Supplemental Figure 2. Propensity score quality criteria



The first panel shows the distribution of propensity scores (i.e. distance) in the 2 study groups (VT1 in red, Δ P8 in blue). The propensity score was determined using covariate balancing propensity score method, with the following covariates: age, gender, delay between ICU admission and ECMO canulation, SAPS-2 score, fluid balance at inclusion, ECMO indication, ARDS risk factor (viral vs. any other risk factors) and admission category (medical vs. surgical). The second panel shows the standardized mean difference of balancing covariates before (in red) and after adjustment (in blue) on the left (with the dotted vertical line showing a caliper of ± 0.15 ; and the variance ratio of continuous covariates before and after adjustment on the right (with a 0.5 to 2.0 range in broken lines).

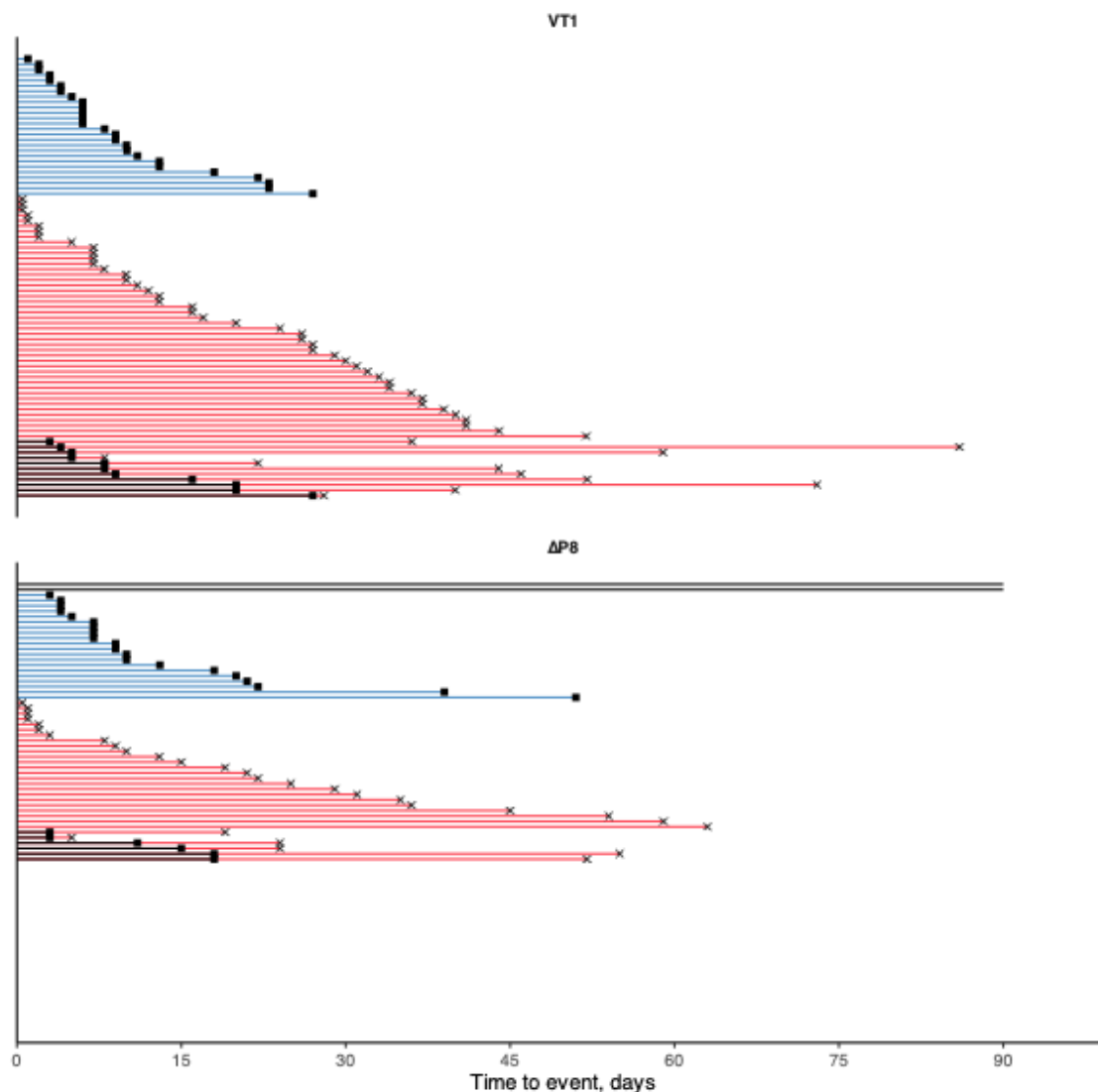
ARDS: acute respiratory distress syndrome; Δ P8: ultraprotective strategy in pressure mode with a driving pressure of 8 cmH₂O; ICU: intensive care unit; SAPS-2: simplified acute physiology score 2; SOFA: sepsis-related organ failure assessment; VT1: quasi-apneic ventilatory strategy with a tidal volume of 1 ml.kg⁻¹ predicted body weight; VV-ECMO: veno-venous extracorporeal membrane oxygenation

Supplemental Figure 3. Study flowchart



ARDS: acute respiratory distress syndrome; $\Delta P8$: ultraprotective strategy in pressure mode with a driving pressure of 8 cmH₂O; VA-ECMO: veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation; VT1: quasi-apneic ventilatory strategy with a tidal volume of 1 ml.kg⁻¹ predicted body weight; VV-ECMO: veno-venous extracorporeal membrane oxygenation ; CT-scan : computed tomography scan

