

Université de Montréal

Mesure de la déformation pleurale régionale durant la ventilation mécanique par élastographie
ultrasonore : une étude preuve de concept

Par

Martin Girard

Faculté de médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences (M. Sc.)

en sciences biomédicales, option recherche clinique

21 août 2020

© Martin Girard, 2020

Université de Montréal

Faculté de médecine

Ce mémoire intitulé

**Mesure de la déformation pleurale régionale durant la ventilation mécanique par
élastographie ultrasonore : une étude preuve de concept**

Présenté par

Martin Girard

A été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes

Yves Berthiaume

Président-rapporteur

André Y. Denault

Directeur de recherche

Guy Cloutier

Codirecteur de recherche

Laurent Brochard

Membre du jury

Résumé

La ventilation mécanique est une thérapie fréquente au bloc opératoire et aux soins intensifs. Lorsque mésadaptée, celle-ci est responsable de la survenue de lésions pulmonaires (*ventilator-induced lung injury* ou *VILI*) qui ont été associées à un mauvais devenir clinique. Le principal mécanisme supputé du VILI est la déformation pulmonaire excessive. Peu de techniques validées et simple d'utilisation permettent la mesure de la déformation pulmonaire au chevet. Nous proposons l'élastographie ultrasonore comme nouvel outil permettant de mesurer la déformation pleurale régionale. Une étude randomisée en chassé-croisé à simple aveugle a été réalisée chez 10 patients intubés et ventilés dans le cadre d'une chirurgie électorale sous anesthésie générale. Quatre volumes courants ont été étudiés en ordre aléatoire : 6, 8, 10 et 12 cc.kg⁻¹ de poids prédit. Pour chaque volume, la plèvre sera imagée à 4 emplacements anatomiques. L'élastographie ultrasonore sera utilisée pour calculer les différentes composantes de translation, de déformation et de cisaillement. Ces différents paramètres d'élastographie ont été étudiés pour identifier ceux possédant les meilleurs effets dose-réponse à l'aide de modèles linéaires mixtes. La qualité de l'ajustement des modèles a été vérifiée à l'aide du coefficient de détermination. Les reproductibilités intra-observateur, inter-observateur et test-retest ont été calculées à l'aide des coefficients de corrélation intra-classe (ICC). L'analyse a été possible dans 90,7% des séquences échographiques. La déformation latérale absolue, le cisaillement latéral absolu et la déformation de Von Mises ont varié significativement avec le volume courant et présentaient les meilleurs effets dose-réponse ainsi que la meilleure qualité d'ajustement. Les estimés ponctuels de la reproductibilité intra-observateur étaient excellents pour les trois paramètres (ICC 0,94, 0,94, 0,93, respectivement). Les estimés ponctuels des reproductibilités inter-observateur (ICC 0,84, 0,83, 0,77, respectivement) et test-retest (ICC 0,85, 0,82, 0,76, respectivement) étaient bons. L'élastographie ultrasonore semble faisable et reproductible dans ce contexte clinique. Elle pourrait éventuellement servir à personnaliser la ventilation mécanique de patients.

Mots-clés : Anesthésie générale; Humains; Physiologie respiratoire; Ventilation mécanique en pression positive; Échographie pulmonaire; Déformation pulmonaire; Lésions induites par la ventilation mécanique

Abstract

Mechanical ventilation is a common therapy in operating rooms and intensive care units. When ill-adapted, it can lead to ventilator-induced lung injury (VILI), which in turn is associated with poor outcomes. Excessive regional pulmonary strain is thought to be a major mechanism responsible for VILI. Scarce bedside methods exist to measure regional pulmonary strain. We propose a novel way to measure regional pleural strain using ultrasound elastography. We conducted a single blind randomized crossover pilot study in 10 patients requiring general anesthesia. After induction, patients were received tidal volumes of 6, 8, 10 and 12 mL.kg⁻¹ in random order, while pleural ultrasound cineloops were acquired at 4 standardized locations. Ultrasound radiofrequency speckle tracking allowed computing various pleural translation, strain and shear components. These were screened to identify those with the best dose-response with tidal volumes using linear mixed effect models. Goodness-of-fit was assessed by the coefficient of determination. Intraobserver, interobserver and test-retest reliability were calculated using intraclass correlation coefficients. Analysis was possible in 90.7% of ultrasound cineloops. Lateral absolute shear, lateral absolute strain and Von Mises strain varied significantly with tidal volume and offered the best dose-responses and data modelling fits. Point estimates for intraobserver reliability measures were excellent for all 3 parameters (0.94, 0.94 and 0.93, respectively). Point estimates for interobserver (0.84, 0.83 and 0.77, respectively) and test-retest (0.85, 0.82 and 0.76, respectively) reliability measures were good. Thus, strain imaging is feasible and reproducible, and may eventually guide mechanical ventilation strategies in larger cohorts of patients.

Keywords : Anesthesia, General; Humans; Lung/diagnostic imaging/physiopathology; Positive-Pressure Respiration/adverse effects; Ultrasonography/methods; Ventilator-Induced Lung Injury/diagnostic imaging/physiopathology

Table des matières

Résumé.....	3
Abstract	4
Table des matières.....	5
Liste des tableaux.....	7
Liste des figures	8
Liste des sigles et abréviations	10
Remerciements.....	12
Préambule	13
Chapitre 1 – Introduction et revue de la littérature.....	14
1- Problématique des lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique	14
2- Pathophysiologie du <i>VILI</i>	15
3- <i>VILI</i> et SDRA	20
4- Puissance mécanique	23
5- Déformation pulmonaire régionale	25
6- Mesure de la déformation pulmonaire	26
7- Échographie pulmonaire	27
8- Échographie et déformation.....	28
9- Échographie pulmonaire et déformation.....	29
10- Détermination de valeurs normales	36
11- Étude pilote.....	36
12- Synthèse	37
Chapitre 2 – Matériel et méthodes.....	38

1- Objectifs.....	38
2- Devis de l'étude et population	38
3- Déroulement de l'étude	39
4- Données et prélèvements	41
5- Instruments de mesure	42
6- Critères d'évaluation	44
7- Statistiques	45
Chapitre 3 – Résultats	47
1- Introduction	47
2- Article	47
Abstract.....	48
Introduction	49
Methods.....	50
Results	59
Discussion	70
Chapitre 4 – Discussion	75
1- Faisabilité.....	75
2- Effet dose réponse	76
3- Reproductibilité	78
4- Forces et faiblesses	78
5- Mise en contexte.....	80
Conclusion	89
Références bibliographiques	90

Liste des tableaux

Tableau 1. – Description of elastography parameters	57
Tableau 2. – Patient characteristics.....	61
Tableau 3. – Modeled elastography parameters	63
Tableau 4. – Modeled elastography parameters using reduced dataset.....	66
Tableau 5. – Intraobserver, interobserver and test-retest measured reliability for elastography parameters.....	70
Tableau 6. – Intraobserver, interobserver and test-retest measured reliability with bootstrapped 95% confidence intervals for elastography parameters.....	70

Liste des figures

Figure 1. – Illustration schématique des différents mécanismes d'augmentation du volume pulmonaire.....	16
Figure 2. – Relation théorique entre la déformation volumétrique pulmonaire et la déformation linéaire de la plèvre	18
Figure 3. – Relation contrainte / déformation d'un matériau	19
Figure 4. – Effet d'une diminution de moitié du nombre d'unités fonctionnelles sur le calcul de la déformation volumétrique pulmonaire et de la déformation linéaire de la plèvre.....	21
Figure 5. – Effet de différents niveaux de recrutement alvéolaire sur le calcul de la déformation volumétrique pulmonaire globale.....	23
Figure 6. – Schéma illustrant les 3 composantes du mouvement d'un tissu.....	29
Figure 7. – Exemple d'analyse de la déformation linéaire de la plèvre pour détecter la présence d'un pneumothorax	31
Figure 8. – Élastographie d'une plaque d'athérosclérose.....	33
Figure 9. – Cartes couleur de la translation superposées aux images optiques d'un ovocyte	33
Figure 10. – Calculs de la déformation latérale et de la déformation latérale absolue	35
Figure 11. – Exemple des manipulations pour un sujet donné	41
Figure 12. – Processus de segmentation de la plèvre.....	43
Figure 13. – Example schematic diagram of study protocol and interventions in a sample patient	52
Figure 14. – Pleura segmentation process	53
Figure 15. – Schematic representation of tissue axial and lateral translation, strain and shear	54
Figure 16. – Calculating lateral strain and lateral absolute strain values	55
Figure 17. – Study inclusion/exclusion flow diagram	60
Figure 18. – Regression lines for lateral absolute strain across various tidal volumes	64
Figure 19. – Slope estimates for elastography parameters in increasing order stratified by gravity dependence	65

Figure 20. – Slope estimates for elastography parameters in increasing order stratified by gravity dependence for the first sensitivity analysis	67
Figure 21. – Regression lines and individual data points for Von Mises strain across various tidal volumes stratified by gravity dependence	68
Figure 22. – Intraclass correlation coefficients and 95% confidence intervals for intraobserver, interobserver and test-retest reliability measures for elastography parameters	69
Figure 23. – Reverberation artefacts generated by the visceral pleura.....	72
Figure 24. – Example compliance map during lung inflation in a healthy pig under general anesthesia	73
Figure 25. – Atélectasie sous-pleurale	80
Figure 26. – Exemple de l'enregistrement simultané du flot respiratoire et du signal de synchronisation de l'échographe.....	86

Liste des sigles et abréviations

Français

CHUM : Centre hospitalier de l'Université de Montréal

CRF : capacité résiduelle fonctionnelle

ICC : coefficient de corrélation intra-classe

HU : unité de Hounsfield

LBUM : laboratoire de biorhéologie et d'ultrasonographie médicale

PEP : pression expiratoire positive

RF : radiofréquence

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

Vt : volume courant

Anglais

ARDS : acute respiratory distress syndrome

EIT : electrical impedance tomography

PBW : predicted body weight

P-SILI : patient self-inflicted lung injury

ROI : region of interest

VILI : ventilator-induced lung injury

À Caroline, sans qui rien n'aurait été possible...

À Arnaud et Antoine, mes plus belles réalisations

Remerciements

J'aimerais remercier mes directeurs de recherche, Dr André Y. Denault et Dr Guy Cloutier pour m'avoir fait confiance et pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser ce qui n'était qu'une vague idée ayant germé dans mon esprit durant mon *fellowship*. Leurs conseils avisés m'ont permis de mener ce projet à terme.

J'aimerais aussi exprimer ma gratitude aux Drs Michaël Chassé et François-Martin Carrier pour leur judicieux avis et support de tous les instants.

Un gros merci à Mme Monique Ruel sans qui plusieurs projets de recherche n'auraient jamais vu le jour.

J'aimerais aussi remercier le département d'anesthésiologie et le service de soins intensifs du CHUM pour leur support et, plus particulièrement, le Dr Alexandre Lallo pour le temps de recherche qu'il a réussi à me dégager.

Finalement, j'aimerais témoigner ma reconnaissance à mes parents, Michel et Michèle, pour avoir su m'apprendre la curiosité et les vertus du travail.

