

Université de Montréal

**Étude multicentrique sur les stratégies de ventilation
mécanique employées chez les enfants avec un œdème
pulmonaire lésionnel**

par

Miriam Santschi

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maître en Sciences (M.Sc.)
en Sciences Biomédicales
Option Recherche Clinique Biomédicale

Août, 2009

© Miriam Santschi, 2009

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé

**Étude multicentrique sur les stratégies de ventilation
mécanique employées chez les enfants avec un œdème
pulmonaire lésionnel**

présenté par

Miriam Santschi

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Dr François Proulx	Président-rapporteur
Dr Philippe Juvet	Directeur de recherche
Dre France Gauvin	Codirectrice de recherche
Dr Yves Berthiaume	Membre du jury

RÉSUMÉ

Des études adultes sur l'œdème pulmonaire lésionnel et le Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë ont mené à l'établissement de recommandations sur les stratégies de ventilation mécanique à employer chez ces patients. Cependant, il n'est pas clair si les recommandations adultes sont également bénéfiques pour l'enfant.

Objectif

Décrire les stratégies de ventilation mécanique employées chez les enfants atteints d'un œdème pulmonaire lésionnel.

Méthodes

Étude épidémiologique transversale tenue dans 59 unités de Soins Intensifs Pédiatriques de 12 pays en Amérique du Nord et en Europe. Six jours d'étude ont eu lieu entre juin et novembre 2007. Les enfants atteints d'un œdème pulmonaire lésionnel étaient inclus et des données sur la sévérité de leur maladie, les paramètres de ventilation mécanique et les thérapies adjuvantes employées ont été recueillies.

Résultats

Des 3823 enfants dépistés, 414 (10.8%) avaient un œdème pulmonaire lésionnel et 165 (40%) ont été inclus dans l'étude (124 étaient sous ventilation mécanique conventionnelle, 27 sous ventilation à haute

fréquence par oscillation et 14 sous ventilation non invasive). Dans le groupe sous ventilation conventionnelle, 43.5% étaient ventilés avec un mode contrôlé à pression, le volume courant moyen était de 8.3 ± 3.3 ml/kg et l'utilisation de la PEP et FiO₂ était hétérogène.

Conclusions

Cette étude démontre une hétérogénéité dans les stratégies de ventilation mécanique employées chez les enfants souffrant d'un œdème pulmonaire lésionnel. Celle-ci pourrait être en partie reliée à la robustesse des critères diagnostiques actuellement utilisés pour définir l'ALI/SDRA. Une évaluation rigoureuse de ces stratégies est nécessaire pour guider la standardisation des soins et optimiser l'issue de ces patients.

Mots clés

Œdème pulmonaire lésionnel, Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë, Ventilation mécanique, Enfant, Épidémiologie, Soins Intensifs Pédiatriques

ABSTRACT

Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome are life-threatening conditions frequently leading to respiratory support with mechanical ventilation. Studies on mechanical ventilation strategies in adult patients have led to lung protective ventilation recommendations. However, there are few pediatric clinical trials on optimal mechanical ventilation management in Acute Lung Injury and it is still unclear if strategies studied in adults are equally beneficial to children.

Objective

Describe mechanical ventilation strategies in Acute Lung Injury in children.

Methods

Cross-sectional study for six 24-hour periods from June to November 2007 across 59 Pediatric Intensive Care Units in 12 countries in North America and Europe. We identified children meeting Acute Lung Injury criteria and collected detailed information on illness severity, mechanical ventilation support and use of adjunctive therapies.

Results

Of 3823 patients screened, 414 (10.8%) were diagnosed with Acute Lung Injury and 165 were included in the study (124 received conventional mechanical ventilation, 27 high frequency oscillatory ventilation, 14 non-invasive mechanical ventilation). In the conventional mechanical ventilation

group, 43.5% were ventilated in a pressure control mode, the mean tidal volume was 8.3 ± 3.3 ml/kg and there was no clear relationship between PEEP and FiO_2 delivery.

Conclusions

Our study reveals inconsistent mechanical ventilation practice and use of adjunctive therapies in children with Acute Lung Injury. Rigorous evaluation of ventilator management strategies in children with an Acute Lung Injury are urgently needed to guide standardization of care and optimize clinical outcomes.

Key words

Acute Lung Injury, Respiratory Distress Syndrome, Mechanical Ventilation, Child, Epidemiology, Pediatric Intensive Care

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	i
ABSTRACT	iii
LISTE DES TABLEAUX.....	vii
LISTE DES FIGURES	viii
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	ix
REMERCIEMENTS	xiii
INTRODUCTION	1
INCIDENCE, MORTALITÉ DE L'ALI ET DU SDRA.....	1
DÉFINITION DE L'ALI ET DU SDRA.....	2
PATHOPHYSIOLOGIE DE L'ALI ET DU SDRA.....	4
ÉVOLUTION CLINIQUE DE L'ALI ET DU SDRA	5
TRAITEMENT DE L'ALI ET DU SDRA.....	6
VENTILATION MÉCANIQUE ET PROTECTION PULMONAIRE	7
<i>Ventilation à haute fréquence par oscillation</i>	10
<i>Ventilation avec de petits volumes courants</i>	12
<i>Pression positive en fin d'expiration et recrutement pulmonaire</i> ...	16
<i>Ventilation non invasive</i>	18
RATIONNELLE DE L'ÉTUDE	19
ARTICLE	22
ABSTRACT	23
INTRODUCTION.....	25
METHODS.....	27
<i>Study design</i>	27
<i>Patient selection</i>	27
<i>Data collection and management</i>	28
<i>Statistical analysis</i>	29
RESULTS	30
DISCUSSION	34

CONCLUSION	40
ACKNOWLEDGEMENTS	41
REFERENCES	42
TABLES	52
FIGURES.....	57
APPENDIX 1	61
DISCUSSION	64
ÉTUDE TRANSVERSALE	64
ÉTUDE MULTICENTRIQUE.....	71
SITE INTERNET	75
FORCES DE L'ÉTUDE	78
LIMITES DE L'ÉTUDE.....	79
LEÇONS APPRISSES.....	80
PROJETS FUTURS.....	82
CONCLUSION	84
BIBLIOGRAPHIE	86
ANNEXES	xiv

LISTE DES TABLEAUX

<u>Table I</u>	Characteristics of patients.....	52
<u>Table II</u>	Mechanical ventilation mode and parameters.....	54
<u>Table III</u>	Specific treatments.....	56

LISTE DES FIGURES

Figure 1 :

Flow diagram of study population patients.....57

Figure 2 :

Distribution of tidal volume in ml/kg of actual body weight for.....59
patients on conventional invasive mechanical ventilation

Figure 3 :

Graph of distribution of FiO_2 according to PEEP for patients on.....60
conventional invasive mechanical ventilation (panel A) and FiO_2
according to MAP for patients on HFOV (panel B) at 9 am the
day of inclusion

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

Abréviations utilisées dans le texte (en français)

ALI	Œdème pulmonaire lésionnel (« Acute Lung Injury »)
cmH ₂ O	Centimètre d'eau
CO ₂	Dioxyde de Carbone
EIQ	Écart interquartile
ESPNIC	European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care
FiO ₂	Concentration Fractionnelle Inspirée en Oxygène
Hz	Hertz
IC	Intervalle de confiance
ml/kg	Millilitre/kilogramme
PALISI	Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network
PaO ₂	Pression partielle artérielle en Oxygène
PEP	Pression Expiratoire Positive
SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
VHFO	Ventilation à Haute Fréquence par Oscillation
VILI	Lésions pulmonaires induites par la ventilation (« Ventilator Induced Lung Injuries »)
VNI	Ventilation Non Invasive

Abréviations utilisées dans l'article (en anglais)

ALI	Acute Lung Injury
APRV	Airway Pressure Release Ventilation
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
cmH ₂ O	Centimeter of water
CO ₂	Carbon dioxide
CRF	Case Report Form
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
FiO ₂	Fraction of Inspired Oxygen
FRSQ	Fonds de Recherche en Santé du Québec
HFOV	High Frequency Oscillatory Ventilation
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplant
ICU	Intensive Care Unit
I/E ratio	Inspiratory/Expiratory ratio
IQR	Interquartile range
MAP	Mean Airway Pressure
ml/kg	milliliter per kilogram
mmHg	millimeter of mercury
MV	Mechanical ventilation
NIMV	Non Invasive Mechanical Ventilation
NS	non significant
OI	Oxygenation Index

PALIVE	Pediatric Acute Lung Injury Ventilation study
PaO ₂	Partial Pressure of Oxygen in arterial blood
PCO ₂	Partial pressure of Carbon Dioxide
PEEP	Positive End Expiratory Pressure
PICU	Pediatric Intensive Care Unit
PIM	Pediatric Index of Mortality
PIP	Peak Inspiratory Pressure
PRVC	Pressure Regulated Volume Control Ventilation
SpO ₂	Peripheral Oxygen Saturation
UK	United Kingdom

*À Éliane, pour ton courage et ta détermination,
À Débora, Michèle, Annette et Nathalie, parce que vous êtes irremplaçables
et uniques,
À mes parents, pour m'avoir appris que le chemin parcouru est aussi
important que l'arrivée.*

REMERCIEMENTS

Merci premièrement à tous ceux qui ont cru en cette étude et qui, de près ou de loin, ont accepté d'investir temps et énergie pour qu'elle soit possible. Je leur suis infiniment reconnaissante. Sans leur implication désintéressée rien de tout ça n'aurait été possible.

Merci particulièrement à

mon directeur de recherche, Dr Philippe Jovet, pour les nombreux conseils, mais aussi pour le respect et la liberté des idées. Merci de m'avoir ouvert bien des portes.

ma codirectrice de recherche, Dre France Gauvin, pour les encouragements et le support précieux. Merci pour ta bonne humeur contagieuse et ton exemple professionnel inspirant.

Dany Janvier, Yvan Fortier et Dr Éric Rousseau pour leur implication et leur contribution inestimable au développement du site internet.

INTRODUCTION

L'œdème pulmonaire lésionnel (ALI : Acute Lung Injury) et sa forme plus sévère, le Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA), sont des syndromes cliniques caractérisés par une insuffisance respiratoire sévère causée par un œdème pulmonaire résultant d'un dommage alvéolo-capillaire dont les étiologies peuvent être diverses [1]. L'ALI et le SDRA représentent effectivement l'expression pulmonaire de plusieurs maladies systémiques et pulmonaires [2]. L'évolution rapide et sévère de ce syndrome, ainsi que son taux de mortalité élevé, font qu'il demeure, plus de 40 ans après les premiers rapports de cas [3], parmi les maladies représentant les plus grands défis pour les médecins spécialisés en soins intensifs. Il appert également après une décennie très riche en recherche sur le sujet, que plusieurs traitements mis en place dans les unités de soins intensifs pour ces patients pourraient être délétères.

INCIDENCE, MORTALITÉ DE L'ALI ET DU SDRA

Les patients avec un ALI ou un SDRA représentent 3 à 19% des admissions aux soins intensifs adultes et 9 à 27% des patients sous

ventilation mécanique [4-7]. L'ALI et le SDRA ont un taux de mortalité de 15 à 72% selon les études adultes [4, 5, 7, 8].

Dans les unités de soins intensifs pédiatriques, les patients avec un ALI représentent 2 à 7% des admissions et 5 à 10% des patients nécessitant un support respiratoire avec ventilation mécanique [9, 10]. La mortalité rapportée dans ces études varie de 22 à 35% pour l'ALI [9-11]. Par contre, la mortalité pour les patients atteints de la forme la plus sévère, soit le SDRA, peut atteindre jusqu'à 44% [10]. Les cas d'ALI représentent plus du tiers des décès dans les unités de soins intensifs pédiatriques [10]. L'ALI est donc l'une des pathologies les plus mortelles en soins critiques pédiatriques.

DÉFINITION DE L'ALI ET DU SDRA

Bien que les premières descriptions de patients souffrant de SDRA remontent à 1967 [3], un consensus pour une définition uniforme de ce syndrome clinique n'a été établie qu'en 1988 [12]. La conférence de consensus Américaine-Européenne sur le SDRA (« American-European consensus conference on Acute Respiratory Distress Syndrome ») a alors développé une définition clinique de l'ALI et du SDRA pour y amener une certaine uniformité et clarifier le concept. La conférence a défini un ALI

comme le début aigu d'infiltrats pulmonaires bilatéraux sans évidence de défaillance cardiaque gauche ($Paw \leq 18$ mmHg si mesurée, ou absence d'évidence clinique d'hypertension auriculaire gauche) et une hypoxémie définie par un ratio $PaO_2/FiO_2 < 300$ [13]. Le SDRA, quant à lui, partage les trois premiers critères, la seule différence réside en une hypoxémie plus sévère définie par un ratio $PaO_2/FiO_2 < 200$ [13]. Cette définition a notamment permis d'uniformiser les critères d'inclusion dans les différentes études interventionnelles et thérapeutiques.

Par contre, la fiabilité et la validité de cette définition est présentement remise en question [1]. Effectivement, il est démontré que le ratio PaO_2/FiO_2 varie de façon considérable dépendant de la FiO_2 appliquée, particulièrement si elle est $< 0,5$ ou si la $PaO_2 > 100$ mmHg [14]. De plus, étant donné que les paramètres de ventilation mécanique employés ne font pas partie de la définition, le ratio PaO_2/FiO_2 peut augmenter rapidement après une courte période de ventilation mécanique à pression positive et donc potentiellement changer la catégorisation de l'atteinte pulmonaire (ALI vs SDRA). L'absence de paramètres standards de ventilation mécanique pour évaluer le ratio PaO_2/FiO_2 peut certainement contribuer à augmenter l'hétérogénéité des patients inclus dans les études sur l'ALI/SDRA. Le critère radiologique demeure également controversé, la fiabilité des interprétations radiologiques étant au centre de la question. Une étude a en effet démontré une variabilité interobservateur importante [15]. Lorsque

comparé à des résultats d'autopsie, la sensibilité et spécificité de la définition actuelle de l'ALI/SDRA pour détecter des dommages alvéolaires diffus sont de 75% et 84% respectivement [16]. Cependant, bien qu'elle soit remise en question, cette définition est toujours employée dans les études cliniques sur le sujet.

PATHOPHYSIOLOGIE DE L'ALI ET DU SDRA

L'ALI et le SDRA sont caractérisés par une atteinte pulmonaire sévère se manifestant par un début aigu d'hypoxémie, en plus d'une diminution importante de la compliance pulmonaire augmentant grandement le travail respiratoire des patients qui en sont atteints. L'insulte peut être causée par une atteinte directe des cellules de l'épithélium pulmonaire comme dans un cas d'aspiration, de pneumonie bactérienne ou virale, de quasi-noyade, d'inhalation de toxiques ou secondairement à des contusions pulmonaires; l'atteinte pulmonaire peut aussi être le résultat indirect d'une réponse inflammatoire systémique comme dans un sepsis, un polytraumatisme ou encore, suite à des transfusions massives ou une circulation extracorporelle [2, 13, 17]. Bien que l'ALI et le SDRA peuvent être causés par des maladies hétérogènes, l'atteinte pulmonaire demeure la même peu importe l'élément déclencheur. L'atteinte pathognomonique de ce syndrome est une rupture de l'intégrité de la barrière alvéolo-capillaire qui permet l'influx

d'un liquide riche en protéines dans l'espace alvéolaire. La perte de l'intégrité épithéliale contribue non seulement à l'œdème pulmonaire, mais les lésions aux cellules de type II diminuent la production de surfactant, élément essentiel pour la stabilité des alvéoles lors du cycle respiratoire [2]. Une fois la lésion initiale établie, il y a amplification de la réponse inflammatoire, notamment par l'intermédiaire de cytokines pro-inflammatoires et du système de la coagulation, ce qui contribue à entretenir et aggraver l'atteinte pulmonaire [2].