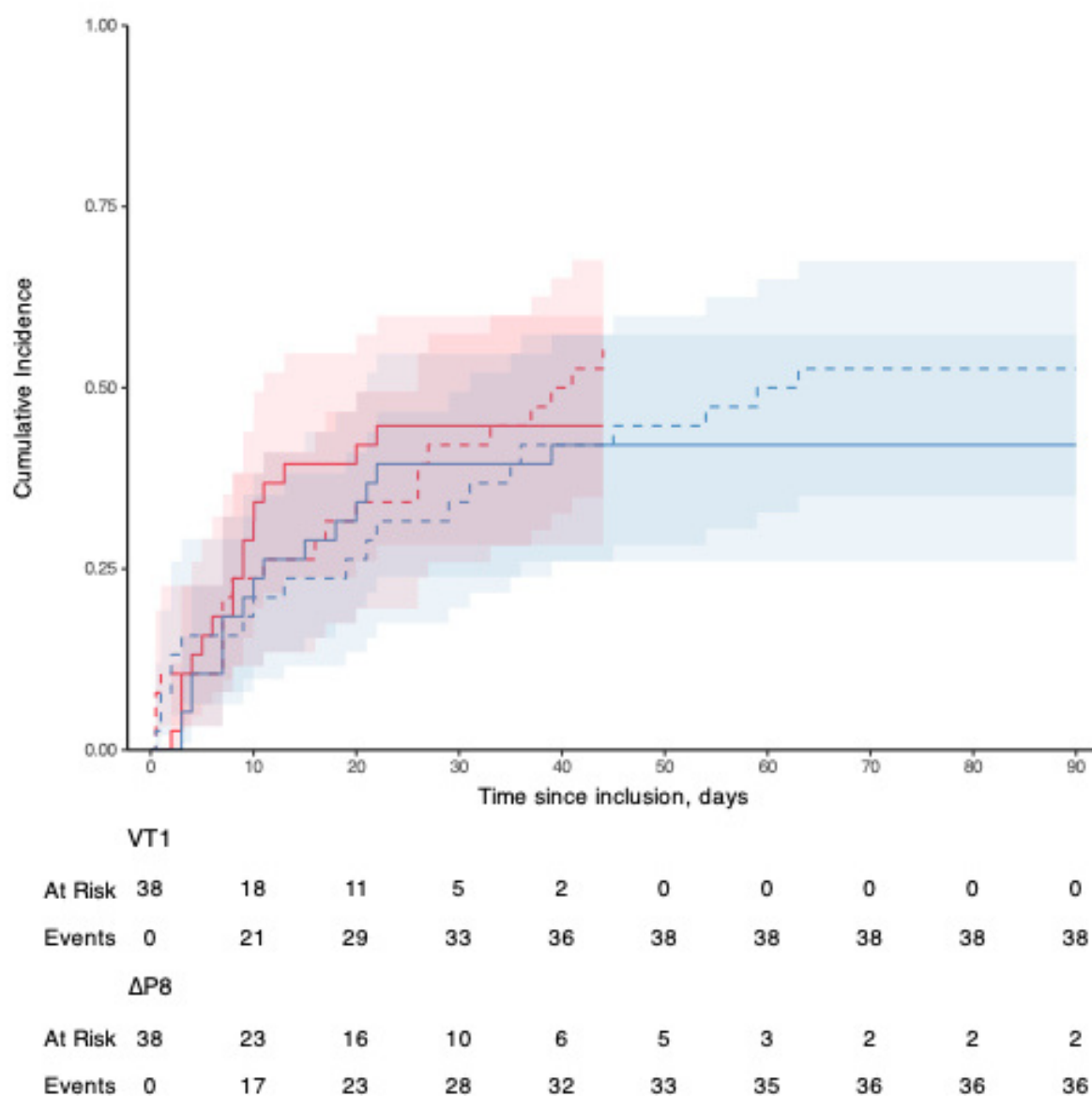
Supplemental Figure 4. Individual times to VV-ECMO weaning and death in the two study groups



The figure shows the elapsed time between day of VV-ECMO cannulation and VV-ECMO weaning (black squares) and death (crosses) in the VT1 (above) and $\Delta P8$ study groups (below). Blue lines represent patients successfully weaned from VV-ECMO and alive at day 90. Red lines represent the delay between VV-ECMO cannulation and death. Black lines represent patients in which VV-ECMO was weaned but who later died before day 90. The two continuous lines at top of the $\Delta P8$ panel represent two patients who were alive and still with VV-ECMO at day 90.

$\Delta P8$: ultraprotective strategy in pressure mode with a driving pressure of 8 cmH₂O; VT1: quasi-apneic ventilatory strategy with a tidal volume of 1 ml.kg⁻¹ predicted body weight; VV-ECMO: veno-venous extracorporeal membrane oxygenation

Supplemental Figure 5. Time to successful ECMO weaning in matched patients alive at day 90