Préambule

Les lésions induites par la ventilation mécanique sont un problème important tant au bloc opératoire qu'aux soins intensifs et sont responsables d'une importante morbi-mortalité. Le principal mécanisme supputé de celles-ci est la déformation pulmonaire excessive. Peu de techniques validées et simple d'utilisation permettent de mesurer la déformation pulmonaire au chevet. L'échographie pulmonaire est une technique non-invasive, non-irradiante, utilisable au chevet et déjà disponible dans les unités de soins intensifs. Dans le cadre de ce présent mémoire, nous avons voulu vérifier si l'utilisation de l'élastographie ultrasonore était envisageable et si celle-ci pourrait permettre de mesurer la déformation pleurale régionale.

Ce projet s'inscrit dans le cadre d'un programme de recherche dont l'objectif est d'utiliser l'échographie pulmonaire pour personnaliser la ventilation mécanique afin de réduire la morbi-mortalité y étant associée. D'autres travaux ont déjà été réalisés démontrant l'utilité de l'échographie pulmonaire pour évaluer la perte d'aération sous anesthésie générale¹ et l'impact de différents paramètres ventilatoires sur celle-ci². Ce programme devrait se déployer sur les prochaines années et le présent mémoire en présente un nouveau pan important.

Chapitre 1 – Introduction et revue de la littérature

1- Problématique des lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique

Depuis l'épidémie de poliomyélite dans les années 1950, le recours à la ventilation mécanique est devenu une procédure communément utilisée que ce soit dans le cadre d'une chirurgie nécessitant une anesthésie générale ou aux soins intensifs. Mondialement, on évalue le volume annuel de chirurgies majeures à 230 millions de procédures pour lesquelles une anesthésie générale et la ventilation mécanique pourraient être nécessaires³. En 2005, aux États-Unis, on estime à 790 200 le nombre d'hospitalisations ayant nécessité une ventilation mécanique aux soins intensifs avec des coûts associés de l'ordre de 27 milliards de dollars⁴. Phénomène planétaire, une étude multinationale récente rapporte qu'un patient sur deux admis aux soins intensifs nécessite de la ventilation mécanique⁵. Loin d'être en diminution, le nombre d'hospitalisations pour insuffisance respiratoire aiguë nécessitant la ventilation mécanique a augmenté de 65% aux États-Unis entre 2001 et 2009 passant de 488 600 à 807 400⁶.

Dès 1967, on assiste aux premières descriptions de lésions pulmonaires chez des patients ayant été ventilés mécaniquement pour lesquelles le terme *respirator lung* est donné⁷. Se succéderont plusieurs études animales démontrant le potentiel délétère de la ventilation mécanique. Par exemple, vingt minutes de ventilation mécanique à pressions élevées suffisent à induire des lésions ultrastructurelles, histologiques et macroscopiques chez des rats préalablement sains⁸. De plus, la susceptibilité aux lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique (*ventilator-induced lung injury* ou *VILI*) semble être fonction de la présence de lésions pulmonaires préexistantes et de leur sévérité. Dans deux modèles de lésions pulmonaires induites chez le rat, une compliance pulmonaire abaissée pré-ventilation mécanique à pressions élevées était corrélée à la survenue d'un VILI plus sévère⁹. De façon similaire, chez l'humain, bien que le VILI ait été décrit chez des patients ayant des poumons préalablement sains au bloc opératoire^{10,11}, on retrouve plus fréquemment celui-ci chez les patients souffrant du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)^{12,13}. Malheureusement, les manifestations histologiques du VILI étant

identiques aux lésions secondaires au SDRA¹², l'incidence de VILI chez l'humain est difficile à quantifier. Cependant, des interventions visant à minimiser la survenue du VILI telles que la diminution du volume courant ont été démontrées avoir un impact important au niveau de la morbidité au bloc opératoire¹⁴ et au niveau de la morbidité et de la mortalité aux soins intensifs¹⁵⁻¹⁷. Plus récemment, les facteurs responsables du VILI ont aussi été impliqués dans l'apparition de lésions pulmonaires potentiellement induites par une ventilation spontanée mésadaptée et nocive. Ce dommage pulmonaire auto-infligé (*patient self-inflicted lung injury* ou *P-SILI*) est un concept novateur récent¹⁸ supporté par des données animales¹⁹. Pour les fins du présent mémoire, nous nous contenterons de revoir la littérature portant sur le VILI, mais aborderons brièvement le P-SILI en fin de discussion.

2- Pathophysiologie du VILI

La déformation alvéolaire non-physiologique ou surdistension est l'un des principaux mécanismes du VILI²⁰. Des concepts empruntés à la physique des matériaux peuvent être appliqués à la physiologie pulmonaire afin de caractériser cette surdistension. En physique, la contrainte (*stress*, σ) est définie comme la force interne déployée sur une surface donnée en réaction à une charge externe. En physiologie, on a utilisé la pression transpulmonaire comme mesure globale du stress appliqué sur les parois alvéolaires. La déformation (*strain*, ϵ) est le changement de dimension d'une structure résultant de la contrainte, par rapport à sa dimension initiale. Sans unité, elle est habituellement exprimée en pourcentage de la dimension initiale. Dans les poumons, la déformation globale est souvent estimée en divisant le volume courant par la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) en l'absence de pression positive expiratoire²¹.

La relation entre la déformation (ϵ) et la contrainte (σ) est décrite par la loi de Hooke :

$$\sigma = E \cdot \epsilon$$

où E est le module d'Young, une propriété fondamentale des matériaux qui dépend de la force des liaisons atomiques. En physiologie pulmonaire, on remplace la contrainte par la pression motrice transpulmonaire (ΔP), la déformation par le rapport entre la variation de volume (ΔV) et la CRF et le module d'Young par l'élastance spécifique et l'on obtient la formule suivante :

$$\Delta P = E \cdot \Delta V / CRF$$

Cependant, les alvéoles ne sont pas des sphères parfaites de taille égale. De plus, il existe plusieurs théories pour expliquer l'accommodation du volume courant outre l'augmentation du volume des alvéoles lorsque celles-ci gardent la même forme (isotropique) (Figure 1)²².

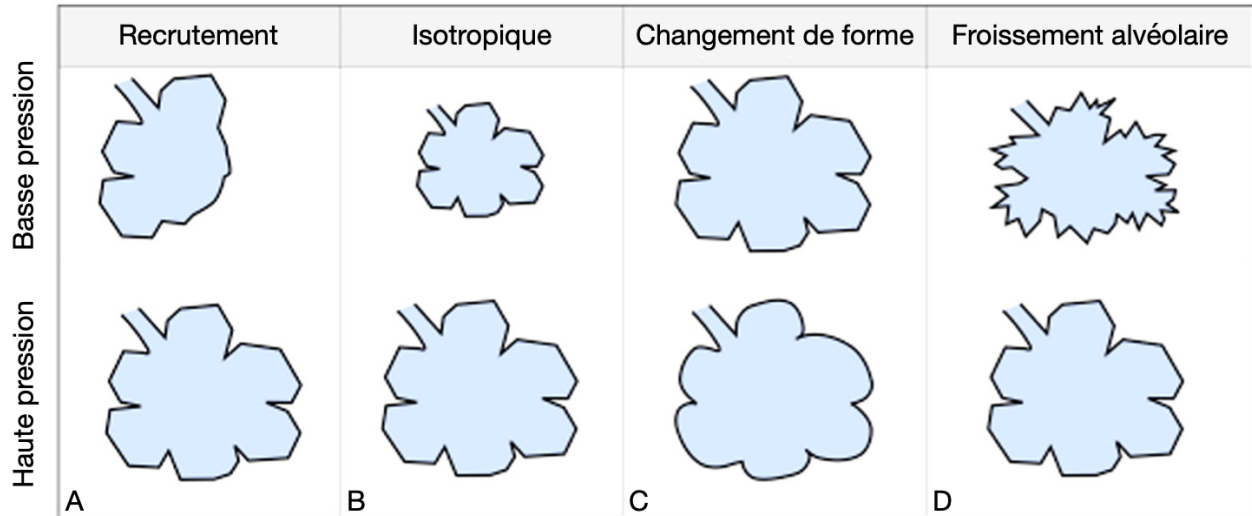


Figure 1. – Illustration schématique des différents mécanismes d'augmentation du volume pulmonaire (modifiée d'après²²). A : Recrutement inspiratoire d'alvéoles collabées en télé-expiratoire ; B : Augmentation isotropique du volume des alvéoles; C : Changement de forme des alvéoles qui passeraient d'octaédriques à sphériques ; D : Déploiement de parois alvéolaires « froissées » en accordéon.

Toutefois, malgré ces limitations, imaginons que le poumon est composé d'un nombre n d'alvéoles qui sont toutes des sphères de taille égale au repos et que le volume courant se distribue également parmi ces alvéoles. Concept qui sera utilisé ultérieurement, il convient d'illustrer la relation entre la déformation volumétrique pulmonaire et la déformation linéaire de la plèvre viscérale. Afin de ne pas alourdir le texte, le terme « déformation linéaire de la plèvre » fera référence à la plèvre viscérale. Étant donné l'équation du volume d'une sphère ($V = 4/3 \cdot \pi \cdot r^3$), on peut alors conclure que la relation entre la déformation volumétrique pulmonaire et la déformation linéaire de la plèvre est la suivante (Figure 2) :

$$\varepsilon_{linéaire} = \frac{d_1 - d_0}{d_0} = \frac{2r_1 - 2r_0}{2r_0} = \frac{r_1 - r_0}{r_0} = \frac{\Delta r}{r_0} \text{ (par définition)}$$

$$\begin{aligned}
\varepsilon_{volumétrique} &= \frac{V_1 - V_0}{V_0} \\
\varepsilon_{volumétrique} &= \frac{\left(\frac{4}{3} \cdot \pi \cdot r_1^3\right) - \left(\frac{4}{3} \cdot \pi \cdot r_0^3\right)}{\frac{4}{3} \cdot \pi \cdot r_0^3} \\
\varepsilon_{volumétrique} &= \frac{r_1^3 - r_0^3}{r_0^3} \\
\varepsilon_{volumétrique} &= \frac{(r_0 + \Delta r)^3 - r_0^3}{r_0^3} \\
\varepsilon_{volumétrique} &= \frac{r_0^3 + 3r_0^2\Delta r + 3r_0\Delta r^2 + \Delta r^3 - r_0^3}{r_0^3} \\
\varepsilon_{volumétrique} &= \frac{3r_0^2\Delta r + 3r_0\Delta r^2 + \Delta r^3}{r_0^3} \\
\varepsilon_{volumétrique} &= \frac{3r_0^2\Delta r}{r_0^3} + \frac{3r_0\Delta r^2}{r_0^3} + \frac{\Delta r^3}{r_0^3} \\
\varepsilon_{volumétrique} &= \frac{3\Delta r}{r_0} + \frac{3\Delta r^2}{r_0^2} + \frac{\Delta r^3}{r_0^3} \\
\varepsilon_{volumétrique} &= 3\frac{\Delta r}{r_0} + 3\left(\frac{\Delta r}{r_0}\right)^2 + \left(\frac{\Delta r}{r_0}\right)^3 \\
\varepsilon_{volumétrique} &= 3 \cdot \varepsilon_{linéaire} + 3 \cdot \varepsilon_{linéaire}^2 + \varepsilon_{linéaire}^3 \\
1 + \varepsilon_{volumétrique} &= 1 + 3 \cdot \varepsilon_{linéaire} + 3 \cdot \varepsilon_{linéaire}^2 + \varepsilon_{linéaire}^3 \\
1 + \varepsilon_{volumétrique} &= (1 + \varepsilon_{linéaire})^3
\end{aligned}$$

Ainsi, un volume courant (V_t) de 7cc/kg chez un individu avec une CRF de 30 cc/kg, produirait une déformation volumétrique pulmonaire de 23% (Figure 2A) et une déformation linéaire de la plèvre de 7% (Figure 2B).