ÉVOLUTION CLINIQUE DE L'ALI ET DU SDRA

L'évolution de ce syndrome clinique est caractérisée par 3 phases distinctes. La phase aiguë (exsudative) s'étend sur environ une semaine et est caractérisée par une hypoxémie sévère, une diminution de la compliance pulmonaire et des infiltrats pulmonaires bilatéraux [18]. Ces anomalies sont causées par un œdème alvéolaire et interstitiel, une congestion capillaire, une obstruction des petits vaisseaux pulmonaires et des membranes hyalines dans les alvéoles [2]. De plus, la présence d'un liquide riche en protéines dans l'espace alvéolaire contribue également à la production de surfactant anormal ou à l'inactivation de celui-ci [18]. Certains patients vont guérir complètement après ce premier stade, alors que pour d'autres la maladie va progresser. Durant la phase subaiguë, qui

survient environ 5 à 7 jours après le début de la maladie, on observe une persistance de l'hypoxémie, une augmentation de l'espace mort alvéolaire et une diminution de la compliance pulmonaire [18]. Pathologiquement, on observe une fibrose interstitielle avec une prolifération des cellules alvéolaires de type II, ainsi qu'une obstruction et destruction de certaines portions de la microcirculation pulmonaire [18]. Finalement, vers le quatorzième jour, une phase chronique s'installe chez les patients avec une persistance de l'atteinte pulmonaire. À ce stade, la compliance pulmonaire demeure faible et il y a augmentation significative de l'espace mort alvéolaire. Cette phase correspond à une fibrose pulmonaire extensive avec oblitération de l'architecture alvéolaire normale et le développement progressif d'emphysème [2, 18].

TRAITEMENT DE L'ALI ET DU SDRA

Il n'existe aucun traitement spécifique de l'ALI/SDRA, la pierre angulaire de la prise en charge consiste à traiter la cause primaire de l'atteinte pulmonaire (par exemple, donner des antibiotiques pour traiter un sepsis ou une infection pulmonaire), et à offrir un traitement de support respiratoire au patient le temps que le poumon se remette de l'insulte primaire.

La grande majorité des patients atteints d'un ALI/SDRA vont nécessiter un support respiratoire et pour la plupart d'entre eux une intubation endotrachéale et une ventilation mécanique invasive. Une étude prospective de deux centres pédiatriques américains a démontré que 72% des enfants qui développeront un ALI, sont déjà intubés au moment du diagnostic de l'atteinte pulmonaire et que 46% de ceux qui ne sont pas intubés initialement, nécessiteront une ventilation mécanique invasive dans le cours de l'évolution de leur atteinte pulmonaire [11]. Dans cette étude, seulement 15% des patients avec un ALI n'ont pas nécessité d'intubation; par contre, une certaine proportion de ces patients ont eu un support avec de la ventilation non invasive (VNI). Donc, la très grande majorité des enfants atteints d'un ALI nécessitent un support avec de la ventilation mécanique dans le cours de leur atteinte pulmonaire.

VENTILATION MÉCANIQUE ET PROTECTION PULMONAIRE

La ventilation mécanique à pression positive peut potentiellement aggraver les dommages pulmonaires. Des études expérimentales ont démontré que la ventilation avec des volumes courants élevés peut léser le poumon en causant une rupture de l'épithélium et de l'endothélium pulmonaires, relâchant ainsi des médiateurs inflammatoires [19]; d'autres études ont

démontré l'effet potentiellement toxique de fractions d'oxygène (FiO_2) élevées [20].

Le mécanisme par lequel la ventilation mécanique cause les lésions pulmonaires est expliqué par les changements répétitifs du volume pulmonaire, causant une hyperdistension des alvéoles à l'inspiration (barotrauma/volutrauma) et un collapsus des alvéoles à l'expiration (atélectotrauma). L'hyperdistension des alvéoles à l'inspiration peut directement entraîner des lésions pulmonaires, notamment par la rupture de l'épithélium alvéolaire, favorisant la relâche des médiateurs inflammatoires [2]. De plus, les cycles répétitifs de lésions de cisaillement, soit la fermeture puis réouverture répétée des voies aériennes en fin d'expiration, peut causer une rupture de la couche de surfactant, une augmentation de la discordance ventilation-perfusion et une aggravation de l'hypoxémie [2]. Également, de hautes concentrations d'oxygène ($FiO_2 > 0.60$) peuvent causer une relâche de cytokines qui contribuent à l'exacerbation de l'atteinte pulmonaire et même une réponse inflammatoire systémique, résultant en un syndrome de défaillance multiviscérale [21]. Ces lésions pulmonaires secondaires entraînées par l'application de pressions pulmonaires positives portent le nom de VILI (Ventilator Induced Lung Injuries).

Ces trouvailles ont mené à de nombreuses études portant sur différentes stratégies de ventilation mécanique ayant pour but de protéger le poumon (« lung protective ventilation »). Bien que certaines études aient démontré que de telles stratégies diminuent la réponse inflammatoire pulmonaire et systémique [22], peu de ces stratégies ont démontré un réel avantage clinique lorsque appliquées à des patients souffrant d'un ALI/SDRA [23]. Les stratégies de ventilation généralement recommandées par les experts comprennent entre autres: ventiler avec un volume courant autour de 6 ml/kg; viser une pression plateau < 30 cmH₂O en diminuant au besoin le volume courant jusqu'à 4 ml/kg; ajuster le niveau de pression expiratoire positive (PEP) afin d'éviter les collapsus pulmonaires en fin d'expiration; ajuster la PEP et la FiO₂ selon une échelle préétablie [24, 25].

Dans les prochains paragraphes nous aborderons différentes stratégies de ventilation mécanique et les évidences de leurs bénéfices rapportés dans la littérature. Les stratégies étudiées sont multiples, nous regarderons plus spécifiquement la ventilation à haute fréquence par oscillation, la ventilation à petits volumes courants, l'optimisation de la PEP et les manœuvres de recrutement, et la ventilation non invasive.

Ventilation à haute fréquence par oscillation

La ventilation à haute fréquence par oscillation (VHFO) cause un mouvement moléculaire qui va oxygéner le patient et éliminer le CO₂ par des changements oscillatoires rapides (5-15 Hz) de la pression autour de la pression moyenne des voies aériennes. Les avantages de la VHFO incluent : 1) une ventilation à de très petits volumes courants, diminuant ainsi les changements de pression et 2) une diminution de la suppression de production de surfactant [26]. La VHFO évite l'utilisation de hautes pressions inspiratoires et prévient le recrutement-dérecrutement répétitif de l'alvéole instable, diminuant ainsi, théoriquement, à la fois le risque de barotrauma, de volotrauma et d'atélectotrauma [27].

Certaines études randomisées comparant la VHFO et la ventilation mécanique conventionnelle chez des patients souffrant d'un SDRA ont démontré une amélioration de l'oxygénation, mais aucune n'a démontré de diminution de la mortalité [28-30]. En effet, une étude pédiatrique a démontré une amélioration de l'oxygénation (c.-à-d. une diminution de l'index d'oxygénation et une augmentation du ratio PaO₂/FiO₂) chez les patients ventilés en VHFO lorsque comparés à la ventilation conventionnelle [28]. Cependant, bien que cette étude démontre une tendance vers une diminution de la mortalité avec l'utilisation de la VHFO, elle n'est pas statistiquement significative. Le risque relatif de mortalité est de 0.83 (IC :

0.43-1.62) et la durée de ventilation mécanique n'est pas statistiquement différente entre les deux groupes de patients (22±17 jours dans le groupe ventilation conventionnelle et 20±27 jours dans le groupe VHFO; p :ns) [28]. Une étude randomisée effectuée chez des adultes souffrant d'un SDRA rapporte un risque relatif de mortalité de 0.72 (IC : 0.50-1.03) avec la VHFO sans démontrer d'avantage sur le niveau d'oxygénation, contrairement à l'étude pédiatrique [29]. La conclusion d'une revue systématique Cochrane sur le sujet est qu'il n'y a pas d'évidence suffisante pour conclure que la VHFO diminue la mortalité ou la morbidité à long terme chez les patients autant pédiatriques qu'adultes souffrant d'un ALI ou d'un SDRA [31]. Selon les recommandations adultes actuelles, la VHFO devrait être réservée pour des patients chez qui les stratégies de ventilation mécanique de protection pulmonaire ont échouées, comme traitement de dernier recours [24].

Dans la plupart des unités de soins intensifs, la VHFO est typiquement débutée une fois que le patient a échoué un essai de ventilation mécanique conventionnelle [21]. L'utilisation de la VHFO dans les unités de soins intensifs pédiatriques semble par contre très dépendante du centre et du pays étudié. Farias *et al.* rapportait que 1.5% des enfants dans les unités de soins intensifs pédiatriques étaient ventilés avec de la VHFO sans préciser leur diagnostic sous-jacent [32]. Une étude américaine a démontré que la VHFO était le mode de ventilation initial chez 3% des enfants sous ventilation mécanique invasive au moment du diagnostic d'ALI, sans

préciser la proportion totale des enfants avec un ALI qui seront ventilés avec de la VHFO à un moment donné durant l'évolution de leur maladie pulmonaire [11]. Par contre, une récente étude effectuée en Australie et en Nouvelle-Zélande rapporte une utilisation plus élevée de la VHFO dans l'ALI pédiatrique. Dans cette étude, la VHFO était le mode de ventilation initial chez 12% des patients avec un ALI et 29% d'entre eux en ont bénéficiée durant l'évolution de leur maladie [10].

Donc, compte tenu du fait qu'il existe peu d'évidences favorisant l'utilisation de la VHFO chez les patients atteints d'un ALI/SDRA, son utilisation semble très hétérogène parmi les intensivistes pédiatriques. De plus, il n'est pas clair quels paramètres cliniques guident les intensivistes dans leur décision d'avoir recours à la VHFO.

Ventilation avec de petits volumes courants

Le paramètre le plus étudié en ventilation mécanique conventionnelle dans le SDRA est le contrôle du volume courant. Ainsi, de nombreuses études ont tenté de démontrer les avantages de ventiler les patients adultes atteints d'un SRDA avec de plus petits volumes courants (6-8 ml/kg) [5, 33-36]. La rationnelle derrière cette stratégie de ventilation mécanique est de diminuer l'hyperdistension des alvéoles en fin d'inspiration et ainsi diminuer les risques de barotrauma/volotrauma.

Trois études avec un petit nombre de patients (n= 52 à 120) ont comparé des volumes courants de 7 ml/kg (groupe d'intervention) à un volume courant traditionnel de 10 ml/kg [5, 35, 36]. Aucune de ces études n'a démontré une diminution significative de la mortalité. Par contre, deux autres études ont démontré une diminution de la mortalité avec une ventilation avec de bas volumes courants. Celles-ci ont comparé une ventilation avec des volumes courants de 6 ml/kg (groupe d'intervention) à une ventilation avec des volumes courants de 12 ml/kg (groupe contrôle) [33, 34]. La première étude a inclus 53 patients et démontré une diminution de la mortalité statistiquement significative dans le groupe d'intervention (38% vs 71%; $p < 0.001$). La seconde étude, la plus importante effectuée sur le sujet, a inclus 861 patients adultes et a démontré une diminution significative de la mortalité (31.0% vs 39.8%, $p = 0.007$), ainsi qu'une augmentation du nombre de jours sans ventilation (« ventilator-free days ») dans les 28 premiers jours (12 ± 11 jours vs 10 ± 11 jours, $p = 0.007$) [34]. Cette étude a donc convaincu plusieurs experts de recommander une ventilation à bas volume courant (6 ml/kg) chez les patients avec SDRA [24, 25, 34].

Cependant, comme on peut le constater, les résultats des études sur le volume courant dans le SDRA n'ont pas démontré des résultats uniformes [5, 33-36]. Ainsi, certains experts se sont questionnés sur le choix du

volume courant traditionnel (12 ml/kg) dans la dernière étude [34]. En effet, des études observationnelles effectuées peu avant la publication de cette étude démontraient que les patients adultes souffrant d'un SDRA étaient ventilés avec des volumes courants de 8.3 ± 1.9 ml/kg [4] et 8.7 ± 2.0 ml/kg [5]. Donc, plus de 3 ml/kg plus bas que le groupe de référence de l'étude. Par la suite, certains experts ont plutôt recommandé d'éviter des volumes courants trop élevés (>10 ml/kg) [35], alors que d'autres visaient un volume courant encore plus bas (<6 ml/kg) [33, 34]. Une méta-analyse effectuée sur les études utilisant un faible volume courant dans la ventilation mécanique en ALI conclue que l'hétérogénéité des groupes contrôles pourrait expliquer l'apparente contradiction des résultats rapportés [37]. En effet, les deux études qui démontraient un avantage de la ventilation mécanique à petits volumes courants [33, 34] avaient des groupes contrôles avec des volumes courants plus hauts que ce qui était utilisé dans la pratique actuelle. Par ce fait, la communauté scientifique s'est questionnée si c'est le fait d'augmenter le volume courant et les pressions de ventilation du groupe contrôle qui a augmenté la mortalité dans ce groupe ou si c'est plutôt la diminution du volume courant et des pressions de ventilation dans le groupe intervention qui a diminué la mortalité dans celui-ci. Donc, cette méta-analyse conclut qu'aucune de ces études ne fournit une base scientifique suffisante pour recommander l'utilisation de routine d'un bas volume courant pour les patients avec SDRA si les

pressions plateau sont maintenues entre 28 et 32 cmH₂O [37]. La communauté scientifique demeure ainsi divisée sur le sujet.

Dans les années qui ont suivi la publication des ces études, une tendance vers une diminution du volume courant employé a été observée, mais encore au-dessus de 6 ml/kg et avec des variations importantes [38, 39]. Les différents groupes d'experts recommandent actuellement d'éviter de hauts volumes courants et de hautes pressions plateau chez les patients souffrant d'un ALI/SDRA. Ils suggèrent également d'utiliser de petits volumes courants (6ml/kg) et de minimiser la pression plateau < 30 cmH₂O [24, 25].

Aucune étude pédiatrique n'a examiné les avantages d'une diminution du volume courant sur le devenir des enfants avec un ALI/SDRA. Cependant, une diminution du volume courant employé chez les patients pédiatriques a été observée après la publication des différentes études chez l'adulte. Ainsi, deux études effectuées vers la fin des années 90 rapportaient un volume courant moyen de 10 ml/kg chez les enfants ventilés mécaniquement pour un ALI [11, 32]. Une étude plus récente effectuée en 2004-2005 a quant à elle rapporté des volumes courants moyens de 8 ml/kg, reflétant la tendance vers une diminution du volume courant observée dans les unités de soins intensifs adultes [10]. Cependant, point intéressant, cette étude observationnelle rapporte également que les

patients ventilés avec de bas volumes courants avaient un risque de mortalité plus élevé que le reste des patients même une fois que les données étaient ajustées pour la sévérité de la maladie pulmonaire [10]. Les intensivistes pédiatriques semblent donc suivre le courant débuté dans les unités de soins intensifs adulte et tendent à employer de plus petits volumes courants chez les patients souffrant d'un ALI/SDRA. Cependant, d'autres études sont nécessaires avant de pouvoir déterminer quelle stratégie de ventilation mécanique sera la plus bénéfique pour des enfants souffrant d'un ALI quant au volume courant optimal à utiliser.

Pression positive en fin d'expiration et recrutement pulmonaire

L'application d'une pression positive en fin d'expiration permet de garder ouvertes certaines zones pulmonaires, qui auraient tendance à se collaber avec chacun des cycles respiratoires. Habituellement, l'application de la PEP vise à éviter que la pression en fin d'expiration descende en dessous du point d'inflexion inférieur de la courbe pression-volume afin d'assurer le recrutement adéquat du poumon [2]. L'application de la PEP permet ainsi de diminuer les lésions pulmonaires causées par une fermeture/réouverture répétée de ces alvéoles. La PEP permet également d'améliorer l'oxygénation du patient étant donné qu'une plus grande proportion du poumon contribue aux échanges gazeux et aide à diminuer la FiO_2 [2]. Par contre, la PEP contribue également à augmenter les pressions pulmonaires

totales et si trop élevée, peut contribuer à l'hyperdistension des alvéoles et ainsi contribuer aux lésions pulmonaires [40].

Plusieurs études se sont penchées sur le niveau optimal de PEP à employer chez les patients souffrant d'un ALI ou SDRA [33, 40, 41]. La seule étude qui a démontré une diminution de la mortalité avec des PEP plus élevées n'incluait que 53 patients et avait un taux de mortalité supérieur à ce qui est décrit dans la littérature dans le groupe contrôle (71%) [33]. Deux autres études effectuées chez des patients adultes n'ont pas démontré de différence sur la mortalité avec une stratégie de PEP élevée [40, 41]. Par contre, Mercat et al. a démontré qu'une stratégie de recrutement pulmonaire pourrait augmenter le nombre de jours sans ventilation (ventilator-free days) [7 jours (EIQ 0-19) vs 3 jours (EIQ 0-17); $p=0.04$] et de jours sans défaillance d'organe [6 jours (EIQ 0-18) vs 2 jours (EIQ 0-16); $p=0.04$] [41]. Dans cette étude, la PEP était ajustée pour viser des pressions plateau de 28-30 cmH₂O, alors que le patient était ventilé avec un volume courant de 6 ml/kg. Donc, jusqu'à maintenant, les différentes stratégies d'application de la PEP n'ont pas démontré de diminution de la mortalité associée à une stratégie de PEP élevée, mais pourraient possiblement contribuer à diminuer le nombre de jours de ventilation selon cette dernière étude.