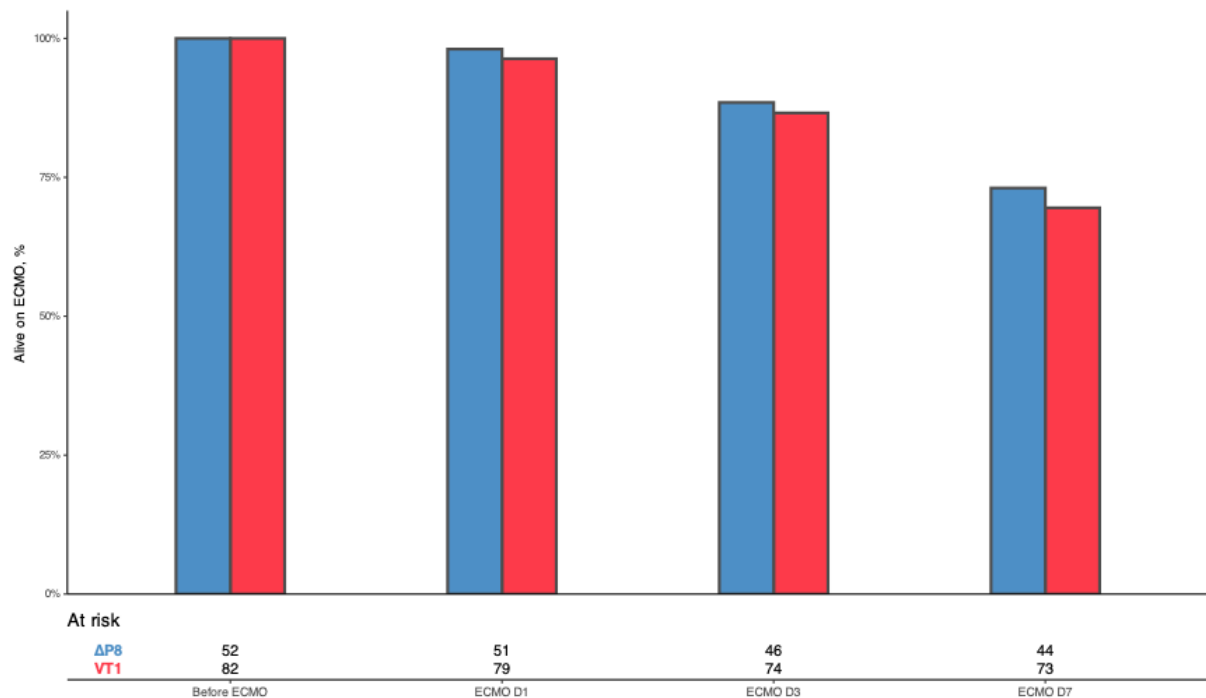


The figure shows the time to successful VV-ECMO weaning in the matched cohort (broad lines), in patients of the before period (VT1 strategy, in red), and the after period (ΔP8 strategy, in blue). The represented cumulative incidence accounts for the competitive risk of death in the matched cohort (dashed lines). Patients alive and with VV-ECMO at day 90 were censored at this time. The red and blue shades depict the 95% interval of the cumulative incidence at a given time. The number of patients at-risk and with events are given below the figure. The red lines stop after day 50 because all patients in

this group had met one or the other competitive outcomes (ECMO weaning or death). No significant difference between study groups on the time to successful ECMO weaning was observed in this analysis ($P=0.68$).

$\Delta P8$: ultraprotective strategy in pressure mode with a driving pressure of 8 cmH₂O; VT1: quasi-apneic ventilatory strategy with a tidal volume of 1 ml.kg⁻¹ predicted body weight; VV-ECMO: veno-venous extracorporeal membrane oxygenation

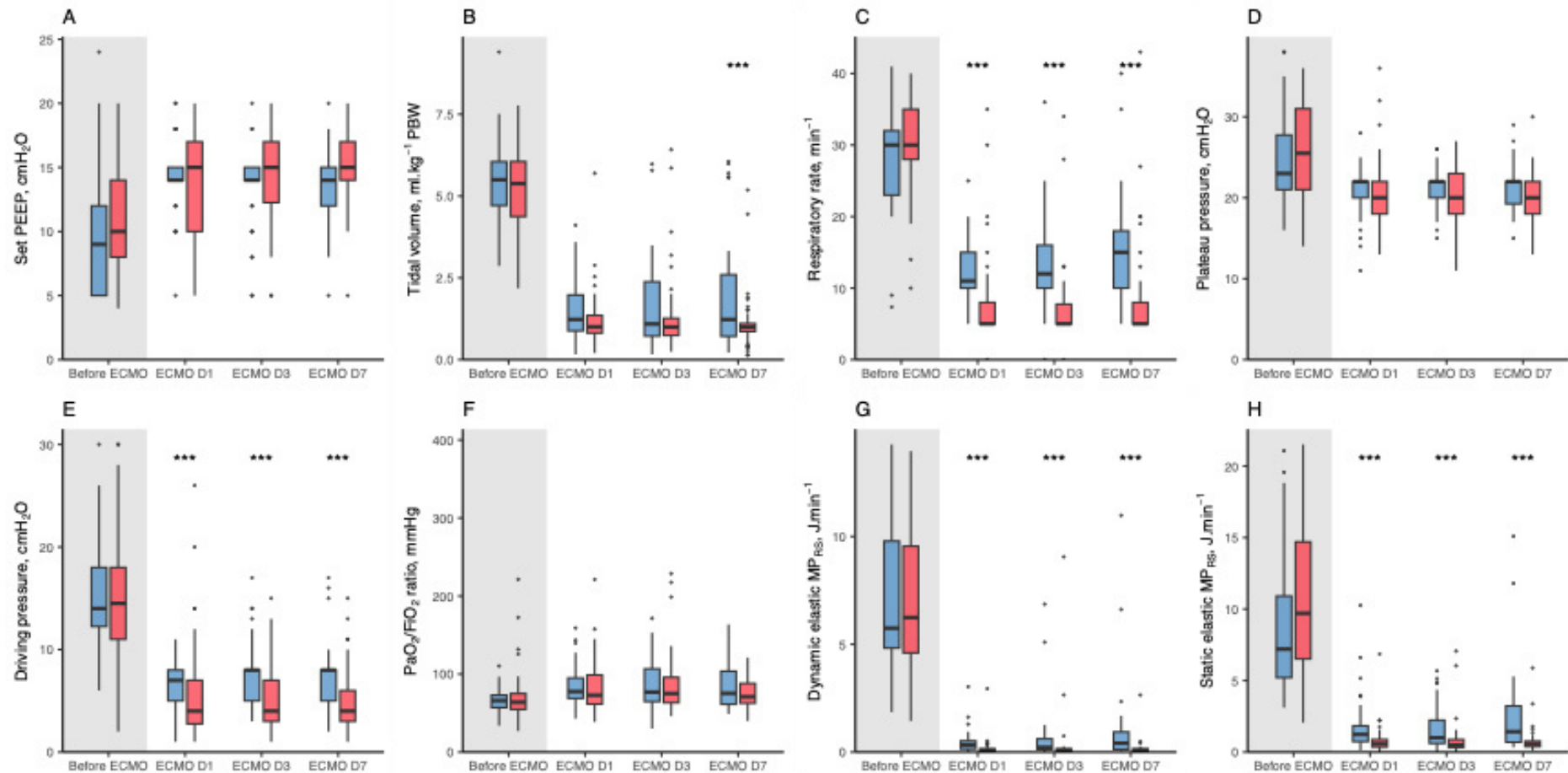
Supplemental Figure 6. Proportion of patients alive and under ECMO in each study group