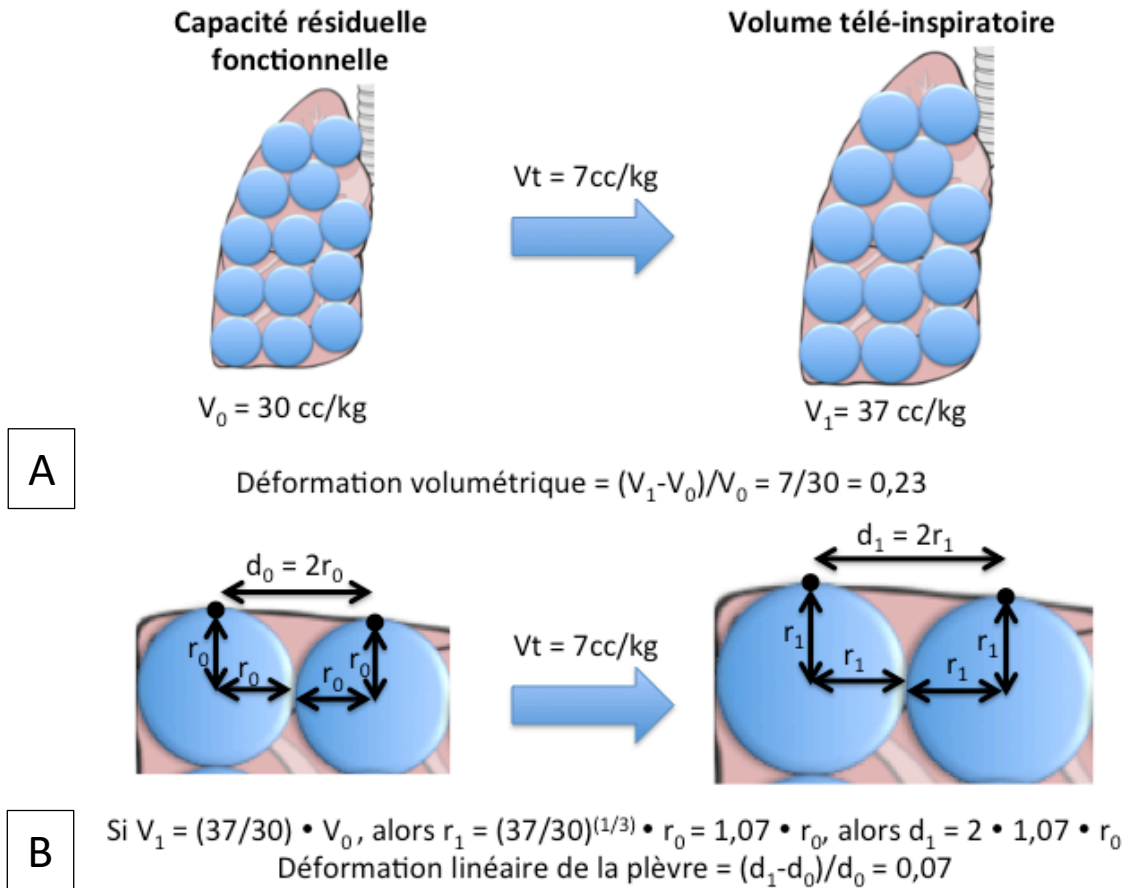


Figure 2. – Relation théorique entre la déformation volumétrique pulmonaire et la déformation linéaire de la plèvre. A : Calcul de la déformation volumétrique pulmonaire lorsqu'un volume courant de 7 cc.kg⁻¹ est administré à un poumon possédant une capacité résiduelle fonctionnelle de 30 cc.kg⁻¹. B : Calcul correspondant de la déformation linéaire de la plèvre en modélisant les alvéoles comme des sphères de mêmes tailles se distribuant également le volume courant.

La loi de Hooke sur laquelle sont basés les calculs ci-haut décrit la relation linéaire qui existe entre la contrainte et la déformation réversible, ou *élastique*. Or, passé un certain seuil de déformation, celle-ci peut devenir irréversible, ou *plastique*. Puis, le matériau fini par rompre (Figure 3). Au niveau du parenchyme pulmonaire, c'est la matrice extracellulaire qui est principalement responsable de la réponse aux charges externes (pression transpulmonaire). Celle-ci est composée d'un mélange de fibres d'élastines, de collagène et de protéoglycans. C'est surtout l'élastine qui permet la déformation élastique des alvéoles, surtout à des niveaux de stress plus

bas. Ce sont les fibres de collagènes qui permettent de soutenir des déformations beaucoup plus importantes avant de rompre. Les protéoglycans sont quant à eux responsables du comportement viscoélastique de la matrice, propriété qui explique en partie l'hystérésis²³.

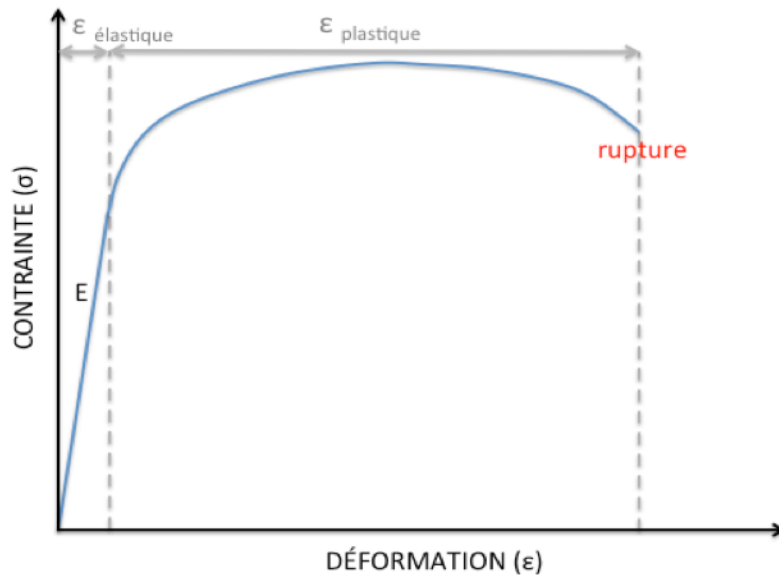


Figure 3. – Relation contrainte / déformation d'un matériau. Dans sa portion élastique, un matériau s'allongera proportionnellement à la contrainte exercée sur lui selon la loi de Hooke. Cette déformation est réversible une fois la contrainte relâchée. Une fois la limite d'élasticité franchie, toute déformation additionnelle entrainera une déformation plastique sans nécessiter de force additionnelle. Cette déformation est irréversible et mènera à la rupture du matériau si poursuivie.

C'est cette rupture de la matrice extracellulaire que nous craignons en cas de déformation alvéolaire extrême, car elle peut résulter en un pneumothorax ou un pneumomédiastin. Toutefois, avant d'atteindre cet extrême, une déformation non-physiologique de la matrice extracellulaire entraîne à son tour une déformation des cellules endothéliales et épithéliales. Cette déformation a pour conséquence une série de réponses collectivement appelées bio-trauma. Une des premières réponses observées est la production d'interleukine-8 menant au recrutement de neutrophiles qui amplifieront la réponse inflammatoire pulmonaire. Le bio-trauma s'intensifie au fur et à mesure que la déformation cellulaire s'accroît et augmente plus celle-ci est prolongée²⁴ pouvant culminer en la mort cellulaire. Le bio-trauma est responsable des

lésions histologiques et ultrastructurelles observées dans le SDRA telles que l'œdème interstitiel et/ou alvéolaire, des bris dans les barrières endothéliales et/ou épithéliales, le dénudement de membrane basale pulmonaire, la destruction de pneumocytes de type I, l'hémorragie alvéolaire, l'infiltration de neutrophiles, ...¹². Finalement, en plus du dommage pulmonaire intrinsèque que le VILI entraîne, le parenchyme pulmonaire lésé libère en circulation une variété de cytokines pro-inflammatoires²⁵. Ce relargage systémique est l'hypothèse principale expliquant la défaillance multi-organique observée dans plusieurs modèles animaux de VILI²⁶. Les effets néfastes de la surdistension dépassent donc les concepts purement physiques. Un seuil de déformation volumétrique pulmonaire à partir duquel il y a apparition d'œdème pulmonaire et d'inflammation locale et systémique a été démontré chez des poumons d'animaux sains sans autre insulte pulmonaire²⁶. Toutefois, il est à noter que dans cette étude animale, un seuil de déformation volumétrique pulmonaire nettement au-delà des volumes courants usuels chez l'humain était nécessaire pour causer des lésions pulmonaires.

3- VILI et SDRA

Afin d'expliquer comment la surdistension peut survenir, même avec des volumes courants « physiologiques », il convient d'appliquer à présent le concept de « baby lung »²⁷ à ce modèle hautement simplifié. Si la moitié des alvéoles sont fermées (et non recrutables) seule l'autre moitié qui est ouverte accommode le volume. On comprend ainsi que la déformation volumétrique pulmonaire double pour ces alvéoles pour un même volume courant (Figure 4A). La déformation linéaire de la plèvre observée dans les régions des unités fonctionnelles devrait alors être nettement augmentée et celle dans les régions des unités non fonctionnelles devrait être nulle (Figure 4B).

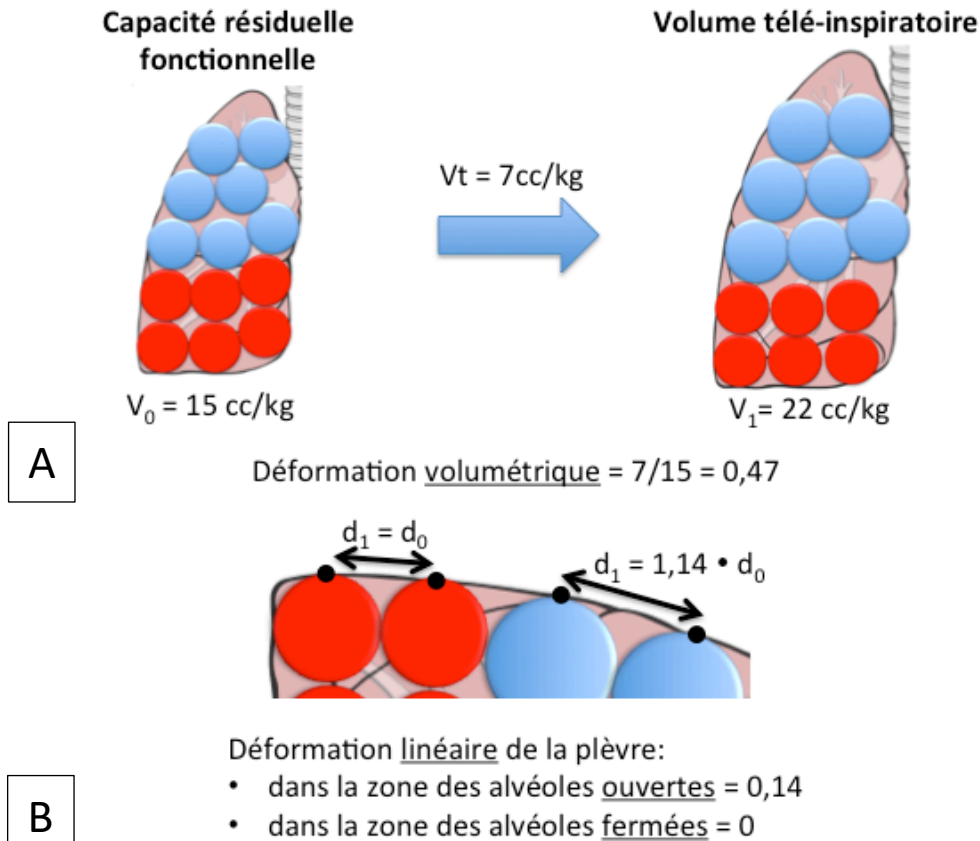


Figure 4. – Effet d’une diminution de moitié du nombre d’unités fonctionnelles sur le calcul de la déformation volumétrique pulmonaire et de la déformation linéaire de la plèvre. A : Calcul de la déformation volumétrique pulmonaire lorsqu’un volume courant de 7 cc.kg^{-1} est administré à un poumon possédant une capacité résiduelle fonctionnelle de 15 cc.kg^{-1} . B : Calcul correspondant de la déformation linéaire de la plèvre. Dans les deux cas, les déformations sont doublées par rapport aux déformations lorsque toutes les alvéoles sont ouvertes (Figure 2). Les alvéoles en bleu sont ouvertes alors que celles en rouge sont fermées.