Pour le moment aucune étude pédiatrique n'a été entreprise sur ce sujet. Cependant, les algorithmes de PEP décrits dans les études adultes ont été utilisés dans certaines études pédiatriques pour standardiser les stratégies de ventilation mécanique dans des études interventionnelles [42].

Ventilation non invasive

La ventilation non invasive (VNI) consiste en l'application d'un support respiratoire sans avoir recours à une intubation endotrachéale. Le but de la VNI est d'offrir un support respiratoire au patient en évitant les risques associés à une intubation endotrachéale (pneumonies nosocomiales associées à la ventilation, lésions trachéales, barotraumatisme, etc.). Cependant, la VNI a plusieurs limites dans son utilisation : la pression maximale qui peut être appliquée est plus basse qu'en ventilation conventionnelle, elle requiert une certaine coopération de la part du patient et n'offre aucune protection des voies aériennes. Alors que son utilisation est démontrée bénéfique dans plusieurs pathologies, notamment l'œdème pulmonaire cardiogénique [43] et les insuffisances respiratoires aiguës chez les patients souffrant de maladie pulmonaire obstructive chronique [44], son rôle dans la ventilation mécanique de patients avec un ALI/SDRA demeure beaucoup plus controversée.

Une méta-analyse sur le rôle de la VNI chez les patients souffrant d'un ALI/SDRA a répertorié les résultats de 3 études [45-47]. L'utilisation de la VNI n'a pas démontré de diminution significative dans le taux d'intubation [risque relatif -0.17; IC 95% : -0.38, 0.04] ou de mortalité [risque relatif -0.04; IC 95% : -0.20, 0.12] [48]. Il n'y a pas d'étude pédiatrique portant sur l'utilisation de la VNI chez les enfants souffrant d'un ALI /SDRA. La place exacte de la VNI dans la prise en charge de ces patients reste donc à déterminer.

RATIONNELLE DE L'ÉTUDE

Les enfants avec un ALI/SDRA représentent encore un défi pour tout intensiviste pédiatrique. Causé par des maladies hétérogènes, l'ALI/SDRA demeure un des syndromes les plus mortels en soins critiques pédiatriques. De plus, il est clair que la plupart de ces patients nécessitent un support respiratoire dans le cours de leur maladie. Bien que nécessaire, ce dernier peut devenir délétère de différentes façons et contribuer à entretenir et même causer des lésions pulmonaires additionnelles. Les différentes études adultes sur les stratégies de ventilation mécanique à employer dans les cas d'ALI et SDRA ont contribué à établir des recommandations adultes pour la ventilation mécanique de patients souffrant d'un SDRA. Toutefois, ces évidences demeurent toutes controversées. Ainsi, le Surviving Sepsis

Campaign a émis les recommandations suivantes quant à la ventilation mécanique des patients avec un SDRA secondaire au sepsis : volume courant de 6 ml/kg; limiter la pression plateau à 30 cmH₂O; ajuster la PEP afin d'éviter le collapsus pulmonaire extensif à la fin de l'expiration; la VNI peut être tentée chez certains patients avec une atteinte pulmonaire plus légère [25]. Ces recommandations endossées par d'autres groupes d'experts ont peut-être contribué à diminuer la mortalité du SDRA. En effet les études ont démontré une diminution du taux de mortalité du SDRA de 1,1%/année entre 1994 et 2006 [8].

Par contre, aucune recommandation quant aux stratégies de ventilation mécanique à employer chez des enfants souffrant d'un ALI/SDRA n'a été émise [25]. Bien que les experts estiment qu'il est probablement adéquat de suivre les recommandations adultes pour la ventilation mécanique des enfants souffrant d'un ALI/SDRA, il n'est pas clair dans la littérature quelles sont les stratégies de ventilation actuellement employées chez ces enfants et si les intensivistes pédiatriques suivent ces recommandations. De plus, étant donné l'absence d'études spécifiquement pédiatriques, il n'est pas clair si les stratégies employées actuellement chez les adultes sont aussi bénéfiques chez l'enfant. Nous estimons que des études sur les pratiques cliniques actuelles en ventilation mécanique chez les enfants avec un ALI/SDRA sont la première étape pour éventuellement répondre à ces questions.

Notre hypothèse est qu'il y a actuellement une variabilité importante des stratégies de ventilation mécanique employées par les intensivistes pédiatriques pour des enfants souffrant d'un ALI/SDRA. Ceci pourrait découler directement de l'absence de recommandations pédiatriques et d'une littérature sur le sujet qui demeure insuffisante.

Les objectifs principaux de cette étude sont de décrire les stratégies de ventilation mécanique invasive et non invasive employées actuellement chez les enfants souffrant d'un ALI/SDRA dans un grand échantillon d'unités de soins intensifs pédiatriques en Amérique du Nord et en Europe. De plus, nous souhaitons déterminer la faisabilité d'études interventionnelles dans cette population.

ARTICLE

Acute Lung Injury in Children: Therapeutic Practice and Feasibility of International Clinical Trials

Miriam Santschi M.D.^{1,2} and Philippe Jouvét M.D.², Francis Leclerc M.D.³, France Gauvin M.D.², Christopher J.L. Newth M.D.⁴, Christopher L. Carroll M.D.⁵, Heidi Flori M.D.⁶, Robert C. Tasker M.D.⁷, Peter C. Rimensberger M.D.⁸, Adrienne G. Randolph M.D.⁹ for the PALIVE Investigators*, the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network (PALISI) and the European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC)

¹Department of Pediatrics, Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Canada; ²Department of Pediatrics, Division of Pediatric Critical Care Medicine, Hôpital Sainte-Justine, Montréal, Canada; ³Service de réanimation pédiatrique, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, France; ⁴Department of Anesthesia and Critical Care Medicine, Children's Hospital Los Angeles, USA; ⁵Department of Pediatrics, Connecticut Children's Medical Center, USA; ⁶Department of Critical Care, Children's Hospital and Research Center, Oakland, USA; ⁷Department of Pediatrics, Addenbrookes Hospital, Cambridge, United Kingdom; ⁸Division of Pediatric and Neonatal Intensive Care, Department of Pediatrics, University Hospital of Geneva, Switzerland; ⁹Department of Anesthesia, Children's Hospital Boston, USA

* PALIVE investigators listed in appendix 1

Trial registration: NCT00521625

Corresponding author

Miriam Santschi, MD
Département de pédiatrie
Faculté de médecine et des sciences de la santé
Université de Sherbrooke
3001 12^e avenue Nord, Sherbrooke (QC) J1H 5N4, Canada
Phone: +1 (819) 346-1110 ext. 14634
Fax: +1 (819) 564-5398

ABSTRACT

Rationale

In contrast to adult medicine, there are few clinical trials to guide mechanical ventilation management in children with Acute Lung Injury.

Objectives

To describe mechanical ventilation strategies in Acute Lung Injury and to estimate the number of eligible patients for clinical trials on mechanical ventilation management.

Methods

We performed a cross-sectional study for six 24-hour periods from June to November 2007 across 59 Pediatric Intensive Care Units in 12 countries in North America and Europe. We identified children meeting Acute Lung Injury criteria and collected detailed information on illness severity, mechanical ventilation support and use of adjunctive therapies.

Measurements and Main Results

Of 3823 patients screened, 414 (10.8%) were diagnosed with Acute Lung Injury but only 165 patients (4.3%) met inclusion/exclusion criteria and therefore would have been eligible for a clinical trial. Of these, 124 received conventional mechanical ventilation, 27 high frequency oscillatory ventilation and 14 non-invasive mechanical ventilation. In the conventional mechanical

ventilation group, 43.5% were ventilated in a pressure control mode with a mean tidal volume of 8.3 ± 3.3 ml/kg and no clear relationship between PEEP and FiO_2 delivery. Use of adjunctive treatments was also highly variable.

Conclusions

Our study reveals inconsistent mechanical ventilation practice and use of adjunctive therapies in children with Acute Lung Injury. Pediatric clinical trials assessing mechanical ventilation management are needed to optimize care. We estimate that a large number of centers (~ 60) are needed to conduct such trials, it is therefore imperative to bring about international collaboration.

Key words: Acute Lung Injury, Respiratory Distress Syndrome, Mechanical Ventilation, Child, Epidemiology

INTRODUCTION

Acute lung injury (ALI), and its more severe form Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), are life-threatening conditions of acute pulmonary inflammation and hypoxia frequently resulting in respiratory failure. ALI/ARDS are associated with high mortality ranging from 33 to 65% in adults [1, 2] and 20 to 35% in children [3-5]. Mechanical ventilator management can impact outcomes in ALI/ARDS and minimizing ventilator-induced lung injury can decrease mortality [6, 7]. In adults, there have been several large (~800-1000 patients) randomized clinical trials with ALI/ARDS assessing ventilator management strategies and clinical interventions.

The main mechanical ventilation strategies studied in adults with ALI/ARDS in the last two decades include low versus high tidal volumes [8-13], moderate versus high positive end-expiratory pressure levels (PEEP) [14, 15], the use of recruitment maneuvers [16, 17], and use of high frequency oscillatory ventilation (HFOV) [18, 19]. These trials contributed to establishing adult guidelines for mechanical ventilation strategies in ALI/ARDS frequently called “lung protective ventilation” that usually include: i) avoidance of high tidal volumes (> 8 ml/kg); ii) limitation of plateau airway pressure (≤ 30 cmH₂O); iii) use of permissive hypercapnia, if needed to minimize plateau pressure and tidal volume; and iv) titration of PEEP to minimize prolonged exposure to high FiO₂ concentrations [20].

In contrast to adults, there are few pediatric clinical trials in children with ALI/ARDS; the largest enrolled only 153 children [21]. As a result, there are no firm data to guide mechanical ventilation management in children with ALI/ARDS. Some experts have recommended that it is reasonable to follow adult guidelines to manage ALI/ARDS in children [20, 22]. One multicenter observational study, however, showed that the use of higher tidal volumes in children with ALI was associated with reduced mortality even when adjusted for severity of lung disease [4]. There are no large, international studies assessing the clinical management of ALI/ARDS in children.

The major aims of the Pediatric Acute Lung Injury VEntilation (PALIVE) study were to describe mechanical ventilation strategies in children with ALI/ARDS in a large, representative sample of North American and European Pediatric Intensive Care Units (PICUs) and to determine the feasibility of performing a large intervention study in children with ALI/ARDS.

METHODS

Study design

We recruited 59 PICUs in North-America (29 centers) and Europe (30 centers). Participating sites are listed in Appendix 1. An executive committee (MS, PJ, AR, PR, and RT) designed the protocol and elaborated the case report form (CRF) with the contribution of pediatric critical care physicians on the steering committee (listed in Appendix 1). Data were collected for 24 hours repeatedly for 6 days, at least 4 weeks apart between June and November 2007. We attempted to recruit 200 patients with ALI/ARDS to include at least 10 patients on HFOV [23-25]. Participating centers sought approval from their institutional review board according to their institutional regulations. Informed patient consent was obtained if requested.

Patient selection

Patients were included if they were on invasive or non-invasive mechanical ventilation (NIMV) with a diagnosis of ALI using the following criteria: *i)* acute onset of hypoxemia; *ii)* bilateral infiltrates on chest X-Ray; *iii)* no clinical evidence of congestive heart failure; and *iv)* sustained hypoxemia defined as: $\text{PaO}_2(\text{mmHg})/\text{FiO}_2$ ratio ≤ 300 [26] or if no arterial blood gas available $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ ratio ≤ 315 with $\text{SpO}_2 < 98\%$ [27]. The

ARDS subgroup included patients with a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio ≤ 200 [26] or a $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ ratio ≤ 235 [27].

Patients with the following characteristics were excluded *a priori*: current post-conception age < 42 weeks; age ≥ 18 years; uncorrected cyanotic congenital heart disease; limitation on life support; brain death; extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support; prior inclusion in the study; and parental refusal.

Data collection and management

In each site all patients in PICU were screened at 9 am on the assigned study days. Using a web-based CRF, we collected demographic data, data on chronic and acute disease, mechanical ventilation mode and parameters, radiologic findings, treatments and complications across sites. Questions were added and excluded using the Delphi method [28] with the contribution of the steering committee. The CRF was implemented by the Laboratoire de Télémétrie Biomédicale du Réseau en Santé Respiratoire du FRSQ (RSR-FRSQ) (<http://palive1.crc.chus.qc.ca>), and all data were collected through the password guarded web site. In each center, data were collected for each patient starting at 9 am on the study day and every 6 hours until the next morning. Study investigators reviewed each CRF to

confirm that the patient met inclusion criteria (*a posteriori* exclusions). Chest X-rays were not systematically reviewed.

Statistical analysis

Categorical data are expressed as frequencies (%) and continuous data as mean \pm standard deviation or median (interquartile range) when distributions were non-normal.

Categorical data were analysed using the Chi-Square test or Fisher Exact test when the frequencies were < 5 . For patient characteristics and specific treatments, continuous variables were analysed using the analysis of variance (ANOVA) test when they had a normal distribution or Kruskal Wallis test if not (Table I and III). For mechanical ventilation modes and parameters, continuous variables were analysed using the Student t-test or Mann-Whitney test (Table II). Data were analyzed with SAS software, version 9.0 (SAS Institute Inc., USA); level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

There were 59 participating PICUs including 30 in Europe (2 Austria, 2 Belgium, 5 France, 5 Germany, 3 Italy, 1 Netherlands, 7 Spain, 2 Sweden, 2 Switzerland, and 1 in the UK) and 29 in North America (8 in Canada (across 5 Provinces) and 21 in the United States (across 17 States)). The mean number of beds was 17 (median 14 beds; interquartile range: 10-20). Overall, 82% of all attending physicians had formal Pediatric Critical Care training, 88% of the PICUs were university-affiliated centers and 68% had a Pediatric Critical Care fellowship program. All PICUs were combined medical and surgical units except for one that cared only for medical patients. Twenty-nine PICUs (49.2%) were designated trauma centers. Fifteen centers (25.4%) had less than 500 admissions/year; 27 (45.8%) had between 500 and 1000 admissions/year and 17 centers (28.8%) had over 1000 admissions/year.

During the six days of study, 3823 patients were screened, 2052 (53.7%) were on mechanical ventilation and 414 had a diagnosis of ALI as reported by site investigators (ALI prevalence in PICU: 10.8%). One hundred and ninety five patients (47.1%) had at least one *a priori* exclusion criteria and 54 (13.0%) had *a posteriori* exclusion criteria for a final study population of 165 patients (Figure 1). Of these, 108 had arterial blood gas data and were classified using PaO₂ and 57 did not have an available PaO₂

and were included using the SpO₂/FiO₂ criteria. Overall, 110 of 165 patients (66.7%) with ALI met criteria for ARDS on the study day.

The patients' characteristics are presented in Table I. Median age was 1.5 years, with over one third of the patients (37.0%) under one year of age, and 70.3% younger than 5 years. The majority of patients (74.5%) had at least one underlying chronic disease; prior prematurity, pulmonary and cardiac conditions each being present in over one quarter of the patients. Furthermore, 18.8% either had an oncologic disease or were recipients of hematopoietic stem cell transplant (HSCT). The primary reason or acute condition leading to mechanical ventilation is also described in Table I. As expected, 155 patients (93.9%) had a pulmonary condition, the most frequent being pneumonia (43.6%), pulmonary edema or effusion (16.4%) and post-surgery or post-trauma pulmonary dysfunction (12.7%). In addition, 46 patients (27.9%) had an acute cardiac condition and 23 patients (13.9%) had sepsis.

One hundred and twenty four (75.2%) patients received conventional invasive mechanical ventilation, 27 (16.4%) received HFOV, and 14 (8.5%) received NIMV (Table I). There was no significant difference between the patients in the three groups in regard to age, gender, ethnic origin, continent (Europe or North America), or primary reason for mechanical ventilation. However, in the HFOV group, there was a higher proportion of patients with

oncologic diseases ($p = 0.008$), a higher oxygenation index (OI) ($p < 0.001$) and a lower $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio ($p = 0.007$).