The figure shows the proportion of patients alive and with VV-ECMO (% of total number of patient in the group at this time point) during the first 7 days of follow-up after ECMO cannulation, in each study group (VT1 strategy in red, $\Delta P8$ strategy in blue). No significant difference in the proportion of patients alive and with VV-ECMO was observed across these time points ($P > 0.05$). The number of patients alive at each time point and in each study group is given below the figure.

$\Delta P8$: ultraprotective strategy in pressure mode with a driving pressure of 8 cmH₂O; VT1: quasi-apneic ventilatory strategy with a tidal volume of 1 ml.kg⁻¹ predicted body weight; VV-ECMO: veno-venous extracorporeal membrane oxygenation

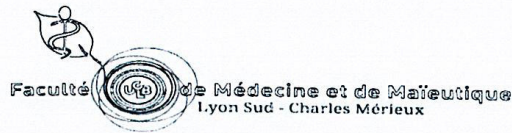
Supplemental Figure 7. Respiratory mechanics over the first 7 days after VV-ECMO cannulation in patients still under VV ECMO



The figure shows the course over time of set PEEP (A), tidal volume (B), respiratory rate (C), plateau pressure (D), driving pressure (E), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio (F), dynamic elastic mechanical power (G), static elastic mechanical power (H) in the patients receiving the VT1 strategy (in red) or the $\Delta\text{P}8$ strategy (in blue). Data is represented by mean of boxplots (with median and first and third quartile) and outliers (black dots). The number of patients evaluated at each of the 4 time points was 134, 130, 117 and 95, respectively. For each studied variable, the difference between groups was evaluated using mixed effect regression models applied to measurements obtained on day-1, day-3 and day-7, with the interaction of Time $\times$ Group as the independent variable, and the patient identification code as the random intercept. In case of a significant interaction, a post-hoc pairwise comparison was performed between study groups, adjusted using the Sidak method. In case of a non-significant interaction term but with a significant effect of Group, the results of pairwise comparisons were given, using the Sidak method. There was no significant differences in baseline values of displayed variables. The *** in panels B, C, E, G and H indicate a significant difference at this time point between study groups ($P < 0.05$).

$\Delta\text{P}8$: ultraprotective strategy in pressure mode with a driving pressure of 8 cmH_2O ; MP_{RS} : respiratory system mechanical power, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: ratio of arterial oxygen partial pressure to the fraction of inspired oxygen; PBW: predicted body weight; PEEP: positive end-expiratory pressure; VT1: quasi-apneic ventilatory strategy with a tidal volume of 1 ml.kg^{-1} predicted body weight; VV-ECMO: veno-venous extracorporeal membrane oxygenation

5. Conclusions



Nom, prénom du candidat : Thomachot Alexandre

CONCLUSIONS

Les patients présentant un tableau de syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) sévère peuvent être amenés à recevoir une suppléance par assistance respiratoire extracorporelle veino-veineuse (ECMO VV). Celle-ci permet l'application de stratégies de ventilation ultra-protectrice visant à réduire les lésions pulmonaires induite par la ventilation mécanique. La stratégie ventilatoire optimale au cours de l'ECMO VV n'est pas précisément définie et les recommandations actuelles ne suggèrent pas de mode de ventilation en particulier, mais indiquent une ventilation à un niveau de pression de fin d'expiration positive (PEP) élevé (>10 cmH₂O) et respectant un niveau de pression plateau maximum (≤ 25 cmH₂O).

L'objectif de ce travail était de comparer l'impact d'une stratégie de ventilation ultra-protectrice en pression contrôlée par l'application d'une pression motrice fixe *versus* une stratégie ultra-protectrice en volume contrôlée minimisant le volume courant (V_T) sur le délai jusqu'au sevrage réussi de l'ECMO dans le SDRA sévère. Les objectifs secondaires étaient la comparaison des effets de ces deux stratégies ventilatoires sur la mécanique respiratoire.

Il s'agit d'une étude monocentrique, observationnelle, rétrospective, selon un schéma avant/après. Tous les patients ayant bénéficié d'une ECMO veino-veineuse pour SDRA sévère admis en Médecine Intensive -- Réanimation à l'hôpital de la Croix-Rousse entre 2016 et 2024 ont été inclus. Avant juin 2021, les patients recevaient une ventilation dite quasi-apnéique et protocolisée, en mode volume assisté contrôlé (VAC) avec un V_T réglé à 1 ml.kg^{-1} de poids prédit par la taille et une PEP réglée afin de maintenir la pression plateau < 25 cmH₂O (groupe « avant »). A partir de juin 2021, un changement de pratique a mené à l'application systématique et protocolisée d'une ventilation en mode pression contrôlé (BIPAP) avec une PEP à 14 cmH₂O et une pression motrice à 8 cmH₂O (groupe « après »).