Or, il apparaît que ce modèle simplifié représente assez fidèlement certaines caractéristiques mécaniques des poumons des patients atteints du SDRA. En effet, malgré une élastance globale fortement augmentée chez ces patients, l’élastance du poumon aéré résiduel, ou « élastance spécifique », est identique à l’élastance d’un poumon normal²¹. Ceci s’explique par la diminution importante de leur CRF reflétant la « fermeture » d’un nombre important d’alvéoles. Le parenchyme pulmonaire disponible pour la ventilation mécanique est donc sain, mais plus petit.

Le pourcentage de poumon non-aéré, c'est-à-dire d'alvéoles « fermées », est donc une variable importante afin de prévenir la surdistension. Ce phénomène est bien illustré dans une étude regroupant 30 patients souffrant du SDRA où tous étaient ventilés avec des volumes courants de 6 ml/kg selon leur poids ajusté tel que recommandé²⁸. Le tiers de ces patients démontraient une quantité substantielle de surdistension pulmonaire dont le principal facteur de risque était la quantité de poumon non-aéré présent. En somme, en présence d'une pathologie pulmonaire, le risque de surdistension pulmonaire est tributaire de la sévérité de l'atteinte pulmonaire et du parenchyme pulmonaire résiduel disponible pour la ventilation mécanique par rapport au volume courant administré.

Théoriquement, une thérapie permettant de ré-ouvrir des alvéoles fermées afin de les rendre disponibles pour accommoder une partie du volume courant diminuerait les risques de surdistension. A cette fin, la méthode la plus fréquemment utilisée est d'augmenter la pression expiratoire positive (PEP). Cependant, le recours à des niveaux de PEP plus élevées n'a pas été démontré diminuant la mortalité en lien avec le SDRA dans 3 études randomisées multicentriques²⁹⁻³¹. Parmi les facteurs pouvant potentiellement expliquer ces résultats, l'augmentation de la PEP entraîne un recrutement alvéolaire très variable et imprévisible³². Une augmentation de la PEP sans réouverture d'un nombre significatif alvéoles risque d'induire de la surdistension en plus des effets hémodynamiques délétères que la PEP peut engendrer. Malheureusement, il n'est actuellement pas possible de quantifier au chevet le recrutement d'alvéoles préalablement fermées³³. Complication additionnelle, l'insufflation du volume courant peut mener lui-même à un recrutement alvéolaires suivi d'un dérecrutement lors de l'expiration. À la frontière des zones pulmonaires ouvertes en permanence et des zones subissant ces cycles de recrutement-dérecrutement se crée des forces de cisaillement pouvant causer du VILI, un phénomène appelé atélectrauma. Au-delà de celui-ci, ces phénomènes de recrutement-dérecrutement ont un impact significatif sur le calcul de la déformation volumétrique pulmonaire globale (Figure 5)²¹. Conséquemment, il n'est présentement pas possible de calculer au chevet la déformation volumétrique pulmonaire globale afin de s'assurer de l'absence d'une déformation excessive et de ces effets délétères. Avec l'introduction du concept d'atélectrauma, il convient maintenant de discuter des causes du VILI dans un contexte plus large.

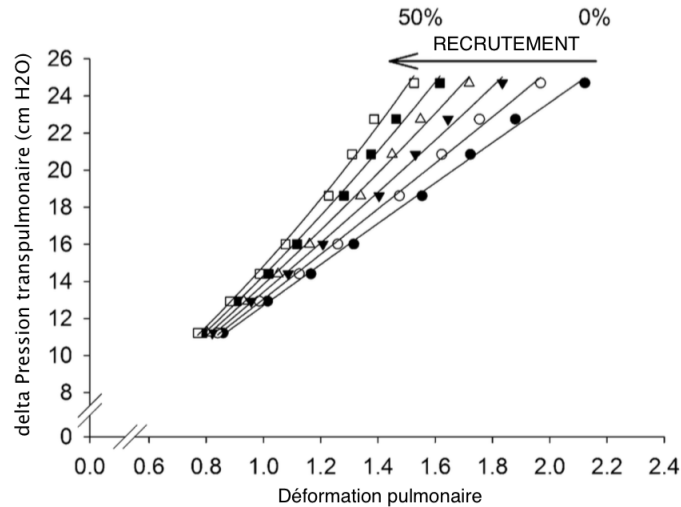


Figure 5. – Effet de différents niveaux de recrutement alvéolaire sur le calcul de la déformation volumétrique pulmonaire globale (modifiée d’après²¹). Le calcul de la déformation volumétrique pulmonaire globale postule l’augmentation uniforme de la taille des alvéoles sans modification du nombre d’alvéoles ouvertes. Si l’insufflation du volume courant est associée à un recrutement alvéolaire significatif, celui-ci diminue la part du volume courant que les alvéoles ouvertes ont à se séparer en plus d’augmenter le nombre de celles-ci. À pressions transpulmonaires égales, un recrutement alvéolaire significatif lors de l’insufflation est donc associé à une déformation volumétrique pulmonaire plus basse.

4- Puissance mécanique

Les causes du VILI sont multiples et peuvent être séparées en deux grandes catégories : les causes liées à la ventilation mécanique et celles liées au patient. Outre la surdistension pulmonaire, les causes liées à la ventilation mécanique sont la pression de ventilation excessive³⁴, le flot inspiratoire trop rapide³⁵ et la fréquence respiratoire trop élevée³⁶. Parallèlement, parmi les causes de VILI liées au patient, on retrouve la réduction de la taille fonctionnelle du poumon³⁷, l’inhomogénéité du poumon³⁸ et le recrutement/dérecrutement alvéolaire cyclique (atélectrauma)³⁹. Les facteurs liés à la ventilation mécanique peuvent interagir avec les facteurs liés au patient. Jusqu’à présent, la majorité des études ont porté sur un facteur unique afin d’isoler le rôle de celui-ci. Qui plus est, il était complexe d’interpréter des études où plus d’un

paramètre était modifié. Afin d'unifier toutes les causes de VILI liées à la ventilation mécanique, celles-ci ont été réunies à l'aide de la notion de puissance mécanique⁴⁰. Brièvement, la puissance mécanique générée par le ventilateur déforme le poumon et pourrait endommager celui-ci lorsque le seuil de 12 joules/min est franchi⁴¹. Dans un modèle animal de SDRA, une puissance mécanique plus élevée est associée à des changements histologiques compatibles avec le VILI et des biomarqueurs de dommage pulmonaire⁴². La puissance mécanique a aussi été démontrée être un facteur de risque indépendant de mortalité dans le SDRA^{43,44}. Sous des conditions de flot inspiratoire constant, il est possible de calculer celle-ci au chevet⁴⁰:

$$PM_{sr} = 0.098 \cdot V_c \cdot FR \cdot \left(F \cdot R_{va} + \frac{PM_{sr}}{2} + PEP \right)$$

où PM_{sr} est la puissance mécanique calculée appliquée au système respiratoire, V_c est le volume courant, FR est la fréquence respiratoire, F est le flot inspiratoire, R_{va} est la résistance des voies aériennes, PM_{sr} est la pression motrice du système respiratoire et PEP est la pression expiratoire positive. Ce calcul est une excellente approximation des valeurs mesurées de la puissance mécanique. Comme seule la portion ventilée du poumon est exposée à la puissance mécanique, il a été suggéré de normaliser la puissance mécanique à la taille fonctionnelle du poumon (« puissance spécifique »)⁴⁰. Dans une étude rétrospective de patient souffrant du SDRA, le facteur prédictif le plus puissant de décès était la puissance mécanique normalisée au volume pulmonaire aéré mesuré par tomодensitométrie thoracique⁴⁵. En divisant la puissance mécanique par le volume pulmonaire aéré, on obtient la formule suivante :

$$\frac{PM_{sr}}{V_{pa}} = 0.098 \cdot \frac{V_c}{V_{pa}} \cdot FR \cdot \left(F \cdot R_{va} + \frac{PM_{sr}}{2} + PEP \right)$$

$$PS_{sr} = 0.098 \cdot \frac{V_c}{V_{pa}} \cdot FR \cdot \left(F \cdot R_{va} + \frac{PM_{sr}}{2} + PEP \right)$$

où PS_{sr} est la puissance spécifique du système respiratoire et V_{pa} est le volume pulmonaire aéré et correspond à la taille fonctionnelle du volume pulmonaire en fin d'expiration³⁷. Malheureusement, mesurer le volume pulmonaire aéré est complexe et différentes techniques utilisées ne sont pas interchangeables⁴⁶. Compliquant d'avantages les choses, le calcul de la puissance spécifique assume une relation linéaire entre le volume et la pression⁴⁰. Par exemple,

le recrutement alvéolaire per-administration du volume courant mènera à une pression plus basse pour un volume courant donné²¹ et la puissance calculée sera surestimée. La déformation volumétrique pulmonaire est le ratio entre le volume courant déformant le poumon et la taille du volume pulmonaire en fin d'expiration. Mesurer directement la déformation volumétrique pulmonaire aurait comme avantage de s'affranchir des deux problèmes que sont la nécessité de mesurer le volume pulmonaire aéré pour normaliser la puissance mécanique et l'aspect perturbateur des phénomènes de recrutement/dérecrutement alvéolaire. En substituant le ratio volume courant – volume pulmonaire aéré par la déformation volumétrique pulmonaire, on obtient la formule suivante :

$$PS_{SR} = 0.098 \cdot \epsilon_{volumétrique} \cdot FR \cdot \left(F \cdot R_{va} + \frac{PM_{sr}}{2} + PEP \right)$$

où $\epsilon_{volumétrique}$ est la déformation volumétrique pulmonaire. Finalement, il est possible de simplifier la formule en substituant le terme relié au flot résistif :

$$PS_{SR} = 0.098 \cdot \epsilon_{volumétrique} \cdot FR \cdot \left((P_{tot} - P_{plat}) + \frac{PM_{sr}}{2} + PEP \right)$$

où P_{tot} est la pression totale et P_{plat} est la pression de plateau. Il est intuitivement facile de comprendre que le VILI peut survenir lorsque la déformation pulmonaire est excessive, répétée fréquemment et associée à des pressions de ventilation élevées.