In the conventional invasive mechanical ventilation group, the patients were intubated for a median of 6 days before inclusion in the study (Table II). Fifty-four patients (43.5%) were ventilated in a pressure-control mode, 33 (26.6%) in a volume control mode, 35 (28.2%) with Pressure Regulated Volume Control ventilation (PRVC) and 2 (1.6%) with Airway Pressure Release Ventilation (APRV). Measured mean expiratory tidal volume was 8.3 ± 3.3 ml/kg of actual body weight (figure 2). Seventy-eight patients (62.9%) were intubated with cuffed endotracheal tubes. There was no statistically significant difference in tidal volume used in the ARDS and ALI non-ARDS groups. Despite hypoxemia, the distributions for FiO_2 and PEEP were wide (figure 3A). The distribution of PEEP and FiO_2 was just as heterogeneous during all 5 instances of data collection in the study. Furthermore, 70 patients (56%) were ventilated with a PEEP of 5 cm H_2O or less.

In the HFOV group, the patients were intubated for a median of 6 days before inclusion. Mechanical ventilation parameters for these patients are presented in Table II. Mean airway pressure (MAP) and FiO_2 were also widely dispersed (figure 3B). Higher level of permissive hypercapnia was present in the HFOV group compared to the conventional ventilation group (60.2 ± 19.0 mm Hg and 49.4 ± 13.2 mmHg respectively, $p < 0.01$);

however, there was no significant difference in the blood pH (7.33 ± 0.12 and 7.37 ± 0.07 respectively, $p = 0.11$).

The use of specific treatment for lung injury is reported in Table III. In comparison with North American centers, European centers more frequently used prone positioning (32.3% vs. 8.0%; $p < 0.01$) and fluid restriction (43.1% vs. 16.0%; $p < 0.01$), and fewer bronchodilators (27.7% vs. 45.0%; $p = 0.02$). Use of other specific treatments was not significantly different between North America and Europe.

DISCUSSION

In this cross-sectional study, we screened 3,823 children for ALI in 59 PICUs from twelve countries. Although the prevalence of ALI is about 10% of all patients in PICUs, we identified only 165 children (4.3%) that would potentially be eligible for an interventional clinical trial. In these children, there was a wide range of tidal volumes used in conventional invasive mechanical ventilation, a wide distribution of PEEP and FiO₂, and a high proportion of patients on HFOV.

To conduct interventional clinical trials, we conclude that it would optimistically take over 4 years and at least 60 PICUs to enroll 800 children with ALI/ARDS in an international clinical trial taking into account the results of this study, a mean length of mechanical ventilation in ALI of 13 days [3], and a 50% parental refusal rate. We also identified serious barriers that could threaten trial feasibility and validity including a highly heterogeneous patient population, variable and not infrequent use of HFOV, NIMV, ECMO, adjunctive therapies, and inconsistent use of lung protective ventilation strategies in conventional mechanical ventilation.

We found that 27 patients (16.4%) were on HFOV during the study period. Due to the study design, it is unclear what proportion was on HFOV at ALI onset or received HFOV during the course of their disease. Flori and colleagues reported that 3% of children with ALI were on HFOV at ALI onset in two centers [3], Erickson and colleagues reported that 29% of

children with ALI received HFOV during the course of their disease in a multicenter study of PICUs in Australia and New Zealand [4], and Randolph and colleagues reported that HFOV was used in 52% of mechanically ventilated patients with physician diagnosed severe ARDS [29] across 9 PICUs. We also found that 14 (8.5%) eligible children with ALI were on NIMV and 19/414 (4.6%) children identified by the physician as having ALI were excluded due to use of ECMO. Although the evidence supporting use of HFOV [19], NIMV [30] and ECMO in ALI/ARDS is scarce, it is clear that these technologies are used frequently in children with ARDS and may threaten the ability of clinicians to follow a protocol based on conventional mechanical ventilation strategies [31].

Use of other treatment strategies and adjunctive therapies for pediatric ALI/ARDS was also highly variable. Fluid restriction, recently found to be of benefit in adults with ALI [32, 33], was reportedly used in 29.1% of eligible children. Only 4.2% of children with ALI received surfactant despite a clinical trial showing acute improvement in oxygenation and lower mortality when surfactant was given early [21]. In addition, 17.4% of the children were ventilated in the prone position during the study period, even though a pediatric clinical trial of prone positioning did not show improvement in patient mortality or ventilator-free days [34]. Thirty-five percent of patients (35.2%) were treated with steroids specifically for pulmonary disease. Nitric oxide was used in 12.7% of patients, although it has also not been proven to improve outcome in ARDS patients [35].

Failure to control for use of these adjunctive treatments, if they influence disease outcome, could add “noise” to a clinical trial, lowering statistical power to identify a clinically important treatment effect.

In this study, the mean tidal volume used in conventional invasive mechanical ventilation is 8.3 ml/kg of actual body weight with wide variation. This finding is consistent with the recently reported 8.0 ml/kg mean tidal volume used in Australian and New Zealand PICUs [4] and the 8.1 ml/kg tidal volume reported by a Canadian group [36]. It is, however, lower than the mean tidal volumes (~10ml/kg) used a decade ago [3, 37]. This decrease in tidal volume practice is similar to that observed in adult Intensive Care Units: studies from the late 1990s report mean tidal volumes of 8-9 ml/kg [2, 38] and, more recently from Ireland a mean tidal volume of 7 ml/kg [39]. The current report also shows that, in general, pediatric intensivists do not seem to adhere to the adult guidelines on mechanical ventilation management in ALI/ARDS [40, 41], as shown by the wide distribution of tidal volumes used (figure 2).

The physiologic rationale behind the use of higher PEEP in patients with ALI is to avoid repetitive opening and closing of the alveoli during the respiratory cycle, which could contribute to further ventilator induced lung injury [42, 43]. However, the optimal level of PEEP to achieve the highest benefit with the least complication in patients has not yet been established [44]. It is unclear what reasons explain the wide distribution of PEEP and

FiO₂ in the present study. Some pediatric intensivists seem to adhere to the higher PEEP strategy (high PEEP even with low FiO₂) and others to the lower PEEP strategy. However, this observation alone cannot explain completely the heterogeneity of PEEP to FiO₂ use in this cohort since a significant number of patients (20%) were ventilated with high FiO₂ (≥ 0.60) and levels of PEEP even lower than in the low PEEP strategy in the ALVEOLI trial [14] and over half of the patients (56%) were ventilated with standard levels of PEEP (≤ 5 cm H₂O) despite their pulmonary condition.

Another potentially important finding is that arterial blood gas data were not available for approximately one-third of children leading to classification of ALI/ARDS using SpO₂/FiO₂ ratio criteria. To minimize blood loss and decrease the need for indwelling arterial catheters and their associated complications, arterial blood gases are now less frequently performed in children, even in cases with severe respiratory distress [45]. Over a 3-year period from 1986 to 1988 the introduction of pulse oximetry, endtidal CO₂ and transcutaneous CO₂ monitors resulted in a greater than 50% reduction in the number of arterial blood gases in a single PICU [46]. The effects of substituting SpO₂ for PaO₂ when titrating PEEP in children with severe hypoxia merits further investigation. From this “snapshot” of pediatric ALI, studies targeting PaO₂ for subject inclusion or treatment titration in pediatric ALI may miss a large portion of children who may benefit from the therapy.

The strengths of this study are that we screened over 3,800 children for ALI/ARDS across a large and fairly representative sample of PICUs in North America and Europe. By using a cross-sectional design separating days by a minimum of 4 weeks to minimize patients already included while still providing a fairly accurate picture of the eligible ALI population, we were allowed to collect a large amount of data on these children to guide future studies. The data we have collected will facilitate design of a robust prospective epidemiologic international pediatric ALI/ARDS study.

The major limitation of our study is that due to the cross-sectional “snapshot” study design, we did not prospectively follow children with ALI/ARDS to determine their management over time or their clinical outcome. We cannot accurately assess duration of mechanical ventilation or mortality rate, two variables necessary to calculate power for larger clinical trials. We also are unable to assess the timing of death in ALI or the characteristics of fatal cases such as the rate of multi-organ versus single-organ (pulmonary) failure at the time of death. Furthermore, we did not screen patients during winter months; this may have decreased the number of patients with infectious pneumonia and slightly underestimated the total number of patients with ALI. We have not systematically reviewed the patients’ chest X-rays for bilateral diffuse infiltrates; however, Rubenfeld et al. has shown an agreement of 96% between intensivists and radiologists regarding chest X-Ray interpretation [47]. Another potential limitation of our study is the misdiagnosis of ALI/ARDS by the study investigator; in 48/219

cases (21.9%) patients did not meet hypoxia criteria on our secondary review. It is possible that some investigators misunderstood the enrollment criteria and enrolled children who met ALI/ARDS hypoxia criteria on a day prior to the actual study day. Although we excluded these patients from our final sample, it is prudent for investigators performing international pediatric ALI/ARDS trials to perform a secondary check that the patient meets ALI and other enrolment criteria prior to randomization.

CONCLUSION

Our study reveals inconsistent practice in the way children with ALI/ARDS are managed on mechanical ventilation and in the use of adjunctive therapies. It is possible that this variability in care has a detrimental impact on disease outcome for some children. Rigorous studies are needed to expand the evidence base for guiding the management of children with ALI/ARDS. We have shown that conducting randomized controlled trials for children with ALI and ARDS will be challenging. The small number of children with ALI/ARDS in PICUs who could be eligible for interventional studies results in the need for a very large number of enrolling centers (~60) to approach the number of patients enrolled in adult clinical trials. In addition, the low mortality, heterogeneity of pulmonary disease, high proportion of children with a wide range of comorbidities, and the lack of uniform ventilator management strategies are challenges to the performance of robust clinical trials [29]. It is imperative to bring about the international collaboration required for the design of large multicenter trials and necessary for making further progress in optimal mechanical ventilation and clinical management strategies in children with ALI/ARDS.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank Dany Janvier, Yvan Fortier and Dr Éric Rousseau from the Laboratoire de Télémétrie Biomédicale (LTB) du Réseau en Santé Respiratoire du FRSQ (RSR-FRSQ) for their contribution to the development and use of the web site. We are indebted to the research assistant staff of all participating PICUs for their cooperation in completing this study. We thank Nathalie Carrier from the Centre de Recherche Clinique Étienne-Le Bel, Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke for her help with the statistical analysis and Dr Jacques Lacroix for his contribution to the design of the study. We also thank our colleagues that have helped translate the abbreviated study protocol in different languages: Dr Marisa Tucci (Italian), Dr Dennis Bailey Vera (Spanish) and Dr Birgit Bockenamp (German). Miriam Santschi is member of the FRSQ-funded Centre de Recherche Clinique Étienne-Le Bel.

REFERENCES

1. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, Anzueto A, Alia I, Brower RG, Stewart TE, Apezteguia C, Gonzalez M, Soto L, Abroug F, Brochard L. Airway pressures, tidal volumes, and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005;33:21-30.
2. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, Bion J, Romand JA, Villar J, Thorsteinsson A, Damas P, Armaganidis A, Lemaire F. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 2004;30:51-61.
3. Flori HR, Glidden DV, Rutherford GW, Matthay MA. Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:995-1001.
4. Erickson S, Schibler A, Numa A, Nuthall G, Yung M, Pascoe E, Wilkins B. Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: a prospective, multicenter, observational study. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8:317-323.
5. Kneyber MC, Brouwers AG, Caris JA, Chedamni S, Plötz FB. Acute respiratory distress syndrome: is it underrecognized in the pediatric intensive care unit? *Intensive Care Med* 2008;34:751-754.
6. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, Adesanya AO, Festic E, Caples SM, Rana R, St Sauver JL, Lymp JF, Afessa B, Hubmayr RD. Ventilator-

- associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2004;32:1817-1824.
7. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:294-323.
 8. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342:1301-1308.
 9. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347-354.
 10. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondéjar E, Clémenti E, Mancebo J, Factor P, Matamis D, Ranieri M, Blanch L, Rodi G, Mentec H, Dreyfuss D, Ferrer M, Brun-Buisson C, Tobin M, Lemaire F. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1831-1838.
 11. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P Jr, Wiener CM, Teeter JG, Dodd-o JM, Almog Y, Piantadosi S. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional

- versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999;27:1492-1498.
12. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, Cui X, Natanson C. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1510-1514.
 13. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE, Mazer CD, McLean RF, Rogovein TS, Schouten BD, Todd TR, Slutsky AS. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 1998;338:355-361.
 14. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:327-336.
 15. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, Lefrant JY, Prat G, Richecoeur J, Nieszkowska A, Gervais C, Baudot J, Bouadma L, Brochard L. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:646-655.

16. Brower RG, Morris A, MacIntyre N, Matthay MA, Hayden D, Thompson T, Clemmer T, Lanken PN, Schoenfeld D. Effects of recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome ventilated with high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 2003;31:2592-2597.
17. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, Davies AR, Hand LE, Zhou Q, Thabane L, Austin P, Lapinsky S, Baxter A, Russell J, Skrobik Y, Ronco JJ, Stewart TE. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:637-645.
18. Derdak S, Mehta S, Stewart TE, Smith T, Rogers M, Buchman TG, Carlin B, Lawson S, Granton J. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:801-808.
19. Wunsch H, Mapstone J, Takala J. High-frequency ventilation versus conventional ventilation for the treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and Cochrane analysis. *Anesth Analg* 2005;100:1765-1772.
20. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M,

- Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
21. Willson DF, Thomas NJ, Markovitz BP, Bauman LA, DiCarlo JV, Pon S, Jacobs BR, Jefferson LS, Conaway MR, Egan EA. Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:470-476.
 22. Hanson JH, Flori H. Application of the acute respiratory distress syndrome network low-tidal volume strategy to pediatric acute lung injury. *Respir Care Clin N Am* 2006;12:349-357.
 23. Dahlem P, van Aalderen WM, Hamaker ME, Dijkgraaf MG, Bos AP. Incidence and short-term outcome of acute lung injury in mechanically ventilated children. *Eur Respir J* 2003;22:980-985.
 24. Slee-Wijffels FY, van der Vaart KR, Twisk JW, Markhorst DG, Plötz FB. High-frequency oscillatory ventilation in children: a single-center experience of 53 cases. *Crit Care* 2005;9:R274-R279.
 25. Willson DF, Zaritsky A, Bauman LA, Dockery K, James RL, Conrad D, Craft H, Novotny WE, Egan EA, Dalton H. Instillation of calf lung surfactant extract (calfactant) is beneficial in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. Members of the Mid-Atlantic Pediatric Critical Care Network. *Crit Care Med* 1999;27:188-195.

26. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, LeGall JR, Morris A, Spragg R. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. *Intensive Care Med* 1994;20:225-232.
27. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB. Comparison of the SpO₂/FIO₂ ratio and the PaO₂/FIO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest* 2007;132:410-417.
28. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995;311:376-380.
29. Randolph AG, Meert KL, O'Neil ME, Hanson JH, Lueck PM, Arnold JH, Gedeit RG, Cox PN, Roberts JS, Venkataraman ST, Forbes PW, Cheifetz IM. The feasibility of conducting clinical trials in infants and children with acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1334-1340.
30. Agarwal R, Reddy C, Aggarwal AN, Gupta D. Is there a role for noninvasive ventilation in acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Respir Med* 2006;100:2235-2238.
31. Bachman TE, Marks NE, Rimensberger PC. Factors effecting adoption of new neonatal and pediatric respiratory technologies. *Intensive Care Med* 2008;34:174-178.
32. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler

- AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF Jr, Hite RD, Harabin AL. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564-2575.
33. Rosenberg AL, Dechert RE, Park PK, Bartlett RH. Review of a large clinical series: association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: a retrospective review of the ARDSnet trial volume study cohort. *J Intensive Care Med* 2009;24:35-46.
34. Curley MA, Hibberd PL, Fineman LD, Wypij D, Shih MC, Thompson JE, Grant MJ, Barr FE, Cvijanovich NZ, Sorce L, Lueckett PM, Matthay MA, Arnold JH. Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:229-237.
35. Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxic respiratory failure in children and adults: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2003;97:989-998.
36. Albuali WH, Singh RN, Fraser DD, Seabrook JA, Kavanagh BP, Parshuram CS, Kornecki A. Have changes in ventilation practice improved outcome in children with acute lung injury? *Pediatr Crit Care Med* 2007;8:324-330.
37. Farias JA, Frutos F, Esteban A, Flores JC, Retta A, Baltodano A, Alia I, Hatzis T, Olazarri F, Petros A, Johnson M. What is the daily practice of mechanical ventilation in pediatric intensive care units? A multicenter study. *Intensive Care Med* 2004;30:918-925.

38. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart TE, Benito S, Epstein SK, Apezteguia C, Nightingale P, Arroliga AC, Tobin MJ. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002;287:345-355.
39. The Irish Critical Care Trials Group. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in Ireland: a prospective audit of epidemiology and management. *Crit Care* 2008;12:R30.
40. Marini JJ, Gattinoni L. Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: a consensus of two. *Crit Care Med* 2004;32:250-255.
41. Sevransky JE, Levy MM, Marini JJ. Mechanical ventilation in sepsis-induced acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S548-S553.
42. Girard TD, Bernard GR. Mechanical ventilation in ARDS: a state-of-the-art review. *Chest* 2007;131:921-929.
43. Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2006;34:1311-1318.
44. Villar J. The use of positive end-expiratory pressure in the management of the acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anesthesiol* 2005;71:265-272.

45. Willson DF, Jiao JH, Hendley JO, Donowitz L. Invasive monitoring in infants with respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1996;128:357-362.
46. Numa AH, Newth CJ. Assessment of lung function in the intensive care unit. *Pediatr Pulmonol* 1995;19:118-128.
47. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, Stern EJ, Hudson LD. Incidence and outcomes of acute lung injury. *New Engl J Med* 2005;353:1685-1693.

FIGURE LEGENDS**Figure 1**

Flow diagram of study population patients

Figure 2

Distribution of tidal volume in ml/kg of actual body weight for patients on conventional invasive mechanical ventilation

Figure 3

Graph of distribution of FiO_2 according to PEEP for patients on conventional invasive mechanical ventilation (panel A) and FiO_2 according to MAP for patients on HFOV (panel B) at 9 am the day of inclusion

TABLES

Table I Characteristics of patients

	Total N= 165	Invasive MV N = 124	HFOV N= 27	NIMV N= 14	P
Age (years)*	1.5;0.6-6.0	1.4;0.5-6.0	1.6;1.0-7.0	2.7;0.4-7.0	NS
< 12 months old n(%)	61 (37%)	49 (40%)	6 (22%)	6 (43%)	
1 - 4 years old n(%)	55 (33%)	39 (31%)	13 (48%)	3 (21%)	
5 – 11 years old n(%)	24 (15%)	17 (14%)	5 (19%)	2 (14%)	
12-17 years old n(%)	25 (15%)	19 (15%)	3 (11%)	3 (21%)	
Sex n(%)					NS
Male	94 (57%)	68 (55%)	19 (70%)	7 (50%)	
Female	71 (43%)	56 (45%)	8 (30%)	7 (50%)	
Weight (kg)*	10; 6-22	10; 5-22	12; 9-30	16; 6-25	NS
Ethnic origin n(%)					NS
Black or African-American	30 (18%)	24 (19%)	3 (11%)	3 (21%)	
Caucasian	100 (61%)	76 (61%)	16 (59%)	8 (57%)	
Hispanic	20 (12%)	13 (10%)	5 (19%)	2 (14%)	
Asian	5 (3%)	4 (3%)	1 (4%)	0	
Other	8 (5%)	6 (5%)	1 (4%)	1 (7%)	
Unknown	2 (1%)	1 (1%)	1 (4%)	0	
Continent n(%)					NS
North America	100 (61%)	79 (64%)	15 (56%)	6 (43%)	
Europe	65 (39%)	45 (36%)	12 (44%)	8 (57%)	
Number of days in ICU before inclusion*	7; 3-20	6.5; 3-23	8; 4-15	6.5; 2-13	NS
PIM at inclusion (probability of death %)*	8; 4-15	8; 4-14	13; 5-22	6; 4-11	NS
OI at inclusion*	9; 6-17	8;5-11	21; 16-30	4; 4-5	<0.001
PaO ₂ /FiO ₂ ratio at inclusion [§]	163 ± 62	173 ± 61	130 ± 60	183 ± 41	0.007
Underlying chronic disease n(%)					
Any	123 (75%)	93 (75%)	20 (74%)	10 (71%)	NS
Prematurity	42 (25%)	32 (26%)	5 (19%)	5 (36%)	NS
Pulmonary	60 (36%)	46 (37%)	7 (26%)	7 (50%)	NS
Cardiac	55 (33%)	46 (37%)	5 (19%)	4 (29%)	NS
Neuromuscular	20 (12%)	17 (14%)	2 (7%)	1 (7%)	NS
Oncologic or HSCT	31 (19%)	19 (15%)	11 (41%)	1 (7%)	0.008
Solid organ transplant	4 (2%)	3 (2%)	1 (4%)	0	NS
Chronic ventilator support	20 (12%)	15 (12%)	2 (7%)	3 (21%)	NS

	Total N= 165	Invasive MV N = 124	HFOV N= 27	NIMV N= 14	p
Main reason for MV n(%)^a					
Pulmonary	155 (94%)	115 (93%)	26 (96%)	14 (100%)	NS
<i>Pneumonia</i>	72 (44%)	51 (41%)	17 (63%)	4 (29%)	NS
<i>Bronchiolitis</i>	14 (8%)	11 (9%)	3 (11%)	0	NS
<i>Asthma</i>	6 (4%)	6 (5%)	0	0	NS
<i>Pulmonary aspiration</i>	15 (9%)	11 (9%)	3 (11%)	1 (7%)	NS
<i>Pulmonary edema/effusion</i>	27 (16%)	19 (15%)	5 (19%)	3 (21%)	NS
<i>Upper airway obstruction</i>	5 (3%)	5 (4%)	0	0	NS
<i>Chest trauma</i>	1 (1%)	1 (1%)	0	0	NS
<i>Pulmonary dysfunction post surgery/trauma</i>	21 (13%)	19 (15%)	2 (7%)	0	NS
<i>Apnea/respiratory arrest</i>	15 (9%)	14 (11%)	1 (4%)	0	NS
Cardiac	46 (28%)	36 (29%)	8 (30%)	2 (14%)	NS
Neurologic	19 (12%)	16 (13%)	2 (7%)	1 (7%)	NS
Trauma	7 (4%)	7 (6%)	0	0	NS
Sepsis	23 (14%)	15 (12%)	6 (22%)	2 (14%)	NS
Burns	6 (4%)	5 (4%)	1 (4%)	0	NS
Post-operative	29 (18%)	26 (21%)	3 (11%)	0	NS
Other	10 (6%)	7 (6%)	2 (7%)	1 (7%)	NS

MV: mechanical ventilation; HFOV: High Frequency Oscillatory Ventilation; NIMV: Non Invasive Mechanical Ventilation; ICU: Intensive Care Unit; PIM: Pediatric Index of Mortality; OI: Oxygenation Index; HSCT: Hematopoietic Stem Cell Transplant; NS: non significant.

*Median; interquartile range (IQR)

§ Mean ± standard deviation

^a Each patient could have more than one acute condition leading to the necessity to initiate mechanical ventilation

Table II Mechanical ventilation mode and parameters

	Total	ARDS	ALI non-ARDS	p
INVASIVE MECHANICAL VENTILATION	N = 124	N = 78	N = 46	
Number of days intubated before inclusion*	6; 2-19	6; 2-23	7; 2-16	NS
Mechanical ventilation mode n(%)				NS
Pressure control	54 (44%)	37 (47%)	17 (37%)	
Volume control	33 (27%)	23 (29%)	10 (22%)	
PRVC	35 (28%)	17 (22%)	18 (39%)	
APRV	2 (2%)	1 (1%)	1 (2%)	
Mechanical ventilation parameters [§]				
FiO ₂	0.50 ± 0.18	0.57 ± 0.19	0.38 ± 0.05	<0.0001
PIP over PEEP (cm H ₂ O) ^α	19.1 ± 9.1	19.7 ± 9.7	18.1 ± 8.0	NS
PEEP (cm H ₂ O)	6.9 ± 2.7	7.2 ± 2.6	6.4 ± 2.7	NS
MAP (cm H ₂ O)	13.3 ± 5.1	13.9 ± 4.8	12.4 ± 5.4	NS
Expiratory tidal volume (mL/kg)	8.3 ± 3.3	8.1 ± 3.3	8.5 ± 3.4	NS
I/E ratio > 1 (n%)	19 (15%)	15 (19%)	4 (9%)	NS
OI* ^β	8; 5-11	10; 8-14	5; 3-6	<0.0001
PaO ₂ /FiO ₂ ratio ^{§β}	173 ± 61	134 ± 43	235 ± 25	<0.0001
Blood gas analysis				
pH [§]	7.37 ± 0.07	7.37 ± 0.08	7.38 ± 0.07	NS
PCO ₂ (mmHg) [§]	49.4 ± 13.2	52.2 ± 14.0	44.6 ± 10.0	0.004
SpO ₂ (%)*	96; 94-98	95; 92-97	97; 95-98	0.002
HIGH FREQUENCY OSCILLATORY VENTILATION	N = 27	N = 24	N = 3	
Number of days intubated before inclusion*	6; 3-13	8; 3-18	4; 1-5	NS
Mechanical ventilation parameters*				
FiO ₂	0.60; 0.45-0.80	0.65; 0.55-0.80	0.40; 0.34-0.90	NS
MAP (cm H ₂ O)	26; 22-31	25; 22-31	36; 30-40	0.04
Amplitude	57; 40-70	55; 40-72	58; 48-65	NS
Hertz	7; 6-9	8; 6-9	7; 3-8	NS
OI* ^β	21; 16-30	25; 17-31	15; 11-16	NS
PaO ₂ /FiO ₂ * ^β	111;90-167	103;80-140	256;235-276	0.01
Blood gas analysis				
pH [§]	7.33 ± 0.12	7.34 ± 0.13	7.29 ± 0.09	NS
PCO ₂ (mmHg) [§]	60.2 ± 19.0	60.0 ± 20.0	61.7 ± 14.2	NS
SpO ₂ (%)*	94; 92-97	94; 92-96	99; 92-99	NS

	Total	ARDS	ALI non-ARDS	p
NON-INVASIVE MECHANICAL VENTILATION	N = 14	N = 8	N = 6	
Mechanical ventilation parameters*				
FiO ₂	0.50; 0.35-0.60	0.60; 0.55-0.78	0.35; 0.31-0.40	0.003
PEEP (cm H ₂ O)	6; 6-8	6; 5-6	7; 6-8	NS
Pressure support (cm H ₂ O)	15; 12-18	16; 14-18	12; 7-20	NS
OI* ^β	4; 4-5	5; 4-6	4; 4-4	NS
PaO ₂ /FiO ₂ * ^β	200; 134-208	150; 133-183	208; 202-242	0.05
Blood gas analysis				
pH [§]	7.38 ± 0.03	7.38 ± 0.03	7.40 ± 0.03	NS
PCO ₂ (mmHg) [§]	53.2 ± 17.8	50.8 ± 18.5	58.0 ± 19.1	0.0066
SpO ₂ (%) [*]	95; 92-97	93; 90-97	97; 94-97	NS

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome; ALI: Acute Lung Injury; PRVC: Pressure Regulated Volume Control Ventilation; APRV: Airway Pressure Release Ventilation; PIP: Peak Inspiratory Pressure; PEEP: Positive End Expiratory Pressure; MAP: Mean Airway Pressure; I/E ratio: Inspiratory/Expiratory ratio; NS: non significant.

*Median; interquartile range

§ Mean ± standard deviation

^α For pressure regulated ventilation modes, Peak Inspiratory Pressure was used, and for volume regulated ventilation modes, Plateau Pressure was used.

^β Oxygenation index and PaO₂/FiO₂ ratio have been calculated only for patients with an available arterial blood gas

Table III Specific treatments

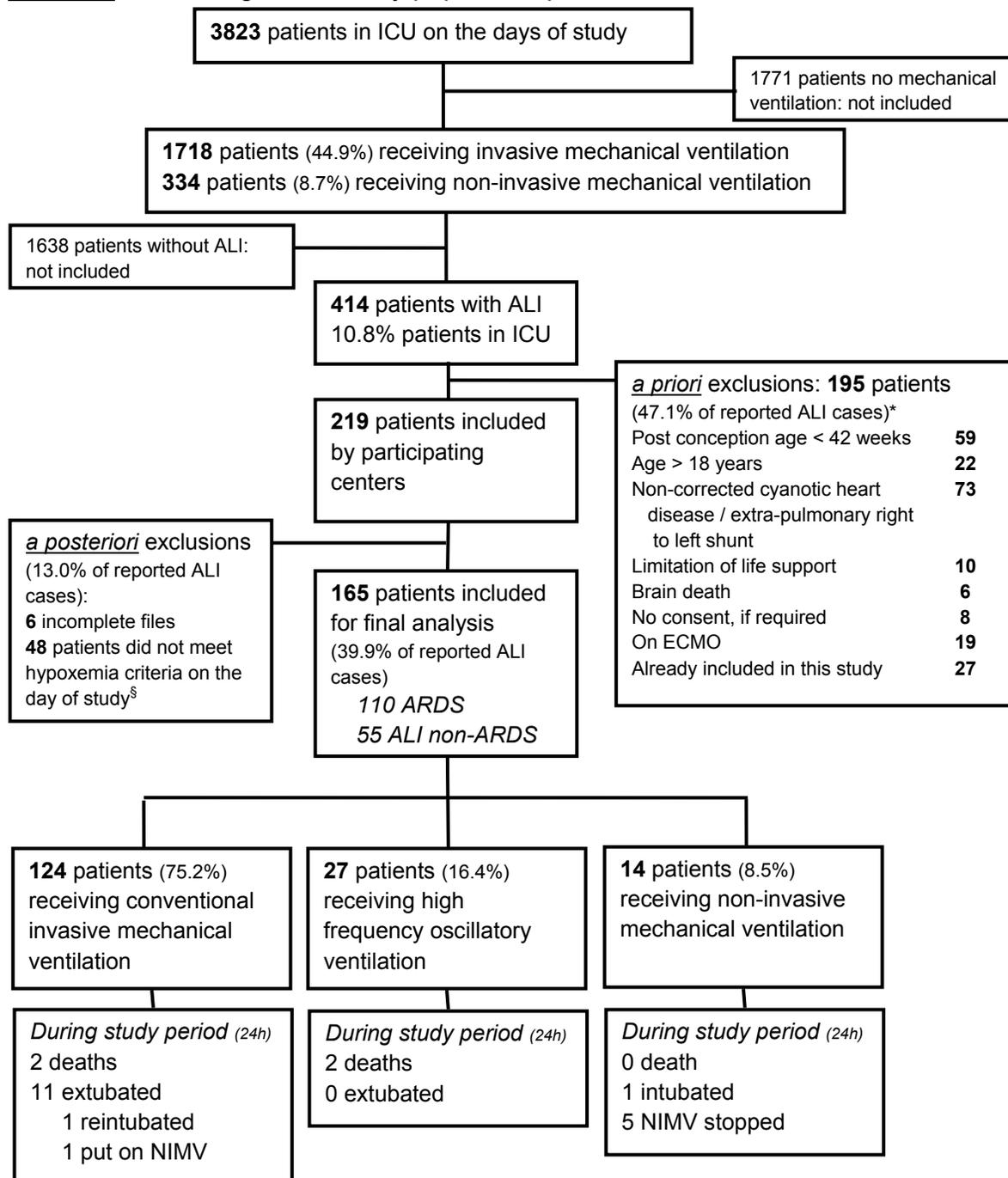
	Total N= 165	Invasive MV N = 124	HFOV N= 27	NIMV N= 14	P
Specific treatments n (%)					
NO (Nitric oxide)	21 (13%)	13 (10%)	8 (30%)	0	0.01
Prone positioning	29 (18%)	22 (18%)	7 (26%)	0	NS
Surfactant	7 (4%)	6 (5%)	1 (4%)	0	NS
Hemofiltration	19 (12%)	12 (10%)	5 (19%)	2 (14%)	NS
Recruitment maneuvers	31 (19%)	23 (19%)	5 (19%)	3 (21%)	NS
Steroids ^a	58 (35%)	46 (37%)	7 (26%)	5 (36%)	NS
Bronchodilators	63 (38%)	51 (41%)	3 (11%)	9 (64%)	0.001
Fluid restriction/diuretics	48 (29%)	36 (29%)	7 (26%)	5 (36%)	NS

MV: Mechanical ventilation; HFOV: High Frequency Oscillatory Ventilation; NS: non significant

^a Steroids given specifically for pulmonary disease

FIGURES

Figure 1 : Flow diagram of study population patients



ICU: Intensive Care Unit; ALI: Acute Lung Injury; ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome; ECMO: Extracorporeal Membrane Oxygenation

* Each patient could have more than one exclusion criteria

§ 48 patients have been excluded *a posteriori* by the research team after verification of their inclusion criteria. All 48 patients were not fulfilling the hypoxemia criteria: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ or $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ on the day of study.