Les données démographiques ont été recueillies à l'inclusion. Les réglages ventilatoires et de l'ECMO ainsi que les paramètres de mécanique ventilatoire recueillis à J1, J3 et J7 après la date d'implantation de l'ECMO. Les patients étaient suivis jusqu'à J90 pour leur statut vis-à-vis du sevrage de l'ECMO et leur statut vital.

Le critère de jugement principal était le délai jusqu'au sevrage réussi de l'ECMO chez les patients vivants, en tenant compte du risque compétitif de décès à l'aide d'un modèle multivarié de Fine and Gray. Les deux stratégies ont aussi été comparées chez un sous-groupe de patients appariés à l'aide d'un score de propension.

Nous avons inclus 134 patients dans l'étude (âge médian 52 [41-61], 61% d'hommes), 82 dans la période « avant » et 52 dans la période « après ». Le taux de survie à J90 était de 32% avec la stratégie « avant » contre 42% avec la stratégie « après » ($P=0,27$). Le délai médian jusqu'au sevrage réussi de l'ECMO VV chez les patients vivants à J90 était de 8 [5-13] jours, sans différence significative entre les groupes. Après ajustement, la stratégie « après » n'était pas associée à un délai plus court jusqu'au sevrage réussi de l'ECMO, comparativement à la stratégie « avant » en analyse de Fine & Gray. Après appariement (38 patients dans chaque groupe), nous n'avons pas observé de différence significative en termes de survie ou de délai jusqu'au sevrage réussi chez les survivants. L'analyse des données longitudinales de physiologie respiratoire ont mis en évidence une augmentation de la pression motrice, de la puissance mécanique statique (liée à la PEP) et une baisse de la PaCO_2 dans le groupe « après », comparativement à la stratégie « avant ».

Dans le contexte spécifique de notre centre, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative sur le délai jusqu'au sevrage réussi de l'ECMO VV entre une stratégie ultra-protectrice en mode pressionnel appliquant une pression motrice à 8 cmH_2O , comparativement à une stratégie ultra-protectrice en volume contrôlé avec un V_T à 1 ml.kg^{-1} de poids prédit par la taille.

Le Président de jury,
Nom, Prénom
Signature
Pr Jean-Christophe Richard



VU,
Le Doyen de la Faculté de Médecine
et de Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux



Professeur Philippe PAPAREL

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 12/03/2025

6. Bibliographie

1. Ashbaugh DavidG, Boyd Bigelow D, Petty ThomasL, Levine BernardE. ACUTE RESPIRATORY DISTRESS IN ADULTS. The Lancet. 12 août 1967;290(7511):319-23.
2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med. mars 1994;149(3 Pt 1):818-24.
3. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 20 juin 2012;307(23):2526-33.
4. Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, Bernard G, Bersten AD, Brochard LJ, et al. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. janv 2024;209(1):37-47.
5. 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.
6. Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. Intensive Care Med. 2023;49(7):727-59.
7. Millar FR, Summers C, Griffiths MJ, Toshner MR, Proudfoot AG. The pulmonary endothelium in acute respiratory distress syndrome: insights and therapeutic opportunities. Thorax. mai 2016;71(5):462-73.
8. Sun S, Sursal T, Adibnia Y, Zhao C, Zheng Y, Li H, et al. Mitochondrial DAMPs Increase Endothelial Permeability through Neutrophil Dependent and Independent Pathways. PLoS ONE [Internet]. 2013 [cité 10 oct 2024];8(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3603956/>

9. Dudek SM, Garcia JG. Cytoskeletal regulation of pulmonary vascular permeability. *J Appl Physiol* (1985). oct 2001;91(4):1487-500.
10. Wiener-Kronish JP, Albertine KH, Matthay MA. Differential responses of the endothelial and epithelial barriers of the lung in sheep to *Escherichia coli* endotoxin. *J Clin Invest*. sept 1991;88(3):864-75.
11. Short KR, Kasper J, van der Aa S, Andeweg AC, Zaaraoui-Boutahar F, Goeijenbier M, et al. Influenza virus damages the alveolar barrier by disrupting epithelial cell tight junctions. *Eur Respir J*. mars 2016;47(3):954-66.
12. Hook JL, Islam MN, Parker D, Prince AS, Bhattacharya S, Bhattacharya J. Disruption of staphylococcal aggregation protects against lethal lung injury. *J Clin Invest*. 1 mars 2018;128(3):1074-86.
13. Ware LB, Matthay MA. Alveolar Fluid Clearance Is Impaired in the Majority of Patients with Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. mai 2001;163(6):1376-83.
14. Rommelsheim K, Lackner K, Westhofen P, Distelmaier W, Hirt S. [Respiratory distress syndrome of the adult in the computer tomograph]. *Anasth Intensivther Notfallmed*. avr 1983;18(2):59-64.
15. 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.
16. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis*. sept 1987;136(3):730-6.
17. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med*. 1 juin 2005;31(6):776-84.
18. Gattinoni L, Marini JJ, Pesenti A, Quintel M, Mancebo J, Brochard L. The « baby lung » became an adult. *Intensive Care Med*. 1 mai 2016;42(5):663-73.

19. Bastarache JA, Wang L, Geiser T, Wang Z, Albertine KH, Matthay MA, et al. The alveolar epithelium can initiate the extrinsic coagulation cascade through expression of tissue factor. *Thorax*. juill 2007;62(7):608-16.
20. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche JD, Combes A, Dreyfuss D, et al. Management of early Acute Respiratory Distress Syndrome in adults.
21. 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.
22. Guérin C, Reignier J, Richard JC, 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.
23. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, Polli F, Adhikari NKJ, Latini R, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. avr 2010;36(4):585-99.
24. Albert RK, Keniston A, Baboi L, Ayzac L, Guérin C, Proseva Investigators. 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.
25. Richter T, Bellani G, Scott Harris R, Vidal Melo MF, Winkler T, Venegas JG, et al. Effect of prone position on regional shunt, aeration, and perfusion in experimental acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 août 2005;172(4):480-7.
26. 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.