5- Déformation pulmonaire régionale

Malheureusement, mesurer la déformation volumétrique pulmonaire est complexe au chevet⁴⁷ et, en présence d'atélectasie, les techniques utilisées pour sa mesure (dilution à l'hélium, lavage de l'azote) sont imprécises lorsque comparées à la tomographie thoracique⁴⁶. De plus, ces méthodes mesurent la déformation volumétrique pulmonaire globale qui représente une simplification de la physiologie pulmonaire. En effet, dans un modèle animal, les lésions pulmonaires du VILI se développent initialement dans les régions sous-pleurales⁴⁸. Ces lésions pulmonaires distribuées de façon hétérogène se comportent comme des zones de concentration de contrainte (*stress raisers*) amplifiant la déformation pulmonaire subite par le parenchyme jouxtant ces lésions⁴⁹. Dans un modèle porcin de SDRA, les zones pulmonaires non-dépendantes

étaient exposées à des déformations plus élevées que les déformations pulmonaires globales⁵⁰. Dans un autre modèle animal de VILI, ces zones de déformations pulmonaires régionales plus élevées étaient associées à une inflammation pulmonaire plus importante malgré une déformation pulmonaire globale plus basse⁵¹. Ces résultats ont été confirmés dans plusieurs modèles animaux^{52,53}. Détecter ces différences régionales de déformation pulmonaire pourrait être important pour prévenir le VILI⁵⁴.

6- Mesure de la déformation pulmonaire

Que ce soit pour ajuster le volume courant ou le niveau de PEP chez un patient ventilé mécaniquement, un instrument de mesure permettant de détecter une déformation pulmonaire régionale anormalement élevée (surdistension) serait donc très utile afin de prévenir la survenue de VILI. À cet effet, la tomodensitométrie thoracique a été utilisée avec succès pour étudier la surdistension autant chez l'animal⁵⁵ que chez l'humain²⁸. Brièvement, le degré d'absorption des rayons X permet d'analyser la densité des tissus imagés et se mesure en unité de Hounsfield (HU). Par définition, l'eau a une absorption de 0 HU et l'air, -1000 HU. Différents tissus sont caractérisés par leur coefficient d'absorption. Par exemple, l'os dense à une densité moyenne de +3000 HU. Pour chaque coupe de scanner, il est possible de décomposer le poumon en voxels et de mesurer leur densité. Toute zone pulmonaire composée de voxels dont la densité moyenne se situe entre -900 HU et -1000 HU est considérée comme surdistendue. Bien que ces valeurs fassent l'objet d'un large consensus⁴⁶, celles-ci n'ont été validées que chez six volontaires sains⁵⁶. De plus, bien que la tomodensitométrie thoracique semi-quantitative soit la technique d'analyse de la surdistension pulmonaire la plus sophistiquée chez l'humain, celle-ci ne mesure pas la déformation pulmonaire à proprement parlé et peut mener à quelques incongruités. Par exemple, des zones pulmonaires ayant des densités de l'ordre de -900 HU à -950 HU sont aussi retrouvées chez des patients souffrant d'emphysème⁵⁷. Pour faire fi des spécificités anatomiques propre à chaque patient, la comparaison de deux examens tomodensitométriques lors d'états ventilatoires différents, par exemple avant et après une manœuvre de recrutement, est plus informative⁴⁶.

Plus récemment, des algorithmes de recalage ont été développés afin de mettre en correspondance des images tomodensitométriques à différentes phases du cycle respiratoire⁵⁴. En mesurant les changements du contenu gazeux des voxels à l'intérieur d'une même zone d'intérêt, il est donc possible de mesurer les volumes de gaz à l'inspiration et à l'expiration. Ceci permet de mesurer la déformation pulmonaire pour une zone pulmonaire donnée. Cette analyse quantitative des images de tomodensitométrie nécessite l'utilisation de logiciels spécifiques et requière un temps important. De plus, le transport de patients ventilés mécaniquement au département de radiologie a été associé à de multiples incidents⁵⁸. Finalement, la tomodensitométrie thoracique implique l'administration au patient d'une dose significative de radiations ionisantes⁵⁹. Même dans un cadre de recherche, il devient donc difficile de justifier l'utilisation de la tomodensitométrie thoracique suite aux considérations théoriques, pratiques et éthiques énoncées ci-haut.

Le développement d'un outil performant, disponible au chevet et pouvant être utilisé aussi souvent que nécessaire représenterait donc une avancée majeure dans la détection de la surdistension pulmonaire et la prévention du VILI. À cette fin, d'autres technologies sont présentement utilisées dans le cadre de protocoles de recherche : la tomographie par impédance électrique⁶⁰, la résonance magnétique⁶¹ et l'échographie pulmonaire.

7- Échographie pulmonaire

L'échographie pulmonaire est une nouvelle modalité connaissant un certain engouement dans la littérature de soins intensifs et de la médecine d'urgence depuis le début des années 2000. Celle-ci a été développée afin de répondre à la piètre performance du cliché radiologique traditionnel et au danger inhérent de transporter un patient instable pour une imagerie plus poussée (p. ex. tomodensitométrie). De plus, l'absence de radiation ionisante rend son utilisation particulièrement intéressante et permet de répéter l'examen aussi souvent que nécessaire. La publication de recommandations⁶² par un groupe d'experts et de nombreux articles ont bien établi la place de l'échographie pulmonaire dans le diagnostic et le suivi de nombreuses pathologies telles que l'œdème pulmonaire⁶³, la pneumonie acquise en communauté⁶⁴, l'atélectasie⁶⁵ et le pneumothorax⁶⁶.

S'appuyant sur cette littérature, notre groupe étudie l'échographie pulmonaire afin de rendre plus sécuritaire la ventilation mécanique par le biais d'une personnalisation de celle-ci. Les échographes étant déjà disponibles dans les unités de soins intensifs et au bloc opératoire, ces travaux ne nécessitent pas de matériel supplémentaire. Jusqu'à présent, nos recherches ont porté sur l'évolution naturelle de l'atélectasie dans le contexte péri-opératoire¹ et l'impact de la PEP sur celle-ci², l'évaluation des échelles échographiques de pertes d'aération pulmonaire⁶⁷ et l'utilisation du Doppler pulsé afin d'étudier la vasoconstriction pulmonaire hypoxémique⁶⁸.

8- Échographie et déformation

L'élastographie ultrasonore a été initialement développée dans les années 1990 pour détecter la présence de tumeurs du sein plus dures que le tissu mammaire environnant⁶⁹. Les technologies ultrasonores permettant d'évaluer l'élasticité d'un tissu sont divisées en deux grandes familles d'approches : l'élastographie quasi statique, plus ancienne, qui permet la mesure de la déformation du tissu et l'élastographie dynamique, plus récente, qui permet de quantifier l'élasticité du tissu. Dans l'élastographie quasi statique, le calcul de la déformation repose sur la corrélation bidimensionnelle des images avant et après l'application d'un stimulus mécanique externe ou avant et après la déformation physiologique d'un tissu. C'est l'approche utilisée pour évaluer la déformation myocardique régionale. Dans l'analyse dynamique, des impulsions mécaniques ou ultrasonores déforment le tissu et génèrent une onde de cisaillement. Il est possible d'imager la propagation des ondes de cisaillement à l'intérieur du tissu. La vitesse de propagation de l'onde est liée à l'élasticité du tissu et permet le calcul de celle-ci. C'est l'approche utilisée pour mesurer le degré de fibrose hépatique en cirrhose.

D'un usage répandu, l'échocardiographie de suivi des marqueurs acoustiques (« *speckle tracking* ») pour évaluer la déformation myocardique est une technique bien établie d'élastographie quasi statique⁷⁰. Brièvement, celle-ci consiste à identifier dans une région d'intérêt des tavelures (« *speckles* »), ensemble de petites taches conférant à une image son aspect granuleux. Les tavelures émanent de patrons d'interférences des différentes réflexions acoustiques naturelles des éléments structurels du myocarde. Le développement d'algorithmes mathématiques permet d'identifier les tavelures sous forme de groupes de 20 à 40 pixels stables

au cours d'un certain nombre d'images consécutives. En analysant le déplacement spatial et temporel des tavelures les unes par rapport aux autres, des logiciels spécialisés calculent le mouvement myocardique local. Ce mouvement peut ensuite être décomposé en ses composantes de translation (Figure 6A), de compression-traction axiale (déformation ou « *normal strain* », Figure 6B) et de cisaillement (« *shear strain* », Figure 6C)⁷¹.

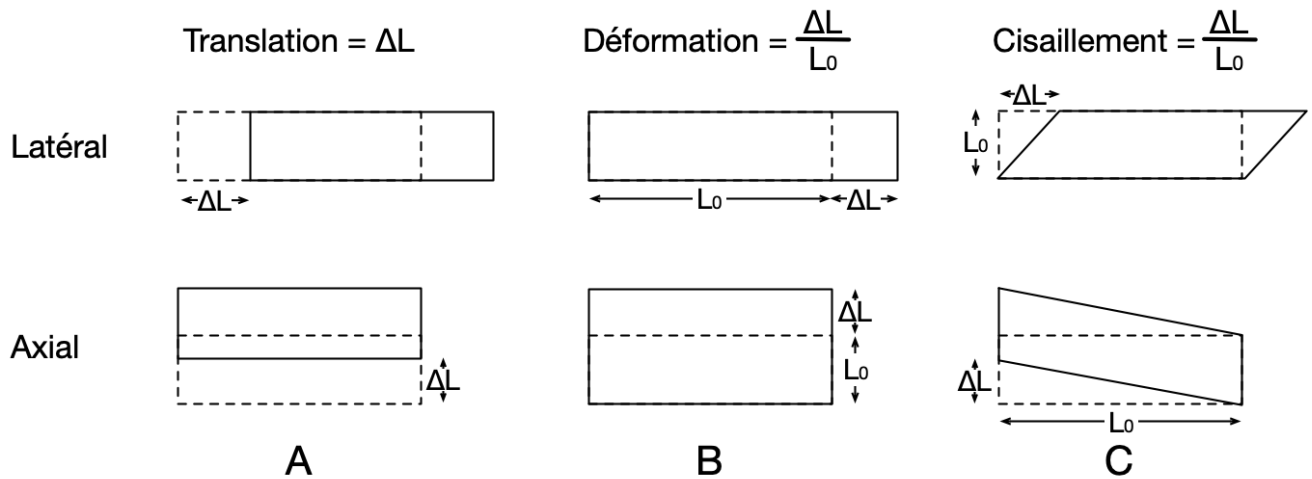


Figure 6. – Schéma illustrant les 3 composantes du mouvement d'un tissu. Les composantes de translation (A), de déformation (B) et de cisaillement (C) sont calculées par l'analyse par élastographie d'une région d'intérêt.

9- Échographie pulmonaire et déformation

Bien qu'initialement développé pour l'échocardiographie, l'analyse de la déformation par suivi des marqueurs acoustiques est une technique qui peut s'appliquer à toute séquence d'images échographiques acquises en mode bidimensionnelle de qualité satisfaisante. L'échographie pulmonaire jumelée aux techniques d'analyse par suivi des marqueurs acoustiques pourrait donc être une avenue prometteuse pour la mesure de la déformation pulmonaire locale. Toutefois, l'air étant imperméable aux ultrasons, seule la plèvre peut être visualisée et non le parenchyme pulmonaire normal. La déformation linéaire de la plèvre (Figures 2B et 4B) doit donc être utilisée comme substitut à la déformation volumétrique du poumon (Figures 2A et 4A).