Figure 2 : Distribution of tidal volume in ml/kg of actual body weight for patients on conventional invasive mechanical ventilation

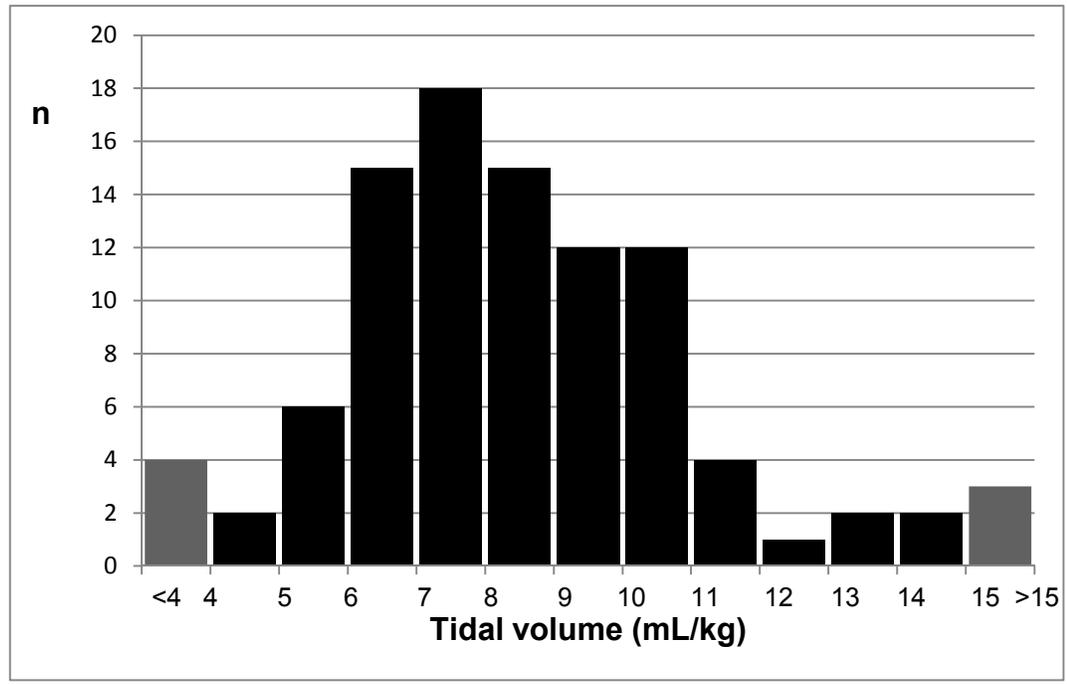
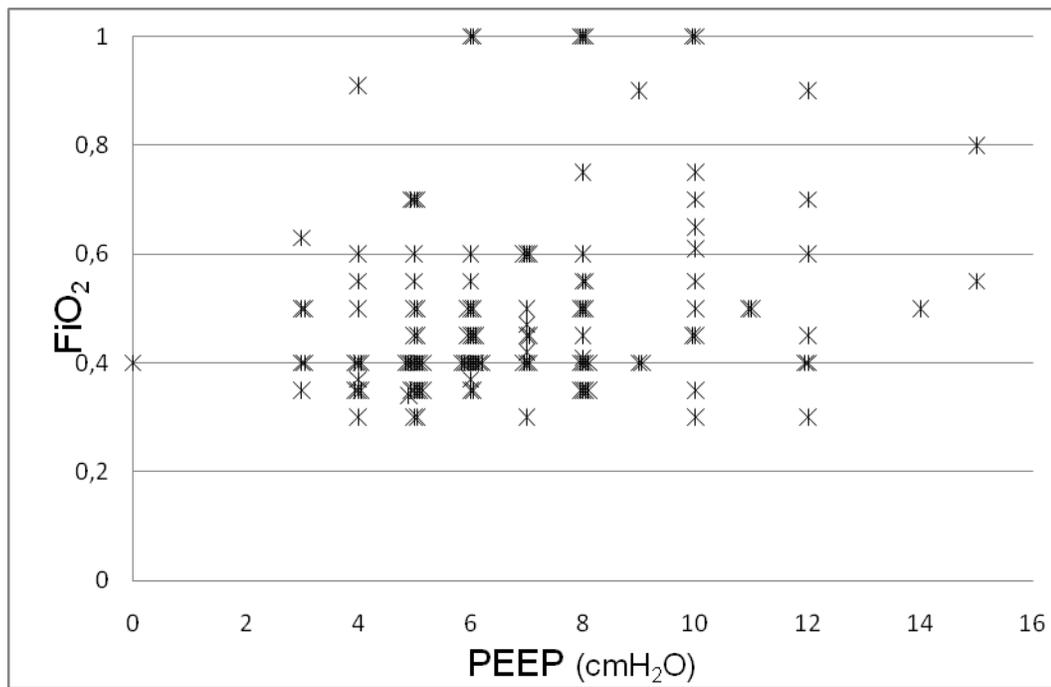
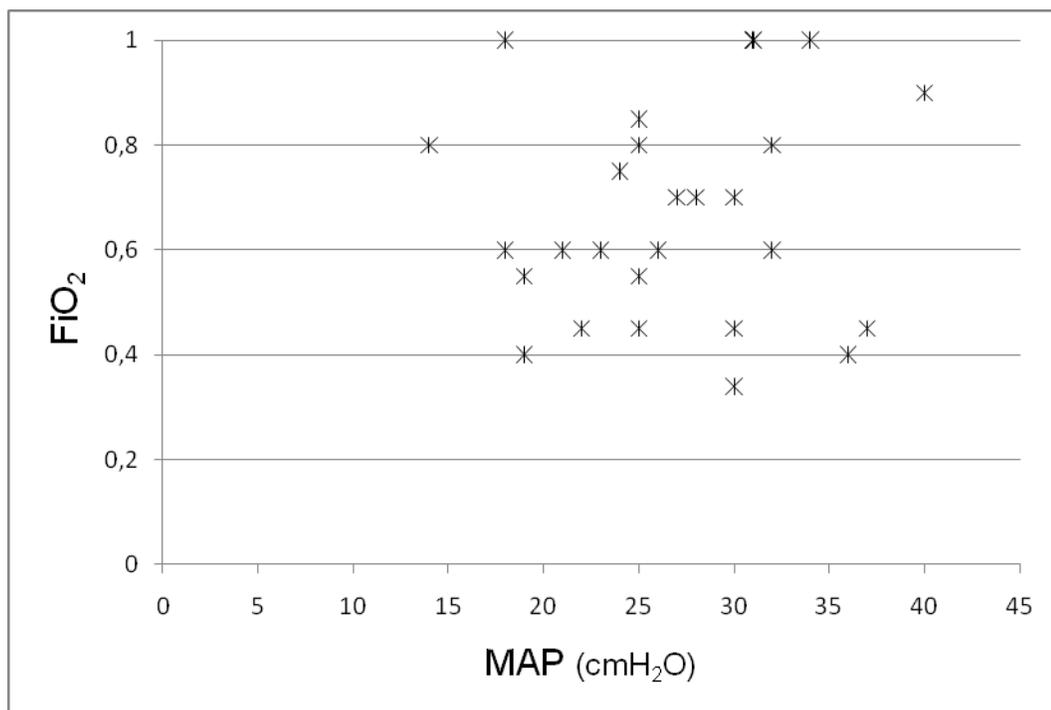


Figure 3 : Graph of distribution of FiO_2 according to PEEP for patients on conventional invasive mechanical ventilation (panel A) and FiO_2 according to MAP for patients on HFOV (panel B) at 9 am the day of inclusion

A



B



APPENDIX 1

AUSTRIA

Akademisches Lehrkrankenhaus, Feldkirch – *B.Simma, P.Bühr*; **Medical University of Vienna**, Vienna – *M.Hermon*.

BELGIUM

Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussels – *S.Clement De Clety, T.Detaille*; **Paola Childrens Hospital**, Antwerp – *E.Duval, M.Vaerenbert, J.Dedooy*.

CANADA

Hôpital Sainte-Justine, Montréal(QC) – *P.Jouvet*, G.Cannizzaro*; **Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke**, Sherbrooke(QC) – *M. Santschi*, S.Laflamme*; **Montreal Children’s Hospital**, Montréal(QC) – *R.Gottesman, M.Al-Ghafri*; **Centre Hospitalier Universitaire de Québec**, Québec(QC) – *M.Bourdages, MA Dugas*; **Stollery Children’s Hospital**, Edmonton(AB) – *A.Joffe, C.Sheppard, T.Chattargoan*; **Children’s Hospital of Western Ontario**, London(ON) – *A.Kornecki*; **BC Children’s Hospital**, Vancouver(BC) – *P.Skippen, G.Krahn, D.Wensley*; **McMaster Children’s Hospital**, Hamilton(ON) – *K.Choong, L.Craw*.

FRANCE

Centre Hospitalier Universitaire de Lille-France, Lille – *F.Leclerc*, A.Sadik*; **Centre Hospitalier Universitaire Nantes**, Nantes – *JM.Liet*; **Centre Hospitalier Universitaire Pontchaillou**, Rennes – *T.Gaillot*; **Necker – Enfants malades**, Paris – *P.Hubert, L.Dupic*; **Hôpital Robert-Debré**, Paris – *C.Michot*.

GERMANY

Kinderzentrum in Klinikum Nürnberg, Nürnberg – *H.Schiffmann, F.Reinhard-vanGülpen*; **University Children’s Hospital**, Tuebingen – *A.Bosk, M.Hermann*; **Children’s Hospital St.Austin**, St.Austin – *B.Wiebe*; **University Clinic Frankfurt**, Frankfurt – *W.Schneider*; **Unversitätsklinikum Mannheim**, Mannheim – *T.Schaible, M.Kratz, S.Hien*.

ITALY

Padua University Hospital, Padova – *A.Pettenazzo*; **Ospedali riuniti di Bergamo**, Bergamo – *F.Carrieri, M.Passoni*; **Azienda Ospedaliera di Verona**, Verona – *P.Biban, M. Benedetti*.

NETHERLANDS

The Wilhelmina Children's Hospital, Utrecht – *S.vanGestel*

SPAIN

Hospital Sant Joan de Déu-Hospital Clinic, Barcelona – *M.Pons*; **Hospital Infantil La Fe**, Valencia – *VM.Alapont*; **General University Hospital Gregorio Marañón**, Madrid – *J. López-Herce*; **Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela**, Santiago de Compostela – *F.Martinón-Torres*; **Cruces Hospital**, Bilbao – *J.Pilar*; **Hospital Universitario Central de Asturias**, Oviedo – *C.Rey, A.Medina*; **Hospital Universitario de Salamanca**, Salamanca – *M.Gaboli*.

SWEDEN

Astrid Lindgren Children's Hospital, Stockholm – *B.Larsson, N.Gullberg*; **The Queen Silvia Children's Hospital**, Göteborg – *O.Ingemansson*.

SWITZERLAND

Children's Hospital, Geneva – *P.Rimensberger**; **Centre Hospitalier Universitaire Vaudois**, Lausanne – *J.Llor, J.Cotting*.

UNITED STATES

New York Presbyterian Hospital/Columbia University, New York(NY) – *K.Biagas, M.Superville*; **New York Presbyterian Hospital/Weill Cornell Medical Center**, New York(NY) – *C.Traube*; **Connecticut Children's Medical Center**, Hartford(CT) – *CL.Carroll**; **Texas Childrens Hospital**, Houston(TX) – *L.Loftis**; **Duke University Medical Center**, Durham(NC) – *I.Cheifetz*, D.Hammel*; **Children's Hospital at Oakland**, Oakland(CA) – *HR.Flori**; **Penn State Children's Hospital**, Hershey(PA) – *NJ.Thomas, R.Tamburro, J.Raymond*; **Children's Hospital of Austin**, Austin(TX) – *R.Higgerson, LA.Christie*; **Children's Hospital of Wisconsin**, Milwaukee(WI) – *R.Gedeit, K.Murkowski, M.Christensen*; **Children's Mercy Hospital**, Kansas City(MO) – *GL.Allen*; **UMass Memorial Medical Center**, Worcester(MA) – *ST.Bateman, K.Maher*; **Riley Hospital for Children**, Indianapolis(IN) – *GK.Bysani, D.Mueller*; **Vanderbilt Children's Hospital**,

Nashville(TN) – *FE.Barr, TM.Shalaby*; **Darmouth-Hitchcock Medical Center**, Lebanon(NH) – *D.Levin, M.VanderHeyden, JD.Jarvis*; **Children’s Hospital Los Angeles**, Los Angeles(CA) – *C.Newth*, L.Auw*; **Kentucky Children’s Hospital**, Lexington(KY) – *P.Bernard, C.Landers, D.Turner*; **Miami Children’s Hospital**, Miami(FL) – *K.Meyer*; **The Children’s Hospital**, Denver(CO) – *EL.Dobyns, G.Burton*; **Children’s Memorial Hospital**, Chicago(IL) – *D.Goodman, A.Kline*; **Children’s Hospital**, Omaha(NE) – *E.Truemper, G.Reynolds, C.Shulo*; **The Children’s Hospital of Philadelphia**, Philadelphia(PA) – *V.Nadkarni, L.Hutchins, J.Boyce*.

UNITED KINGDOM

Bristol Children’s Hospital, Bristol – *S. Marriage, D.Grant, J.Fraser*.

*Members of the steering committee; the steering committee also included: AL Graciano, J Lacroix, RC Tasker and AG Randolph.

DISCUSSION

Il y aurait plusieurs points intéressants à discuter par rapport à la méthodologie choisie pour cette étude et des défis particuliers qui en ont découlé. Nous avons retenu trois sujets qui seront approfondis davantage. Nous débuterons par le choix du type d'étude, soit une étude transversale, nous discuterons des avantages et inconvénients d'une telle étude et des raisons qui ont motivé notre choix de l'utiliser. Par la suite, nous aborderons les enjeux et les défis entourant les études multicentriques. Finalement, nous regarderons de plus près les avantages et les inconvénients d'utiliser un site internet pour colliger des données d'étude.

ÉTUDE TRANSVERSALE

Les études transversales, aussi appelées études de prévalence, sont des études épidémiologiques principalement descriptives; elles ont pour principale fonction de décrire les événements. Elles permettent d'étudier un facteur dans une population préalablement définie à un moment précis [49]. Elles sont habituellement utilisées quand le but de l'étude est d'obtenir une « photo » d'une population à un moment déterminé.

L'avantage principal de ce type d'étude est de permettre de faire le point sur une situation à un moment donné. Ce sont également des études habituellement peu coûteuses et de courte durée facilitant la recherche dans certains domaines. De plus, elles constituent un bon devis d'étude pour étudier la fréquence (ou prévalence) d'une maladie ou d'une caractéristique dans une population.

Par contre, ce type d'étude ne permet pas de suivre les patients sur une longue période de temps et par le fait même, d'étudier le devenir de ceux-ci. De plus, les associations décrites dans ces études doivent être interprétées avec circonspection. En effet, il peut être difficile d'évaluer les liens de causalité étant donné que la présence de la maladie et du facteur de risque sont étudiés au même moment et que ce type d'étude ne permet pas de faire de lien temporel entre les deux, même si elle peut démontrer qu'il y a bel et bien une association. De plus, les études transversales ne permettent pas d'établir l'incidence d'une maladie.