27. Pelosi P, Tubiolo D, Mascheroni D, Vicardi P, Crotti S, Valenza F, et al. Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. févr 1998;157(2):387-93.
28. Papazian L, Perrin G, Seghboyan JM, Guérin C. Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *n engl j med*. 2010;
29. Fanelli V, Morita Y, Cappello P, Ghazarian M, Sugumar B, Delsedime L, et al. Neuromuscular Blocking Agent Cisatracurium Attenuates Lung Injury by Inhibition of Nicotinic Acetylcholine Receptor- $\alpha 1$. *Anesthesiology*. janv 2016;124(1):132-40.
30. Forel JM, Roch A, Marin V, Michelet P, Demory D, Blache JL, et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. nov 2006;34(11):2749-57.
31. Richard JC, Breton L, Maggiore SM. Courbe pression–volume et recrutement alvéolaire au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë.
32. Navalesi P, Maggiore SM. Chapter 10. Positive End-Expiratory Pressure. In: Tobin MJ, éditeur. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation* [Internet]. 3^e éd. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2013 [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=57063741
33. Wiesen J, Ornstein M, Tonelli AR, Menon V, Ashton RW. State of the evidence: mechanical ventilation with PEEP in patients with cardiogenic shock. *Heart (British Cardiac Society)*. 28 mars 2013;99(24):1812.
34. Newsome AS. *Mechanical Ventilation and Pulmonary Procedures*. 2021;
35. Hörmann C, Baum M, Putensen C, Mutz NJ, Benzer H. Biphase positive airway pressure (BIPAP)--a new mode of ventilatory support. *Eur J Anaesthesiol*. janv 1994;11(1):37-42.
36. Putensen C, Lopez FA, Hörmann C. Biphase Positive Airway Pressure (BIPAP) — a New Mode of Assisted Spontaneous Breathing. In: Rügheimer E,

éditeur. Respiratorische Therapie nach operativen Eingriffen. Berlin, Heidelberg: Springer; 1995. p. 217-29.

37. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside. *Intensive Care Med.* 1 janv 2006;32(1):24-33.
38. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-Induced Lung Injury. *New England Journal of Medicine.* 28 nov 2013;369(22):2126-36.
39. Katira BH. Ventilator-Induced Lung Injury: Classic and Novel Concepts. *Respir Care.* juin 2019;64(6):629-37.
40. Rouby JJ, Lherm T, Martin de Lassale E, Poète P, Bodin L, Finet JF, et al. Histologic aspects of pulmonary barotrauma in critically ill patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 1993;19(7):383-9.
41. Thille A, Lellouche F, Brochard L. Barotraumatisme lors de la ventilation mécanique. *Réanimation.* mars 2005;14(2):133-9.
42. Gammon RB, Shin MS, Buchalter SE. Pulmonary Barotrauma in Mechanical Ventilation: Patterns and Risk Factors. *Chest.* 1 août 1992;102(2):568-72.
43. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* nov 1974;110(5):556-65.
44. Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis.* oct 1985;132(4):880-4.
45. 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.
46. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1990;16(6):372-7.

47. Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med.* oct 1994;22(10):1568-78.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Katira BH, Engelberts D, Otulakowski G, Giesinger RE, Yoshida T, Post M, et al. Abrupt Deflation after Sustained Inflation Causes Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 nov 2018;198(9):1165-76.
52. 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.* 1 oct 2016;42(10):1567-75.
53. 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.
54. Paudel R, Trinkle CA, Waters CM, Robinson LE, Cassity E, Sturgill JL, et al. Mechanical Power: A New Concept in Mechanical Ventilation. *The American Journal of the Medical Sciences.* déc 2021;362(6):537-45.

55. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringher P, Herrmann P, Moerer O, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med.* 1 oct 2016;42(10):1567-75.
56. Zhao Z, Frerichs I, He H, Long Y, Möller K, Serpa Neto A, et al. The calculation of mechanical power is not suitable for intra-patient monitoring under pressure-controlled ventilation. *Intensive Care Med.* 1 mai 2019;45(5):749-50.
57. Becher T, van der Staay M, Schädler D, Frerichs I, Weiler N. Calculation of mechanical power for pressure-controlled ventilation. *Intensive Care Med.* 1 sept 2019;45(9):1321-3.
58. 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.
59. Nin N, Muriel A, Peñuelas O, Brochard L, Lorente JA, Ferguson ND, et al. Severe hypercapnia and outcome of mechanically ventilated patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1 févr 2017;43(2):200-8.
60. Villar J, Pérez-Méndez L, Basaldúa S, Blanco J, Aguilar G, Toral D, et al. A risk tertiles model for predicting mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: age, plateau pressure, and $P(aO(2))/F(IO(2))$ at ARDS onset can predict mortality. *Respir Care.* avr 2011;56(4):420-8.
61. 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.
62. Villar J, Martín-Rodríguez C, Domínguez-Berrot AM, Fernández L, Ferrando C, Soler JA, et al. A Quantile Analysis of Plateau and Driving Pressures: Effects on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome Receiving Lung-Protective Ventilation. *Crit Care Med.* mai 2017;45(5):843-50.