Trois publications récentes se sont intéressées à la mesure de la déformation linéaire de la plèvre par échographie⁷²⁻⁷⁴. Utilisant un logiciel commercial permettant l'analyse par suivi des

marqueurs acoustiques, Rubin et al. ont été les premiers à décrire l'utilisation de celle-ci sur le poumon. Leur première étude démontra le potentiel de la technique à estimer échographiquement le déplacement du poumon au cours du cycle respiratoire chez un volontaire⁷². Bien qu'aucune autre mesure du déplacement de la plèvre n'ait été effectuée à des fins de comparaison, les déplacements mesurés de 3 régions d'intérêt placées au niveau de la plèvre étaient fortement corrélés entre eux. Dans leur deuxième étude, les auteurs comparent la déformation linéaire de la plèvre de 8 souris normales et de 6 souris d'un modèle murin de fibrose pulmonaire⁷³. Des déformations pleurales plus basses ont été observées chez les souris atteintes de fibrose par rapport aux souris normales. Pour démontrer la faisabilité de leur technique, la déformation linéaire de la plèvre est aussi mesurée chez deux volontaires sains. Malheureusement, autant chez les souris que les volontaires sains, aucune mesure ni standardisation des volumes pulmonaires ne permettent de comparer les valeurs numériques de déformation publiées à un calcul de déformation pulmonaire volumétrique. En analysant des séquences échographiques extraites de banques d'images, Duclos et al. ont comparé chez des patients atteints d'un pneumothorax unilatéral la déformation linéaire de la plèvre du côté affecté avec celle du côté sain⁷⁴. Malgré l'absence de plèvre viscérale du côté affecté, la région d'intérêt utilisée pour l'analyse était placée à l'endroit où celle-ci aurait dû se trouver (Figure 7A-C). Dans le cadre de cette étude rétrospective, le calcul de la déformation linéaire maximale de la région d'intérêt (avec ou sans plèvre viscérale) a permis aux auteurs de différencier avec une précision quasi parfaite le côté sain du côté du pneumothorax (Figure 7B-D). Ici encore, les auteurs n'analysent pas les déformations pleurales mesurées en fonction des volumes courants utilisés. Utilisant une technique d'analyse différente, une quatrième étude a montré que la variation de l'intensité du niveau de gris du poumon était corrélée aux changements de pressions et de volumes dans un modèle ex-vivo de poumons chez le rat⁷⁵.

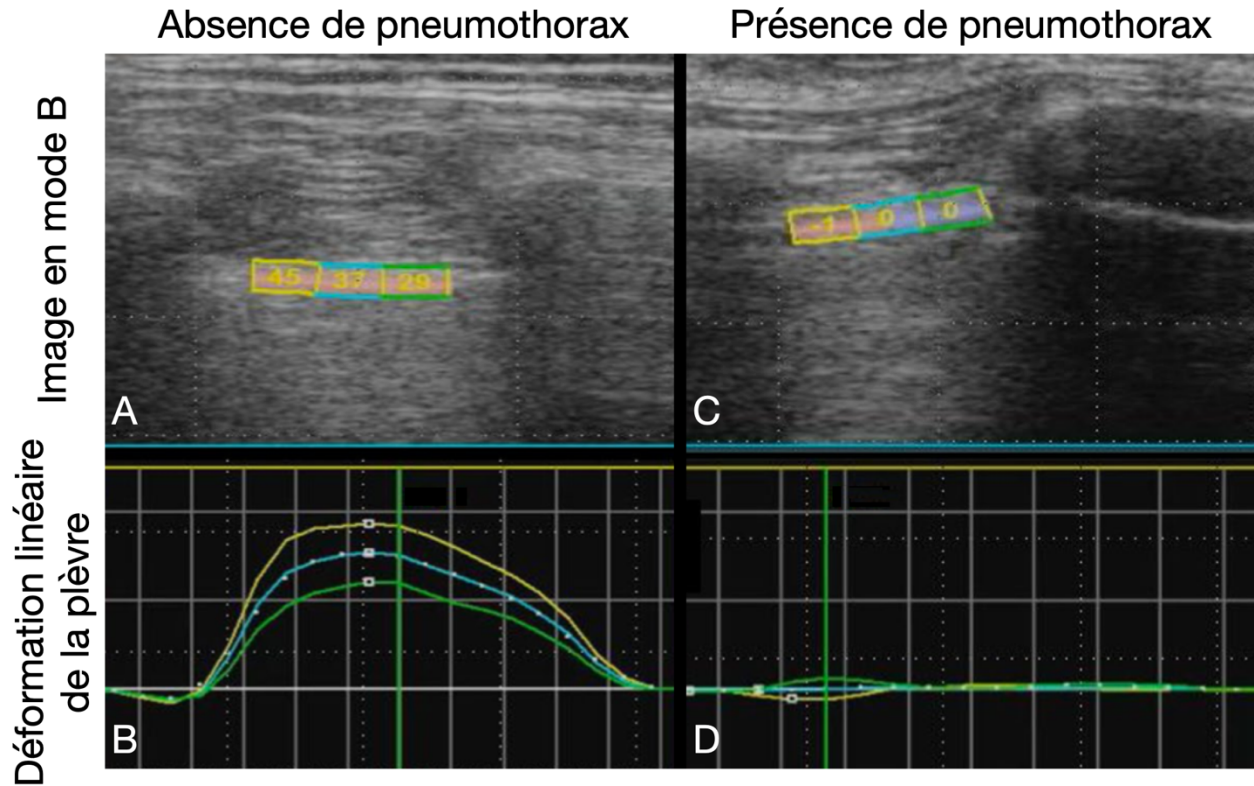


Figure 7. – Exemple d’analyse de la déformation linéaire de la plèvre pour détecter la présence d’un pneumothorax (modifiée d’après⁷⁴). A : Du côté sain, une région d’intérêt, divisée en trois sous-régions, est défini par l’utilisateur au niveau de la plèvre. B : Trois courbes, une par sous-région, de la déformation linéaire de la plèvre sont calculées par un logiciel utilisant une technique de suivi des marqueurs acoustiques. C : Du côté du pneumothorax, l’utilisateur définit une région d’intérêt à l’endroit où devrait se situer la plèvre viscérale. D : La bulle d’air du pneumothorax ne générant aucun mouvement analysable, les trois courbes sont quasi nulles pour l’ensemble du cycle respiratoire.

Le laboratoire de biorhéologie et d’ultrasonographie médicale (LBUM) est un laboratoire accrédité du Centre de Recherche du Centre hospitalier de l’Université de Montréal (CHUM) ayant développé sa propre plateforme d’élastographie ultrasonore^{76,77}. Alors que les trois premières études citées ci-haut utilisent des logiciels commerciaux de suivi des marqueurs acoustiques, le LBUM a développé sa technique d’analyse par élastographie en utilisant l’estimateur Lagrangien de déformations (*Lagrangian speckle model estimator*) basée sur le flux optique. De façon

conceptuelle, la technique permet d'identifier les patrons d'interférences à même le flux optique au lieu de l'image bidimensionnelle conventionnelle et de suivre le déplacement et la déformation de ceux-ci. Cette technique permet d'obtenir des estimés des paramètres de déformation moins bruités que par les techniques conventionnelles de suivi des marqueurs acoustiques. La plateforme d'élastographie a été développée pour estimer les déformations dans les parois vasculaires et plaques d'athérosclérose^{78,79}. La Figure 8 montre un exemple d'élastogramme d'une plaque d'athérosclérose. La plateforme a aussi permis de quantifier l'augmentation de la rigidité des parois vasculaires dans une population VIH-positive qui est un indicateur de vieillissement prématuré⁸⁰. Malgré ses origines vasculaires, la plateforme du LBUM peut en théorie analyser la déformation de n'importe quelle structure pouvant être imagée par ultrasons ou, même, par certaines autres modalités d'imagerie. Par exemple, l'algorithme de suivi de mouvement à la base de l'élastographie non-invasive a aussi été utilisé en imagerie cellulaire pour caractériser l'élasticité d'ovocytes (Figure 9)⁸¹. Enfin, la plateforme d'élastographie a évolué en une plateforme plus générale d'imagerie quantitative ultrasonore qui inclut maintenant, en plus des marqueurs de déformations, des marqueurs caractérisant la microstructure des diffuseurs ultrasonores. Ces derniers ont été utilisés pour suivre l'évolution de la stéatose hépatique dans un modèle animal⁸².

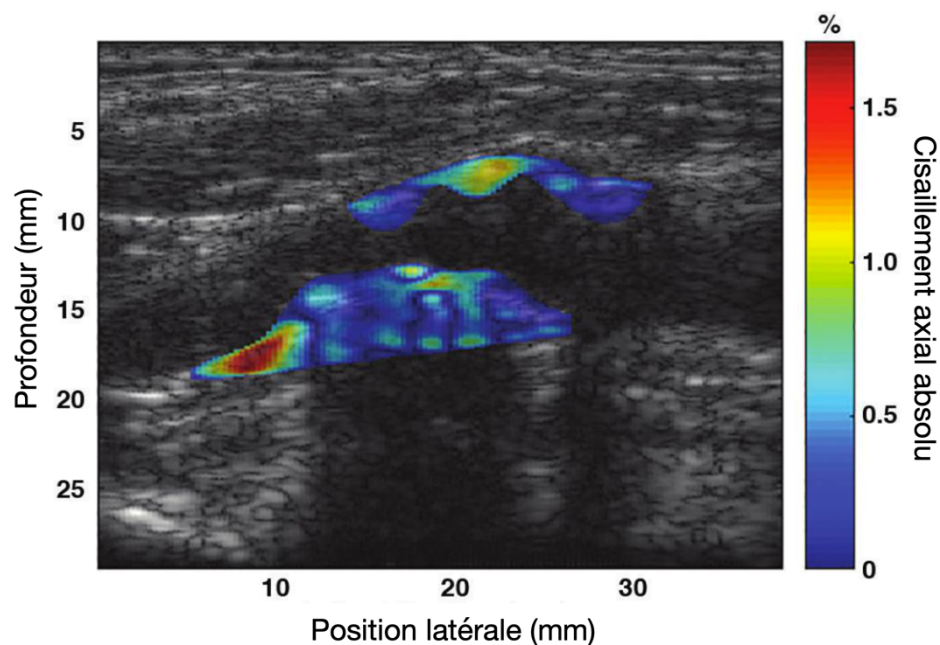


Figure 8. – Élastographie d’une plaque d’athérosclérose causant une sténose asymptotique de la carotide interne d’un homme de 68 ans (modifiée d’après⁷⁹). Le cisaillement axial absolu induit par la compression de la plaque durant la systole est représenté en couleur.