Le principal biais de ce type d'étude est le biais de sélection, soit une erreur systématique induite par un défaut se situant au niveau de la sélection ou de la participation des sujets. Effectivement, avec une étude transversale, on pourrait systématiquement exclure (ou ne pas inclure) les patients les plus malades qui sont décédés rapidement de leur maladie ou encore les

patients avec une maladie moins sévère qui ont guéri rapidement. Dans le cas particulier de l'étude présentée, il y a pu y avoir un biais de sélection au niveau des patients, favorisant des patients avec une maladie (ALI/SDRA) de plus longue durée et excluant systématiquement les patients plus sévères qui sont décédés rapidement ou encore ceux dont l'atteinte pulmonaire n'a été que légère et qui n'ont eu besoin de support respiratoire que pour une courte période de temps. Nous pensons que ce fait peut expliquer en partie pourquoi aussi peu de patients avec un ALI/SDRA étaient sous ventilation non invasive, il serait très possible que ces patients aient une maladie pulmonaire plus légère et qu'ils aient guéri rapidement de leur atteinte pulmonaire comme en témoigne le fait que plus du tiers des patients (5/14) qui étaient sous ventilation non invasive le jour de l'étude ont pu en être sevrés. Le choix d'un devis d'étude de type transversal a donc pu apporter un tel biais dans notre étude.

Néanmoins, ce type de devis a été choisi pour la facilité de son application dans une étude multicentrique et le faible coût qui y est associé. Notre but principal était d'avoir une image rapide des stratégies de ventilation mécanique employées dans un grand éventail d'unités de soins intensifs pédiatriques. Le recours à une étude de type transversale nous permettait d'augmenter le nombre de centres sans en augmenter les coûts. De plus, ce type d'étude ne demandait qu'une collaboration très épisodique des investigateurs des différents centres, nous permettant ainsi d'effectuer cette

étude sans engager d'assistant de recherche dans chacun des centres participants. Par contre, bien que ce devis nous ait permis d'étudier un grand nombre de centres (59 centres) à un faible coût, plusieurs questions importantes dans la prise en charge des enfants atteints d'un ALI/SDRA ne sont toujours pas répondues. Effectivement, étant donné que les patients n'étaient suivis que sur une période de 24 heures, l'effet des différentes stratégies de ventilation mécanique sur le devenir des patients (mortalité, durée d'intubation ou d'hospitalisation) n'a pas pu être étudié. De plus, lors de la description des différentes stratégies de ventilation mécanique, il n'était pas possible de savoir comment ces stratégies étaient modulées en fonction de la durée de l'ALI ou de la phase clinique dans laquelle se trouvait le patient.

De plus, la faible prévalence d'ALI/SDRA en soins critiques pédiatriques nous a contraints à répéter la journée d'étude dans le temps. Effectivement, nous avons estimé, avant le début de l'étude, que si 100 centres participaient à l'étude, il y aurait environ 53 patients avec un ALI/SDRA sous ventilation mécanique le jour de l'étude. Donc, étant donné que l'ALI/SDRA est une maladie rare et que son étude nécessite un grand nombre de centres participants, nous avons choisi de répéter la journée d'étude. Un intervalle de 4 semaines a été choisi pour éviter que les patients inclus lors d'une journée d'étude se trouvent toujours dans l'unité

lors de la prochaine journée d'étude; d'ailleurs un même patient ne pouvait pas être inclus plus d'une fois dans l'étude (critère d'exclusion).

Donc, l'étude transversale a été choisie comme devis parce qu'elle nous permettait de répondre à la question de recherche tout en étant plus facile à mettre en place et moins coûteuse qu'une étude longitudinale. Bien que plusieurs questions restent en suspens, cette étude a permis de mettre les bases pour les recherches futures sur le sujet, notamment une étude épidémiologique longitudinale sur les stratégies de ventilation mécanique et d'en faciliter le financement.

Le devis optimal pour répondre à l'objectif fixé, c'est-à-dire de décrire les stratégies de ventilation mécanique employées chez les enfants souffrant d'un œdème pulmonaire lésionnel, aurait été une étude observationnelle longitudinale. Une étude de cohorte permettrait d'observer tous les enfants souffrant d'un ALI/SDRA à partir de leur diagnostic et de suivre leur prise en charge, leur évolution clinique et leur issue finale (mortalité, nombre de jours sans ventilation, etc.) de façon prospective. Ce type d'étude donnerait une idée globale des stratégies de ventilation mécanique employées actuellement chez les enfants avec un ALI/SDRA et comment ces dernières évoluent selon les différents stades de la maladie ou la sévérité de l'atteinte pulmonaire, en plus de donner une image épidémiologique de l'ALI en soins critiques pédiatriques. Ce type d'étude donnerait une image beaucoup plus

juste de l'ALI pédiatrique que l'étude transversale. Le biais de sélection précédemment décrit serait grandement diminué étant donné que tous les patients avec ALI y sont inclus, y compris ceux avec des maladies de plus courte durée (soit parce que la maladie est moins sévère, ou une maladie excessivement sévère entraînant un décès rapide) qui auraient pu être systématiquement manqués dans l'étude transversale. De plus, une étude longitudinale permettrait d'établir l'incidence de l'œdème pulmonaire lésionnel en Soins Critiques Pédiatriques en plus de déterminer l'incidence des différentes issues défavorables (taux de mortalité, durée d'hospitalisation, durée de ventilation mécanique ou encore le nombre de jours sans ventilation).

L'avantage principal de ce type d'étude est que les données recueillies pourront servir à émettre des hypothèses quant aux facteurs associés à une issue défavorable et ainsi fournir des données pour appuyer de futures études interventionnelles. Les facteurs ainsi identifiés et associés à des issues plus défavorables pour les patients pourraient par la suite être étudiés dans une étude interventionnelle. Les résultats d'une étude longitudinale pourront également servir à calculer la taille de l'échantillon de futures études interventionnelles en plus d'aider à déterminer sur laquelle des issues (mortalité ou morbidité) les études interventionnelles devraient porter. Les études thérapeutiques ayant comme issue principale de diminuer le taux de mortalité sont habituellement difficiles à réaliser en soins

critiques pédiatriques étant donné la faible prévalence de l'ALI et son taux de mortalité plus bas que dans la population adulte. C'est pour cette raison que de plus en plus d'études interventionnelles en soins critiques pédiatriques ont pour objectif principal non pas de diminuer la mortalité, mais d'en diminuer la morbidité, soit par exemple, d'augmenter le nombre de jours sans ventilation pour des études portant sur une maladie respiratoire. Finalement, des études interventionnelles ou études randomisées contrôlées comparant différentes stratégies de ventilation mécanique à la pratique clinique actuelle demeurent le type d'étude par lequel des recommandations officielles pourront éventuellement être établies pour la ventilation mécanique en ALI pédiatrique.

Donc, nous pensons que cette étude transversale n'est que la première étude d'un programme de recherche sur la ventilation mécanique en ALI pédiatrique. Une étude longitudinale observationnelle multicentrique devrait suivre sous peu. Et éventuellement par la suite, nous pourrions étudier certaines stratégies de ventilation mécanique sous forme d'étude interventionnelle.

ÉTUDE MULTICENTRIQUE

Une étude multicentrique comporte plusieurs défis uniques à ce type d'étude. En effet, inclure plusieurs centres différents amène des enjeux quant à la standardisation des centres pour l'inclusion des patients ou encore le recueil des données. De plus, pour une question de généralisabilité, il devient également nécessaire d'avoir un échantillon représentatif de l'ensemble des unités de soins intensifs pédiatriques des deux continents étudiés.

Pour commencer, en effectuant une étude multicentrique, il devient plus difficile de s'assurer d'une standardisation dans l'inclusion des patients et le recueil des données, étant donné qu'à chaque centre une personne différente est responsable du projet de recherche. De plus, bien que le protocole de recherche et le questionnaire aient été construits avec un souci de clarté et d'uniformité, différents points peuvent être interprétés de façon différente. L'idéal, pour diminuer les biais d'information qui pourraient être introduits par le nombre de centres participant au projet de recherche, serait d'organiser une rencontre en personne avec chacun des investigateurs des différents centres. Cependant, pour des questions de faisabilité étant donné le grand nombre de centres participants, de leur distribution géographique et des coûts importants qui y sont rattachés, ceci n'a pas été possible pour la présente étude. Par contre, afin de diminuer le plus

possible ces difficultés nous avons notamment traduit le résumé du projet de recherche dans les différentes langues d'usage des investigateurs des centres participants (français, italien, espagnol et allemand); nous avons également entretenu plusieurs contacts soit par téléphone ou, encore plus fréquemment, par courriel pour répondre aux questions des investigateurs des centres participants; les instructions étaient données par une seule personne et toutes les questions étaient centralisées vers cette même personne (MS), pour s'assurer que les différentes problématiques étaient interprétées de la même manière dans les différents centres. Cependant, même en mettant en place ces différentes stratégies, nous avons réalisé *a posteriori* quelques difficultés dans l'inclusion des patients. En effet, en vérifiant *a posteriori* le seul critère d'inclusion qu'il nous était possible de vérifier à partir de la banque de données, nous avons dû exclure 48 patients parce qu'ils ne remplissaient pas le critère d'hypoxémie le jour de l'étude. La raison exacte pourquoi ces patients ont été tout de même inclus par les centres participants n'est pas claire. Était-ce simplement parce qu'ils remplissaient les critères d'ALI/SDRA dans les jours précédents, mais que les investigateurs ont oublié de vérifier s'ils remplissaient toujours les critères le jour de l'étude? De plus, nous ne savons pas si les autres critères d'inclusion étaient bien remplis étant donné qu'il nous était impossible de les vérifier. Cette trouvaille est plutôt étonnante car la littérature actuelle semble plutôt démontrer que les cas de SDRA sont plus

souvent sous-diagnostiqués dans les unités de soins intensifs pédiatriques [50].

Néanmoins, seule une étude multicentrique permettait de répondre adéquatement à l'objectif de recherche que nous nous étions fixés, soit de décrire les pratiques actuelles de ventilation mécanique chez les enfants souffrant d'un ALI/SDRA. Le fait d'inclure des centres de douze pays répartis sur deux continents, nous a permis de ne pas répertorier des préférences ou pratiques individuelles d'une seule région géographique où les intensivistes ont plus de chances d'avoir été formés dans les mêmes centres, et donc d'avoir des standards de pratique semblables. Nous pensons que le fait de décrire les pratiques cliniques de 59 centres nous donne une image des différentes façons dont ces enfants sont pris en charge sur ces deux continents. Par contre, ces différents centres ont été recrutés avec l'aide de deux regroupements d'intensivistes, l'ESPNIC (European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care) et le PALISI (Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network) qui regroupent surtout des centres universitaires et des centres déjà impliqués dans la recherche en soins critiques pédiatriques. Ce fait a pu potentiellement introduire un biais de sélection dans le choix des centres, incluant surtout ceux déjà impliqués dans la recherche et donc potentiellement plus au courant des dernières avancées ou percées de la recherche. De plus, étant donné que les centres participaient sur une base

volontaire, les unités où les intensivistes étaient intéressés par la problématique ont probablement participé dans une plus grande proportion. Comment ce fait a pu influencer les résultats de notre étude n'est pas clair cependant. Les résultats actuels démontrent une grande diversité dans les pratiques actuelles, ce qui est probablement le reflet de stratégies de ventilation mécanique très hétérogènes dans l'ensemble des unités de soins intensifs pédiatriques. Pour la plupart de points étudiés, il n'y a pas de différence entre les deux continents. Cependant, les unités européennes ont eu plus souvent recours à la position ventrale et à la restriction liquidienne, tandis que les unités nord-américaines ont utilisé plus fréquemment des bronchodilatateurs que leurs collègues européens. La participation aux recherches sur le sujet a pu influencer les pratiques cliniques. Ainsi, plusieurs unités nord-américaines ont participé à l'étude sur la position ventrale [42]. Les résultats de celle-ci n'ont pas démontré d'avantage et a pu inciter les centres nord américains à moins l'utiliser. Par contre, ceci ne peut expliquer les différences au niveau de la restriction liquidienne, il n'y a eu aucune étude pédiatrique sur le sujet. De plus, ce sont des données publiées qui sont disponibles à tous. Donc, les raisons exactes de ces différences ne sont pas claires. Une étude observationnelle prospective incluant un plus grand nombre de patients pourrait réévaluer ce point et démontrer quels paramètres cliniques incitent les intensivistes pédiatriques à avoir recours à ces thérapies.

Finalement, cette étude s'inscrit dans la nouvelle vision de la recherche en soins critiques pédiatriques et la raison d'être de regroupements comme le PALISI en encourageant le travail de collaboration entre plusieurs centres. La contribution de plusieurs étant mise en commun pour le bénéfice d'une population souvent difficile à étudier étant donné le peu de cas et la grande diversité de leurs maladies.

Pour terminer, le fait de diriger une étude multicentrique incluant un aussi grand nombre de centres a entraîné des défis particuliers. Principalement d'assurer une information complète et succincte, de donner des instructions claires et d'assurer un suivi personnel et rapide des différentes problématiques soulevées. Le plus grand défi aura été de garder la motivation des centres pour une étude transversale s'étalant sur près de 6 mois et de s'assurer que tous les centres étaient prêts pour chaque nouvelle journée d'étude. Toutefois, il est clair que cette étude a permis de créer des liens entre les différents centres qui vont nous permettre de continuer la recherche sur le sujet.

SITE INTERNET

Un questionnaire basé sur un site internet a été conçu pour colliger les données de la présente étude avec l'aide du Laboratoire de Télématicque

Biomédicale du Réseau en Santé Respiratoire du FRSQ. La page d'accueil de ce site est disponible à l'adresse internet suivante : <http://palive1.crc.chus.qc.ca>.

L'accès au site internet était réservé aux usagers avec un mot de passe conservant ainsi la confidentialité des données. Les investigateurs des différents centres avaient ainsi accès aux questionnaires spécifiques des patients inclus dans leur unité. Ils entraient directement les données sur le site internet; aucune copie papier des questionnaires n'a été colligée. De plus, le questionnaire étant interactif, il se modulait selon les informations qui étaient entrées par l'investigateur. Donc, si par exemple l'investigateur indiquait qu'un patient était ventilé en ventilation à haute fréquence par oscillation, automatiquement seulement les questions pertinentes à ce mode de ventilation mécanique étaient accessibles à l'utilisateur. De plus, pour la plupart des questions, différentes limites de réponses considérées comme adéquates ou attendues ont été introduites afin d'éviter les erreurs de frappe ou d'inattention. Si l'investigateur entrait une réponse considérée comme inattendue, une boîte de texte apparaissait lui demandant de confirmer que c'était bel et bien la réponse qu'il voulait entrer et que cette donnée ne constituait pas une erreur.

Les avantages de ce site ont été nombreux. Premièrement, la facilité d'accès et d'usage a été grandement appréciée par les investigateurs des

59 centres participant à ce projet. De plus, la banque de données était automatiquement constituée à partir du site internet, aucune transcription de données a ainsi été nécessaire pour la constituer, ce qui a encore une fois facilité la tâche de l'équipe de recherche en plus d'éviter les erreurs de transcription. Également, grâce à l'accès à distance, plusieurs investigateurs ont pu être aidés en direct lorsqu'ils éprouvaient des difficultés avec l'entrée de certaines données.

L'utilisation de site internet pour colliger les données d'études multicentriques semble plaire à la communauté scientifique. En effet, le format développé pour la présente étude est déjà réutilisé pour d'autres projets de recherche dont une étude multicentrique du PALISI. Nous espérons que d'autres projets de recherche vont suivre leurs pas. Il est très probable que ce format soit de plus en plus employé dans les projets de recherche multicentrique dans les prochaines années, surtout étant donné la facilité d'utilisation et d'accès, en plus de minimiser les risques d'erreurs. Par ailleurs, les questionnaires développés pour un certain projet de recherche peuvent facilement être modulés et réutilisés pour un projet connexe.

FORCES DE L'ÉTUDE

La principale force de cette étude est dans le nombre important de patients dépistés pour participer à cette étude (plus de 3800 enfants), le grand nombre de centres participants (59 centres) provenant de 12 pays répartis sur 2 continents. Cette étude décrit donc une population d'enfants avec un ALI/SDRA relativement représentative des cas d'ALI dans ces régions géographiques. De plus, les données recueillies à travers cette étude vont servir à mettre les bases pour des recherches futures, que ce soit des études descriptives longitudinales ou encore des études interventionnelles ou thérapeutiques sur les stratégies de ventilation mécanique chez les enfants atteints d'un ALI/SDRA. Les données colligées vont notamment servir à faire le calcul d'échantillon pour de futures études, donner des arguments supplémentaires pour justifier que seules des études multicentriques vont permettre de recruter le nombre nécessaire de patients pour une étude interventionnelle et potentiellement aider à justifier le financement de ces dernières.