63. Sahetya SK, Goligher EC, Brower RG. Fifty Years of Research in ARDS. Setting Positive End-Expiratory Pressure in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juin 2017;195(11):1429-38.
64. Fougères E, Teboul JL, Richard C, Osman D, Chemla D, Monnet X. Hemodynamic impact of a positive end-expiratory pressure setting in acute respiratory distress syndrome: importance of the volume status. *Crit Care Med*. mars 2010;38(3):802-7.
65. Schmitt JM, Vieillard-Baron A, Augarde R, Prin S, Page B, Jardin F. Positive end-expiratory pressure titration in acute respiratory distress syndrome patients: impact on right ventricular outflow impedance evaluated by pulmonary artery Doppler flow velocity measurements. *Crit Care Med*. juin 2001;29(6):1154-8.
66. 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):865-73.
67. Mercat A, Richard JCM, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, 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):646-55.
68. Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal Membrane Oxygenation for ARDS in Adults. *New England Journal of Medicine*. 17 nov 2011;365(20):1905-14.
69. Combes A, Brodie D, Bartlett R, Brochard L, Brower R, Conrad S, et al. Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 sept 2014;190(5):488-96.
70. 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.

71. 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.
72. Del Sorbo L, Cypel M, Fan E. Extracorporeal life support for adults with severe acute respiratory failure. *Lancet Respir Med*. févr 2014;2(2):154-64.
73. Tonna JE, Abrams D, Brodie D, Greenwood JC, RUBIO Mateo-Sidron JA, Usman A, et al. Management of Adult Patients Supported with Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation (VV ECMO): Guideline from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). *ASAIO Journal*. juin 2021;67(6):601.
74. 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*. 15 oct 2019;200(8):1002-12.
75. 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.
76. Deniel G, Dhelft F, Lancelot S, Orkisz M, Roux E, Mouton W, et al. Pulmonary inflammation decreases with ultra-protective ventilation in experimental ARDS under VV-ECMO: a positron emission tomography study. *Front Med (Lausanne)*. 20 févr 2024;11:1338602.
77. Guervilly C, Fournier T, Chommeloux J, Arnaud L, Pinglis C, Baumstarck K, et al. Ultra-lung-protective ventilation and biotrauma in severe ARDS patients on venovenous extracorporeal membrane oxygenation: a randomized controlled study. *Crit Care*. 12 déc 2022;26(1):383.
78. Ashry HSA, Modrykamien AM. Humidification during Mechanical Ventilation in the Adult Patient. *BioMed Research International*. 25 juin 2014;2014:715434.

79. Moro B, Baboi L, Yonis H, Subtil F, Louis B, Guérin C. Accuracy of Delivery and Effects on Absolute Humidity of Low Tidal Volume by ICU Ventilators. *Respir Care*. oct 2018;63(10):1253-63.
80. Huppert L, Matthay M, Ware L. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. févr 2019;40(01):031-9.
81. 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.
82. Guervilly C, Fournier T, Chommeloux J, Arnaud L, Pinglis C, Baumstarck K, et al. Ultra-lung-protective ventilation and biotrauma in severe ARDS patients on veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: a randomized controlled study. *Crit Care*. 12 déc 2022;26:383.
83. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 20 oct 2007;370(9596):1453-7.
84. Richard JC, Sigaud F, Gaillet M, Orkisz M, Bayat S, Roux E, et al. Response to PEEP in COVID-19 ARDS patients with and without extracorporeal membrane oxygenation. A multicenter case–control computed tomography study. *Critical Care*. 2 juill 2022;26(1):195.
85. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria; 2023. Disponible sur: <https://www.R-project.org/>
86. 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. *Intensive Care Med*. 2016;42(11):1672-84.

87. Richard JC, Terzi N, Yonis H, Chorfa F, Wallet F, Dupuis C, et al. Ultra-low tidal volume ventilation for COVID-19-related ARDS in France (VT4COVID): a multicentre, open-label, parallel-group, randomised trial. *Lancet Respir Med*. nov 2023;11(11):991-1002.
88. McNamee JJ, Gillies MA, Barrett NA, Perkins GD, Tunnicliffe W, Young D, et al. Effect of Lower Tidal Volume Ventilation Facilitated by Extracorporeal Carbon Dioxide Removal vs Standard Care Ventilation on 90-Day Mortality in Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA*. 21 sept 2021;326(11):1013-23.
89. Fumagalli J, Pesenti A. Ventilation during extracorporeal gas exchange in acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 1 févr 2024;30(1):69-75.
90. Protti A, Andreis DT, Monti M, Santini A, Sparacino CC, Langer T, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation: any difference between statics and dynamics? *Crit Care Med*. avr 2013;41(4):1046-55.
91. Vergani G, Cressoni M, Crimella F, L'Acqua C, Sisillo E, Gurgitano M, et al. A Morphological and Quantitative Analysis of Lung CT Scan in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome and in Cardiogenic Pulmonary Edema. *J Intensive Care Med*. 1 mars 2020;35(3):284-92.
92. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of « baby lung ». *Intensive Care Med*. juin 2005;31(6):776-84.
93. Alessandri F, Di Nardo M, Ramanathan K, Brodie D, MacLaren G. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: a narrative review. *Journal of Intensive Care*. 8 févr 2023;11(1):5.
94. Chiumello D, Busana M, Coppola S, Romitti F, Formenti P, Bonifazi M, et al. Physiological and quantitative CT-scan characterization of COVID-19 and typical ARDS: a matched cohort study. *Intensive Care Med*. déc 2020;46(12):2187-96.
95. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 22 déc 1993;270(24):2957-63.

96. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* juill 1996;22(7):707-10.
97. Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *The New England Journal of Medicine.* 2000;
98. Giosa L, Busana M, Pasticci I, Bonifazi M, Macrì MM, Romitti F, et al. Mechanical power at a glance: a simple surrogate for volume-controlled ventilation. *Intensive Care Med Exp.* 27 nov 2019;7:61.
99. Schmidt M, Hajage D, Lebreton G, Dres M, Guervilly C, Richard JC, et al. Prone Positioning During Extracorporeal Membrane Oxygenation in Patients With Severe ARDS: The PRONECMO Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 26 déc 2023;330(24):2343-53.
100. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 nov 2002;166(10):1338-44.
101. Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest.* avr 2007;131(4):954-63.
102. Penarrubia L, Verstraete A, Orkisz M, Davila E, Boussel L, Yonis H, et al. Precision of CT-derived alveolar recruitment assessed by human observers and a machine learning algorithm in moderate and severe ARDS. *Intensive Care Med Exp.* 17 févr 2023;11(1):8.