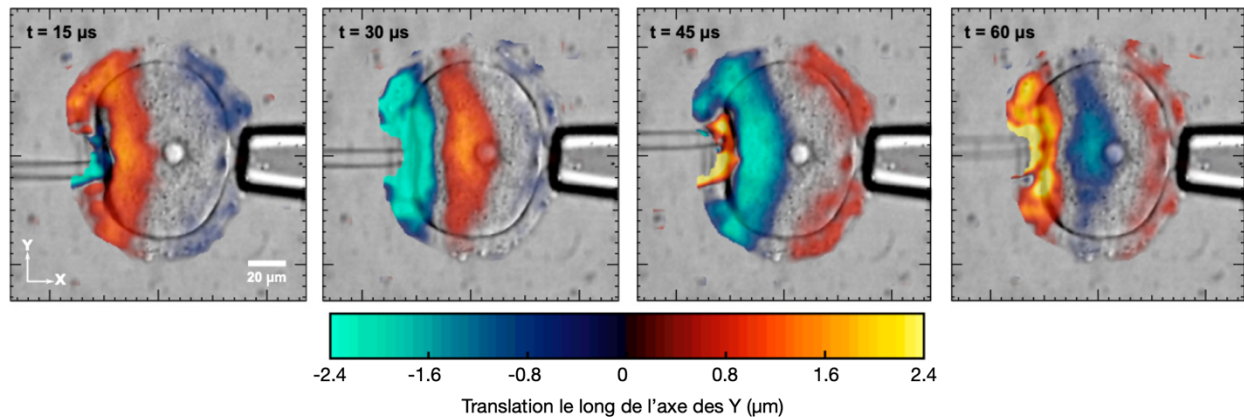


Figure 9. – Cartes couleur de la translation le long de l’axe des Y, à $t = 15 \mu\text{s}$, $30 \mu\text{s}$, $45 \mu\text{s}$ et $60 \mu\text{s}$, respectivement, superposées aux images optiques d’un ovocyte (modifiée d’après⁸¹). On peut observer la translation se propager de la pipette vibrante située à gauche vers la droite de la cellule.

Lorsqu’utilisée pour analyser des séquences échographiques pulmonaires, la plate-forme d’élastographie du LBUM permet de calculer les paramètres de translation, de déformation et de cisaillement de la plèvre viscérale contenue dans une région d’intérêt et de décomposer ceux-ci dans leurs composantes axiales et latérales (Figure 6). Dans le cas présent, la plèvre étant une surface plane et quasi perpendiculaire au faisceau ultrasonore, l’analyse des composantes axiales est peu susceptible d’être informative. Tel qu’énoncé plus haut, les différents paramètres d’élastographie sont calculés sur la base du déplacement des patrons d’interférences entre deux images consécutives. Les valeurs de translation, de déformation et de cisaillement issues des calculs entre deux images consécutives sont qualifiés d’instantanés (Figure 10B-D). Afin de calculer les variations d’un paramètre sur l’ensemble d’une séquence échographique, les mesures instantanées sont cumulées (Figure 10C-E). Sauf mention explicite contraire, nous ferons références aux formes cumulées des paramètres d’élastographie. Finalement, les paramètres d’élastographie sont initialement calculés à l’intérieur de sous-régions de la région d’intérêt

(Figure 10A). Pour obtenir la valeur d'un paramètre pour l'ensemble de la région d'intérêt, il suffit de moyenner les valeurs calculées pour chacune des sous-régions (Figure 10B). Pour évaluer la magnitude totale (indépendamment de la direction) d'un paramètre d'élastographie, il est possible de prendre la valeur absolue des valeurs calculés pour chaque sous-régions avant de procéder à leur moyenne (Figure 10D). Afin de les différencier des autres, ces paramètres seront qualifiés d'absolus.

En définitive, on peut interpréter la translation latérale comme l'étendue du déplacement de la plèvre de part et d'autre de son point de départ liée au glissement pleural au cours d'un cycle respiratoire. La translation latérale absolue représente le déplacement total de la plèvre lié au glissement pleural. Quant à elle, la déformation latérale mesure l'étendue de l'expansion (ou de la contraction) de la plèvre liée à l'insufflation et à l'exsufflation d'un volume courant (Figure 10B-C). Dans le cas où la plèvre est parfaitement perpendiculaire au faisceau d'ultrasons, la déformation latérale permet la mesure de la déformation linéaire de la plèvre. La déformation latérale absolue représente la déformation totale (expansion et contraction) de la plèvre liée à l'insufflation et à l'exsufflation d'un volume courant (Figure 10D-E).

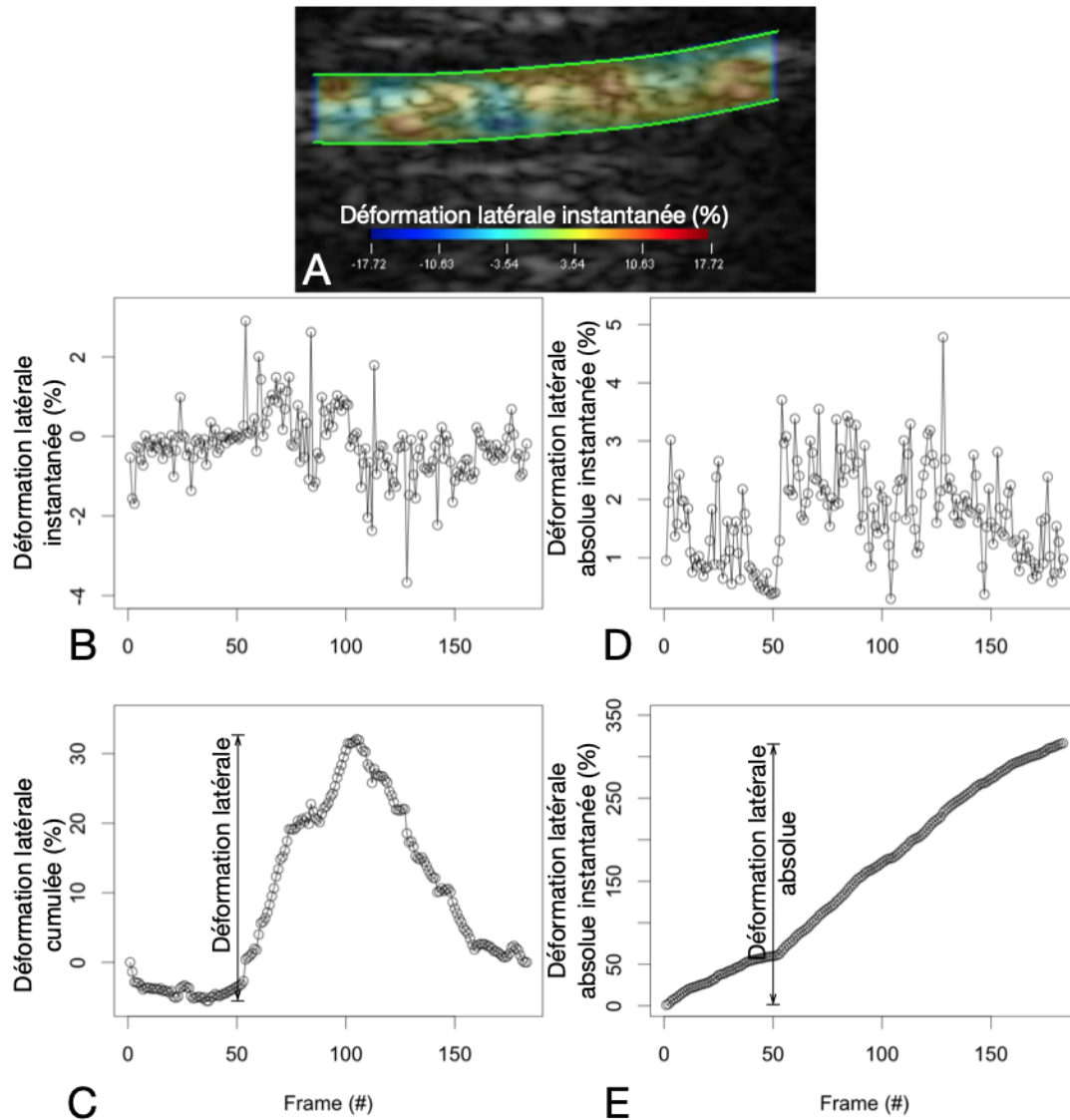


Figure 10. – Calculs de la déformation latérale et de la déformation latérale absolue. A: Des mesures de déformations latérales instantanées sont calculées pour chacune des sous-régions à l'intérieur de la région d'intérêt pour chaque paire d'images consécutives. B: En effectuant la moyenne de celles-ci pour chaque image, on peut représenter l'évolution de la déformation latérale instantanée pour l'ensemble de la région d'intérêt. C: En cumulant toutes les déformations latérales instantanées, on obtient la déformation latérale cumulée. La déformation latérale représente l'étendue de l'expansion (ou de la contraction) de la plèvre dans la région d'intérêt pour une séquence échographique donnée. D: En effectuant la moyenne des

valeurs absolues des déformation latérales instantanées calculées pour chacune des sous-régions, on peut représenter l'évolution de la déformation latérale absolue instantanée de l'ensemble de la région d'intérêt. E: En cumulant toutes les déformations latérales absolues instantanées, on obtient la déformation latérale absolue cumulée. La déformation latérale absolue représente l'étendue de la déformation totale (expansion et contraction) de la plèvre dans la région d'intérêt pour une séquence échographique donnée.

10- Détermination de valeurs normales

Seule la déformation linéaire de la plèvre est analysable échographiquement. Celle-ci est déterminée par la ventilation pulmonaire régionale du parenchyme situé sous la portion de plèvre étudiée (Figure 2B). Ayant fait l'objet d'études animales, la ventilation pulmonaire régionale est tributaire de l'emplacement étudié, de la gravité, de la position du sujet et du volume courant. Le recueil de valeurs normales de déformation pulmonaire à différents emplacements et à différents volumes courants nous permettra d'étendre nos comparaisons à des valeurs de déformation mesurées chez des sujets ventilés mécaniquement et/ou présentant différentes pathologies pulmonaires. De plus, l'étude de volontaires sains vigiles nous permettra de nous affranchir des phénomènes de recrutement-dérecrutement alvéolaire (voir section 2.3) afin de faciliter la validation de nos paramètres de déformation par rapport à une mesure étalon de la déformation pulmonaire globale.

11- Étude pilote

Bien que la mesure de la déformation locale de la plèvre par échographie ait été démontrée possible chez l'animal^{72,73,75} et chez l'humain⁷⁴, celles-ci ne comportaient aucune mesure ni standardisation des volumes pulmonaires inspirés ou mesures de la CRF. Aucune données quantitatives ne sont donc disponibles pour planifier notre étude future visant à déterminer la fiabilité de nos paramètres de déformation ainsi que définir des valeurs normales de ceux-ci chez des volontaires sains. Il est donc nécessaire de réaliser une étude pilote visant à établir la faisabilité de la mesure chez l'humain, mesurer les reproductibilités intra-observateur, inter-observateur et test-retest, et déterminer les paramètres de déformation les plus prometteurs.

12- Synthèse

La ventilation mécanique est une thérapie fréquente au bloc opératoire et aux soins intensifs. Lorsque mésadaptée, celle-ci est responsable de la survenue de lésions pulmonaires (*ventilator-induced lung injury* ou *VILI*). Ce lien entre la ventilation mécanique et le VILI est bien démontré chez l'animal et fortement suspecté chez l'humain. Le principal mécanisme supputé du VILI est la déformation pulmonaire excessive, ou surdistension. La présence d'une pathologie pulmonaire augmente le risque de surdistension en fonction de sa sévérité, de la pression positive télé-expiratoire et du volume courant administré. Des interventions visant à minimiser la survenue du VILI ont été démontrées avoir un impact important au niveau de la morbidité au bloc opératoire et au niveau de la morbidité et de la mortalité aux soins intensifs. Malgré celles-ci, le tiers des patients atteints du syndrome de détresse respiratoire aiguë démontraient de la surdistension pulmonaire. La tomодensitométrie thoracique semi-quantitative est présentement la technique d'analyse de la surdistension pulmonaire la plus sophistiquée. Par contre, celle-ci ne mesure pas la déformation pulmonaire à proprement parlé, n'a été validée que chez six volontaires sains, requiert un temps important pour l'analyse, nécessite le transport du patient et implique l'administration au patient d'une dose significative de radiations ionisantes. Même dans un cadre de recherche, il devient donc difficile de justifier son utilisation. Technique non-invasive, non-irradiante, utilisable au chevet et déjà disponible dans les unités de soins intensifs, l'échographie pulmonaire est une avenue prometteuse pour la mesure de la déformation pulmonaire. Trois études utilisant des techniques de suivi de marqueurs acoustiques pour étudier la déformation linéaire de la plèvre ont démontré le potentiel de la technique chez l'animal et chez l'humain. Malgré celles-ci, aucunes données quantitatives ne sont disponibles ni chez l'animal, ni chez l'humain pour planifier notre étude future visant à déterminer des valeurs normales de déformation pulmonaire chez des volontaires sains. Dans le cadre de cette étude, nous nous proposons de réaliser une étude pilote visant à établir la faisabilité de la mesure chez l'humain, mesurer les reproductibilités intra-observateur, inter-observateur et test-retest, et déterminer les paramètres de déformation les plus prometteurs.