Cette étude a également permis de créer des relations professionnelles entre médecins-chercheurs de ces différents continents et de travailler en collaboration. Des liens que nous espérons entretenir pour continuer la recherche sur le sujet qui, comme nous l'avons déjà statué, ne peut se faire sans un travail de collaboration entre les différentes unités et pays.

LIMITES DE L'ÉTUDE

La principale limite de l'étude provient de sa nature transversale. En effet, nous n'avons pu évaluer l'évolution clinique des enfants atteints d'un ALI/SDRA (mortalité, durée de ventilation mécanique, durée d'hospitalisation) et comment les différentes stratégies de ventilation mécanique viennent moduler cette évolution. De plus, ces données nous auraient permis de calculer l'échantillon nécessaire pour une étude interventionnelle, étant donné que ce sont les issues habituellement utilisées pour ce type d'étude.

Les patients exclus *a posteriori* constituent une autre faiblesse de l'étude. Comme ces patients n'étaient plus atteints d'un ALI/SDRA le jour de l'étude, ils peuvent avoir contribué à surestimer la prévalence d'ALI dans les unités de soins intensifs pédiatriques. Il nous était impossible de vérifier si les 414 patients atteints d'un ALI tel que rapporté par les investigateurs, remplissaient toujours les critères d'ALI le jour de l'étude, étant donné que ces données n'étaient pas disponibles pour les patients ayant des critères d'exclusion.

La définition elle-même de l'ALI/SDRA ne fait plus consensus dans la communauté scientifique [1]. En effet, la validité et la fiabilité des critères diagnostics de l'ALI/SDRA [13] sont remises en question. De plus, il n'est

pas clair quelle proportion d'intensivistes applique à la lettre les critères diagnostics de l'ALI/SDRA pour moduler les stratégies de ventilation mécanique.

Finalement, cette étude a eu lieu entre juin et novembre, elle n'a donc pas inclus de patients pendant les mois d'hiver. Ceci a certainement contribué à sous estimer le nombre d'ALI causé par des infections respiratoires virales ou bactériennes. Cependant, ces patients ont habituellement des évolutions très favorables de leur maladie pulmonaire, les bénéfices de différentes stratégies de ventilation mécanique sont donc plus difficiles à évaluer dans cette population étant donné leur évolution favorable. Cependant, ils représentent un nombre non négligeable de patients admis dans les unités de soins intensifs pédiatriques et mis sous ventilation mécanique durant les mois d'hiver.

LEÇONS APPRISES

Les leçons apprises à travers cette étude ont été multiples. Les plus importantes sont celles qui vont permettre d'améliorer et faciliter les différentes étapes d'une étude descriptive longitudinale sur les stratégies de ventilation mécanique.

En premier lieu, cette étude nous a permis de tester le questionnaire internet qui sera réutilisé dans de futurs projets de recherche. Les investigateurs ont ainsi déjà pu se familiariser avec cet outil. Nous avons aussi remarqué que certaines questions devaient être reformulées ou simplifiées.

Une deuxième leçon apprise réside dans la vérification des critères d'inclusion des patients. Nous pensons avec les résultats de cette étude que l'équipe de recherche d'une étude multicentrique devrait vérifier systématiquement si les patients inclus par les centres participants remplissent bel et bien les critères d'inclusion. Nous avons observé que 48 des 219 patients (22%) inclus par les centres participants ne remplissaient pas les critères d'inclusion. Nous devons également reformuler les critères d'inclusion afin de clarifier les concepts qui ont pu porter à confusion. Nous pensons également qu'il serait important de ne pas attendre à la fin d'une étude pour vérifier ce point, l'idéal serait de le faire au fur et à mesure que les patients sont inclus afin de corriger la problématique le plus rapidement possible.

Finalement, un apprentissage des plus intéressants et importants aura été d'établir et entretenir des relations avec autant d'investigateurs de plusieurs pays différents. Les défis ont été nombreux : apprendre le fonctionnement et les exigences particulières des différents comités d'éthique; le

consentement aux patients essentiel dans certains pays et inutile dans d'autres; des interprétations ou définitions différentes de certains termes selon le centre et le pays (modes de ventilation mécanique, et certains paramètres de ventilation mécanique); rédaction d'un article avec neuf autres coauteurs apportant chacun un œil différent sur les résultats et sur la vision dans laquelle l'article devrait être écrit. Cependant, tous ces défis nous ont permis d'apprendre et appliquer des stratégies permettant d'atténuer ces difficultés. Ainsi, les stratégies employées par un centre d'un certain pays pour faire une demande au comité d'éthique par exemple ont été transmises à d'autres centres du même pays présentant les mêmes problèmes. Nous avons également favorisé des communications personnalisées avec les différents centres ce qui augmentait grandement leur réponse (courriel personnalisé pour rappeler qu'il manque des données pour certains jours d'étude ou certains patients).

PROJETS FUTURS

Nous planifions poursuivre notre étude des stratégies de ventilation mécanique dans les ALI/SDRA pédiatriques avec une étude multicentrique longitudinale descriptive sur les stratégies de ventilation mécanique et leurs effets sur l'évolution des enfants atteints d'un ALI/SDRA. Les objectifs et le plan général de cette étude devraient être présentés aux regroupements de

recherche en soins critiques pédiatriques dans les prochains mois. Nous espérons que par la suite, des études interventionnelles sur les différentes stratégies de ventilation mécanique dans les cas d'ALI pédiatriques pourront être entreprises grâce aux résultats de ces deux études descriptives.

CONCLUSION

Cette étude constitue la première étape d'un programme de recherche dédié à l'étude des stratégies de ventilation mécanique employées chez les enfants atteints d'un ALI/SDRA. Ces résultats nous ont permis de démontrer qu'il y avait une grande diversité des pratiques en ventilation mécanique pour les enfants atteints d'un ALI/SDRA parmi les intensivistes pédiatriques d'Amérique du Nord et d'Europe. Il reste à déterminer si ces différentes stratégies ont un effet différent sur l'évolution des malades pédiatriques. Les études semblables chez l'adulte démontrent que certaines stratégies de ventilation mécanique sont plus bénéfiques que d'autres chez les patients atteints d'un SDRA (ventilation à petits volumes courants, par exemple). Seulement après cela pourrons-nous espérer établir des recommandations pédiatriques quant aux stratégies de ventilation mécanique à employer chez un enfant atteint d'un ALI/SDRA pour être le moins délétère possible. Cette étude a également démontré sans l'ombre d'un doute que la collaboration de plusieurs centres sera nécessaire pour établir de telles recommandations et des études menées même à l'échelle d'un pays ne pourront pas recruter un nombre suffisant de patients pour démontrer une diminution de la mortalité ou de la durée de ventilation mécanique. Il est donc nécessaire et impératif que la

communauté scientifique en soins critiques pédiatriques se regroupe pour étudier cette maladie et tenter de suivre ce qui a été fait pour les adultes il y a maintenant déjà plus d'une décennie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Phua J, Stewart TE, Ferguson ND. Acute respiratory distress syndrome 40 years later: time to revisit its definition. *Crit Care Med* 2008;36:2912-2921.
2. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334-1349.
3. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-323.
4. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, Bion J, Romand JA, Villar J, Thorsteinsson A, Damas P, Armaganidis A, Lemaire F. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 2004;30:51-61.
5. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart TE, Benito S, Epstein SK, Apezteguia C, Nightingale P, Arroliga AC, Tobin MJ. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002;287:345-355.
6. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, Canales H, Saenz G, Moseinco M, Pozo M, Gomez A, Baredes N, Jannello G, Osatnik J. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2002;30:2450-2456.

7. The Irish Critical Care Trials Group. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in Ireland: a prospective audit of epidemiology and management. *Crit Care* 2008;12:R30.
8. Zambon M, Vincent JL. Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. *Chest* 2008;133:1120-1127.
9. Dahlem P, van Aalderen WM, Hamaker ME, Dijkgraaf MG, Bos AP. Incidence and short-term outcome of acute lung injury in mechanically ventilated children. *Eur Respir J* 2003;22:980-985.
10. Erickson S, Schibler A, Numa A, Nuthall G, Yung M, Pascoe E, Wilkins B. Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: a prospective, multicenter, observational study. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8:317-323.
11. Flori HR, Glidden DV, Rutherford GW, Matthay MA. Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:995-1001.
12. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:720-723.
13. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, LeGall JR, Morris A, Spragg R. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. *Intensive Care Med* 1994;20:225-232.

14. Gowda MS, Klocke RA. Variability of indices of hypoxemia in adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1997;25:41-45.
15. Rubenfeld GD, Caldwell E, Granton J, Hudson LD, Matthay MA. Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS. *Chest* 1999;116:1347-1353.
16. Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu JA, Najera L, Ferguson ND, Alia I, Gordo F, Rios F. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med* 2004;141:440-445.
17. Frutos-Vivar F, Nin N, Esteban A. Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:1-6.
18. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, Lamy M, Marini JJ, Matthay MA, Pinsky MR, Spragg R, Suter PM. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2. Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies and issues related to recovery and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1332-1347.
19. 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* 1974;110:556-565.

20. Pratt PC, Vollmer RT, Shelburne JD, Crapo JD. Pulmonary morphology in a multihospital collaborative extracorporeal membrane oxygenation project. I. Light microscopy. *Am J Pathol* 1979;95:191-214.
21. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, Thompson BT, Ancukiewicz M. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:1671-1684.
22. Ranieri VM, Sluter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:54-61.
23. Girard TD, Bernard GR. Mechanical ventilation in ARDS: a state-of-the-art review. *Chest* 2007;131:921-929.
24. Sevransky JE, Levy MM, Marini JJ. Mechanical ventilation in sepsis-induced acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S548-S553.
25. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.

26. Johnson AH, Peacock JL, Greenough A, Marlow N, Limb ES, Marston L, Calvert SA. High-frequency oscillatory ventilation for the prevention of chronic lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2002;347:633-642.
27. Slee-Wijffels FY, van der Vaart KR, Twisk JW, Markhorst DG, Plötz FB. High-frequency oscillatory ventilation in children: a single-center experience of 53 cases. *Crit Care* 2005;9:R274-R279.
28. Arnold JH, Hanson JH, Toro-Figuero LO, Gutiérrez J, Berens RJ, Anglin DL. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure. *Crit Care Med* 1994;22:1530-1539.
29. Derdak S, Mehta S, Stewart TE, Smith T, Rogers M, Buchman TG, Carlin B, Lawson S, Granton J. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:801-808.
30. Fort P, Farmer C, Westerman J, Johannigman J, Beninati W, Dolan S, Derdak S. High-frequency oscillatory ventilation for adult respiratory distress syndrome – a pilot study. *Crit Care Med* 1977;25:937-947.
31. Wunsch H, Mapstone J, Takala J. High-frequency ventilation versus conventional ventilation for the treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and Cochrane analysis. *Anesth Analg* 2005;100:1765-1772.
32. Farias JA, Frutos F, Esteban A, Flores JC, Retta A, Baltodano A, Alia I, Hatzis T, Olazarri F, Petros A, Johnson M. What is the daily practice of

- mechanical ventilation in pediatric intensive care units? A multicenter study. *Intensive Care Med* 2004;30:918-925.
33. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347-354.
34. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342:1301-1308.
35. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondéjar E, Clémenti E, Mancebo J, Factor P, Matamis D, Ranieri M, Blanch L, Rodi G, Mentec H, Dreyfuss D, Ferrer M, Brun-Buisson C, Tobin M, Lemaire F. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1831-1838.
36. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P Jr, Wiener CM, Teeter JG, Dodd-o JM, Almog Y, Piantadosi S. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999;27:1492-1498.

37. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, Cui X, Natanson C. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1510-1514.
38. Young MP, Manning HL, Wilson DL, Mette SA, Riker RR, Leiter JC, Liu SK, Bates JT, Parsons PE. Ventilation of patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: has new evidence changed clinical practice? *Crit Care Med* 2004;32:1260-1265.
39. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, Raymondos K, Nin N, Hurtado J, Tomicic V, Gonzalez M, Elizalde J, Nightingale P, Abroug F, Pelosi P, Arabi Y, Moreno R, Jibaja M, D'Empaire G, Sandi F, Matamis D, Montanez AM, Anzueto A. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:170-177.
40. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:327-336.
41. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, Lefrant JY, Prat G, Richecoeur J, Nieszkowska A, Gervais C, Baudot J, Bouadma L, Brochard L. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:646-655.

42. Curley MA, Hibberd PL, Fineman LD, Wypij D, Shih MC, Thompson JE, Grant MJ, Barr FE, Cvijanovich NZ, Sorce L, Luekett PM, Matthay MA, Arnold JH. Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:229-237.
43. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Non-invasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary oedema. *Postgrad Med J* 2005;81:637-643.
44. Ram FS, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD004104.
45. Antonelli M, Conti G, Bui M, Costa MG, Lappa A, Rocco M, Gasparetto A, Meduri GU. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *JAMA* 2000;283:235-241.
46. Delclaux C, L'Her E, Alberti C, Mancebo J, Abroug F, Conti G, Guérin C, Schortgen F, Lefort Y, Antonelli M, Lapage E, Lemaire F, Brochard L. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:2352-2360.
47. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a

- randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1438-1444.
48. Agarwal R, Reddy C, Aggarwal AN, Gupta D. Is there a role for noninvasive ventilation in acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Respir Med* 2006;100:2235-2238.
49. Bousquet PJ, Bousquet J, Daures JP, Demoly P. Principal types of observational epidemiological studies. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 2004;44 :509-515.
50. Kneyber MC, Brouwers AG, Caris JA, Chedamni S, Plötz FB. Acute respiratory distress syndrome: is it underrecognized in the pediatric intensive care unit? *Intensive Care Med* 2008;34:751-754.

ANNEXE I

SOURCES DE FINANCEMENT

Cette étude a été soutenue par le Réseau en Santé Respiratoire du FRSQ et financée par un fond du Réseau Mère-Enfant de la francophonie.

ANNEXE II

PRÉSENTATIONS et PRIX

PRÉSENTATIONS :

Les résultats partiels ou complets de cette étude ont été présentés aux congrès suivants :

1. **5th World Congress on Pediatric Critical Care**, Genève (Suisse), Juin 2007

Présentation orale:

An international cross sectional study on mechanical ventilation:
PALIVE1.

Miriam Santschi et Philippe Juvet

2. **Réunion annuelle conjointe Association des Pneumologues de la Province de Québec et du Réseau en Santé Respiratoire du FRSQ**, Montréal (QC), Novembre 2007

Présentation orale :

Étude épidémiologique multicentrique sur les stratégies de ventilation mécanique chez les enfants avec ALI (PALIVE1)

Miriam Santschi

3. 20th ESPNIC Medical & Nursing Annual Congress 2009 (ESPNIC 2009), Verona (Italie), Juin 2009

Présentation par affiche:

Mechanical ventilation strategies in Acute Lung Injury in European and North American Pediatric Intensive Care Units: PALIVE study

Miriam Santschi

4. PALISI (Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network)

- Septembre 2005, Montréal (CAN)
- Mars 2006, Salt Lake City (EU)
- Septembre 2008, Montréal (CAN)

PRIX:

1. Prix du **Réseau en Santé Respiratoire du FRSQ** (niveau Maîtrise),
Congrès annuel conjoint Association des Pneumologues de la
Province du Québec et du Réseau en Santé Respiratoire du FRSQ,
Novembre 2007.
2. Prix de la meilleure présentation scientifique par affiche, **20th ESPNIC Medical and Nursing Annual Congress 2009 (ESPNIC 2009)**, Juin 2009.

ANNEXE III

PAGE D'ACCUEIL DU SITE INTERNET DE L'ÉTUDE

<http://palive1.crc.chus.qc.ca>.

PALIVE ¹
Pediatric Acute Lung Injury
Mechanical Ventilation Strategies

User name

Password

[Forgot your password?](#)

[Want to know more about PALIVE ?](#)

An international epidemiologic study on the observed practice pattern of
mechanical ventilation in children with Acute Lung Injury.

PALISI Pediatric Acute Lung Injury
& Sepsis Investigators

Society of
Paediatric and
Neonatal
Intensive
Care

RSR
Réseau en Santé
Respiratoire du FRSQ

Réseau néonatal
de la Francophonie

Executive Committee : Philippe Jouvét, Adrienne Randolph, Peter Rimensberger, Miriam Santschi, Robert C. Tasker