Thomachot Alexandre - Physiological and clinical effects of two ultraprotective ventilation strategies in patients with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: the ECMOVENT propensity-matched study.

Thèse Médecine d'Urgence : Lyon 2025 ; n°52

Abstract : Purpose : The optimal ventilation strategy in acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (VV-ECMO) remains unknown. We aimed to evaluate the effects of two ultra-protective ventilatory strategies applied to patients with ARDS and VV-ECMO.

Methods : Our study was an observational, retrospective, single-center study with a before-and-after design. All consecutive patients admitted and treated with VV-ECMO for severe ARDS between 2016 and 2023 were included. Before 2021, patients received a quasi-apneic ventilation strategy in assist-controlled volume mode with a tidal volume (V_T) of 1 ml.kg⁻¹ predicted body weight (PBW). From 2021 onwards, the ventilatory strategy consisted in pressure-controlled mode with a PEEP of 14 cmH₂O and driving pressure (ΔP) of 8 cmH₂O. The study primary outcome was time to successful ECMO weaning at day-90 after VV-ECMO canulation, evaluated using a Fine and Gray competitive risk adjusted regression model.

Results : 134 patients were enrolled, with 82 receiving the VT1 strategy, and 52 the $\Delta P8$ strategy. The day-90 survival rate was 32% with the VT1 strategy, and 42% with the $\Delta P8$ strategy ($P=0.27$). Time to successful VV-ECMO weaning was 8 [5–13] days in day-90 survivors, with no significant difference between groups. Over the first 7 days of ECMO, the $\Delta P8$ strategy was associated with significantly higher driving pressure, lower PaCO₂, and higher static elastic mechanical power compared with the VT1 strategy.

Conclusion : In the specific context of our center, a ventilatory strategy targeting a PEEP of 14 cmH₂O and a ΔP of 8 cmH₂O did not lead to a shorter ECMO run in patients with severe ARDS, compared to a strategy in volumetric mode with a V_T of 1 ml.kg⁻¹ PBW.

Mots clés : extracorporeal membrane oxygenation; ultraprotective ventilation; mechanical ventilation; mechanical power; ventilator-induced lung injuries

JURY : Président : Monsieur le Professeur Jean-Christophe Richard
Membres : Monsieur le Professeur Matteo Pozzi
Monsieur le Professeur Youri Yordanov
Monsieur le Docteur Laurent Bitker
Monsieur le Docteur David Pinero

DATE DE SOUTENANCE : Vendredi 04 avril 2025

Thomachot Alexandre - Comparaison de deux stratégies de ventilation ultra-protectrice dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë sévère traité par oxygénation extracorporelle veino-veineuse. Etude ECMOVENT.

Thèse Médecine d'Urgence : Lyon 2025 ; n°52

Résumé : *Introduction* : Les patients présentant un tableau de SDRA sévère peuvent bénéficier d'une suppléance par circulation extracorporelle veino-veineuse (ECMO V-V). La stratégie ventilatoire au décours n'est pas précisément définie.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude monocentrique, observationnelle, rétrospective, avant/après chez les patients ayant bénéficié d'une ECMO veino-veineuse en réanimation médicale à l'hôpital de la Croix-Rousse entre 2016 et 2023. Avant 2021, les patients ont reçu une ventilation quasiment apnéique en VAC avec un V_T réglé à 1 ml.kg^{-1} de PPT (VT1). A partir de 2021, les patients ont reçu une ventilation en mode BIPAP avec une PEP à $14 \text{ cmH}_2\text{O}$ et une pression motrice à $8 \text{ cmH}_2\text{O}$ ($\Delta P8$). Le critère de jugement principal était le délai de sevrage réussi de l'ECMO à J90 évalué par un modèle de Fine and Gray afin de prendre en compte le risque compétitif de décès.

Résultats : 134 patients ont été inclus dans l'étude, 82 ont reçu la stratégie VT1 et 52 la stratégie $\Delta P8$. Le taux de survie à 90 jours était de 32% avec la stratégie VT1 contre 42% avec la stratégie $\Delta P8$ ($P=0,27$). Le délai de sevrage réussi de l'ECMO était de 8 [5-13] jours, chez les patients encore vivant au jour 90, sans différence entre les groupes. Il existe une augmentation significative de la pression motrice, de la puissance mécanique statique et une baisse de la PaCO_2 dans le groupe $\Delta P8$.

Conclusion : Dans le contexte spécifique de notre centre, nous n'avons pas mis en évidence de différence sur le délai jusqu'au sevrage de l'ECMO VV entre une stratégie ultra-protectrice en mode pressionnel appliquant une pression motrice à $8 \text{ cmH}_2\text{O}$, comparativement à une stratégie en volume contrôlé avec un V_T à 1 mL.kg^{-1} de PPT.

Mots clés : ventilation ultra protectrice, ventilation mécanique, circulation extra-corporelle, puissance mécanique, ventilator-induced lung injuries

JURY : Président : Monsieur le Professeur Jean-Christophe Richard

Membres : Monsieur le Professeur Matteo Pozzi

Monsieur le Professeur Youri Yordanov

Monsieur le Docteur Laurent Bitker

Monsieur le Docteur David Pinero

DATE DE SOUTENANCE : Vendredi 04 avril 2025