Chapitre 2 – Matériel et méthodes

1- Objectifs

Hypothèse

L'analyse de séquences échographiques pulmonaires à l'aide de l'estimateur Lagrangien de déformations permet la mesure de la déformation régionale de la plèvre dans 4 zones pulmonaires prédéterminées.

Objectif primaire

Évaluer la faisabilité de la mesure de la déformation régionale de la plèvre à 4 emplacements anatomiques prédéterminés.

Objectifs secondaires

1. Évaluer la magnitude de l'effet dose-réponse entre les paramètres d'élastographie étudiés et le volume courant, et évaluer l'ajustement des modèles linéaires mixtes aux données.
2. Évaluer les reproductibilités intra-observateur, inter-observateur et test-retest des mesures de déformation locale de la plèvre pour les paramètres d'élastographie étudiés.

2- Devis de l'étude et population

Notre étude est un essai clinique pilote avec devis en chassé-croisé. L'étude a été menée chez des patients à poumons sains âgés de plus de 18 ans devant subir une chirurgie électorale sous anesthésie générale avec curarisation et intubation orotrachéale. Les patients à poumons sains étaient définis comme étant des patients exempts des caractéristiques suivantes :

- Tabagisme actif ou antécédent de tabagisme.
- Antécédent de procédure intrathoracique (drain thoracique, thoracotomie, thoracoscopie, etc.).
- Maladie pulmonaire connue (asthme, maladie pulmonaire obstructive chronique, fibrose pulmonaire, etc.).

- Administration d'oxygène supplémentaire à domicile.
- Capacité à l'effort inférieure à 4 METs (*metabolic equivalent task*) évaluée par le questionnaire Veterans Specific Activity Questionnaire⁸³.

Les critères d'exclusion étaient le refus du patient ainsi que l'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²). Cette dernière exclusion avait pour objectif de maximiser la qualité de l'imagerie dans le cadre de notre étude pilote. Les patients ont été recrutés entre les mois de juillet et d'octobre 2017 au bloc opératoire du pavillon Notre-Dame du CHUM. L'étude leur a été proposée soit la veille de leur chirurgie ou la journée de celle-ci selon le moment de leur arrivée à l'hôpital.

Le présent protocole a été approuvé par le comité d'éthique de la recherche du CHUM (16.386) et enregistré le 28 mars 2017 sur le site ClinicalTrials.gov (NCT03092557). L'essai a été réalisé selon les principes de la déclaration d'Helsinki. Tous les participants à l'essai ont confirmé par écrit leur consentement éclairé.

3- Déroulement de l'étude

Technique anesthésique

Immédiatement après l'induction anesthésique et pour la durée de l'analyse échographique, les paramètres de ventilation ont été standardisés : ventilation en volume contrôlé, fréquence respiratoire initiale 12/min et ajustée pour avoir un CO₂ expiré entre 30 – 40 mm Hg, aucune pause inspiratoire, fraction inspirée d'oxygène initiale 40% et ajustée entre 40% et 80% pour avoir une saturation (SpO₂) ≥ 92%, et une PEP de 6 cm H₂O. Le maintien de l'anesthésie générale était assuré par l'utilisation de desflurane ou de sévoflurane à des concentrations expirées de 0,7 à 1,0 MAC (*minimum alveolar concentration*) ajusté pour l'âge. Advenant toute désaturation (saturation < 90%) malgré une augmentation de la fraction inspirée d'oxygène ou tout autre événement indésirable, l'étude était immédiatement terminée et l'anesthésiste en charge du patient pouvait modifier les paramètres ventilatoires à sa guise.

Manipulations

Après l'induction de l'anesthésie, quatre volumes courants ont été étudiés : 6 cc.kg^{-1} , 8 cc.kg^{-1} , 10 cc.kg^{-1} et 12 cc.kg^{-1} , calculés en fonction du poids prédit¹⁵. Celui-ci a été calculé à partir de la taille auto-rapportée par les patients. Afin d'éviter tout effet confondant temporel, l'ordre d'administration des volumes courants a été aléatoirement choisi pour chaque patient. Après chaque changement de volume courant, le volume courant expiré et la pression de plateau ont été chacun mesurés à trois reprises. Pour mesurer la pression de plateau, une pause inspiratoire de 0,5 secondes a été utilisée de façon temporaire. Pour chaque volume courant inspiré et chacun des 4 sites anatomiques étudiés, trois séquences échographiques ont été enregistrés au cours de 3 cycles respiratoires distincts selon la procédure détaillée plus bas. L'enregistrement systématique de 3 séquences échographiques nous a permis de calculer la reproductibilité intra-observateur. Immédiatement après avoir complété l'acquisition des séquences ultrasonographiques associées au volume de 10 cc.kg^{-1} et avant de procéder à l'administration des autres volumes courants, l'acquisition des séquences échographiques aux 4 emplacements anatomiques sera répétée par un deuxième observateur, aveugle aux résultats du premier, afin de calculer la reproductibilité inter-observateur (Figure 11). Finalement, pour calculer la reproductibilité test-retest, l'acquisition des séquences échographiques aux 4 emplacements anatomiques sera répétée une dernière fois par le premier observateur.

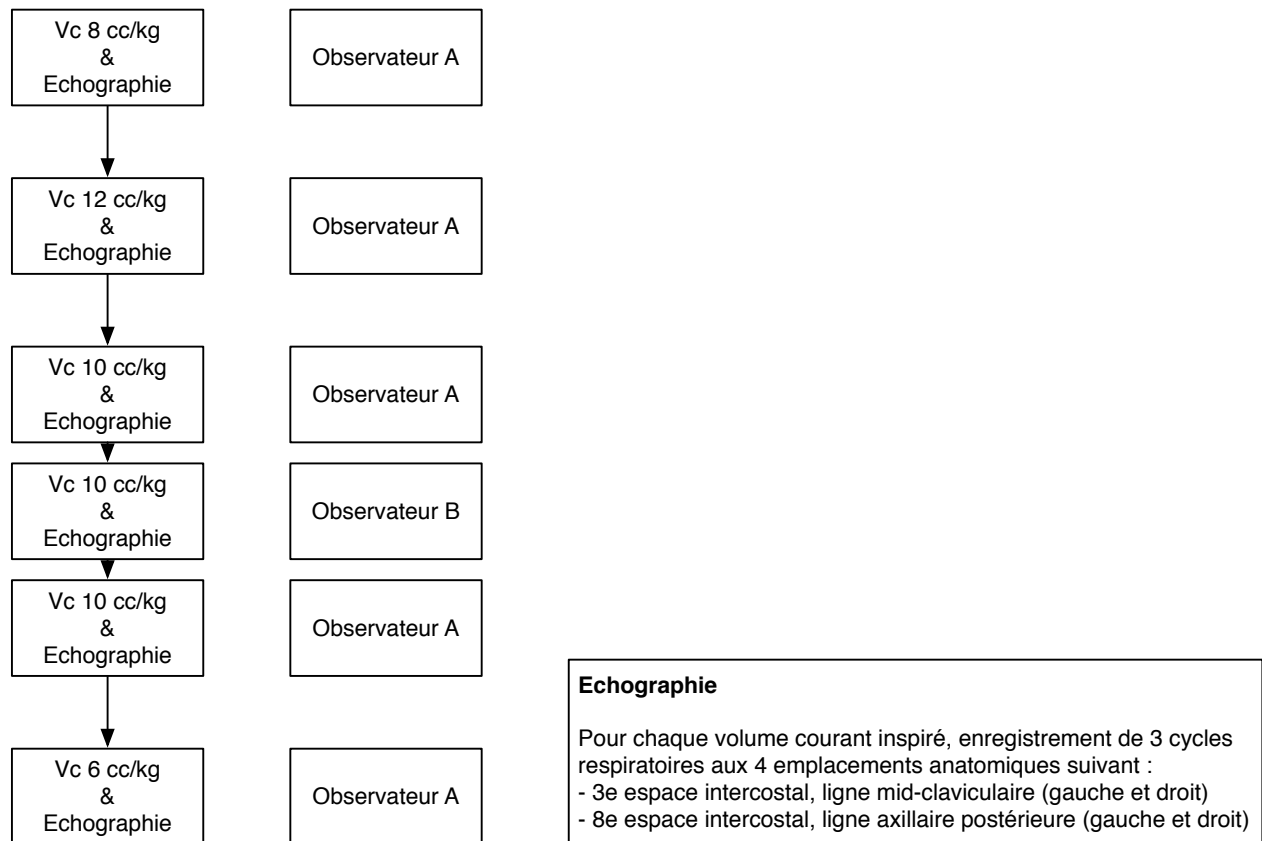


Figure 11. – Exemple des manipulations pour un sujet donné

4- Données et prélèvements

Les différentes données enregistrées, de façon confidentielle, pour tous les sujets ont été :

- Caractéristiques démographiques et morphologiques du patient : âge, sexe, poids et taille.
- Paramètres de ventilation : après chaque changement de volume courant : volume courant expiré, pression de plateau et fréquence respiratoire.
- Échographie pulmonaire : pour chaque boucle échographique de radiofréquence (RF), 6 paramètres d'élastographie différents ont été calculés par l'estimateur Lagrangien de déformations. Ceux-ci sont décrits dans la section « Plateforme d'élastographie ».

5- Instruments de mesure

Module de spirométrie

Le volume courant expiré a été mesuré à l'aide d'un capteur D-lite (GE Healthcare, WI, USA) relié à un module E-CAiOV (GE Healthcare, WI, USA). La précision du volume mesuré est de ± 30 mL.

Échographie pulmonaire

Les échographies pulmonaires ont été toutes réalisées par le chercheur principal (MG, observateur A, plus de 5 ans d'expérience en échographie pulmonaire) et un autre anesthésiologiste (SG, observateur B, plus de 5 ans d'expérience en échographie pour anesthésie locorégionale incluant les blocs intercostaux) à l'aide d'un appareil Terason T3000cv (Teratech Corporation, Burlington, MA) et d'une sonde ultrasonore linéaire 12L5 (bande passante de 12 MHz, 30 images/sec). Pour chaque acquisition d'image, la sonde a été orientée perpendiculairement à la plèvre et de façon à imager les côtes en court axe (Figure 12A). Au départ, la profondeur était de 4 cm et ajustée au besoin pour que la ligne pleurale soit située dans une zone entre le centre et les trois quarts de l'écran. L'appareil ne disposait que d'une seule zone focale qui a été positionnée au niveau de la ligne pleurale.

Pour chaque volume courant, la plèvre a été imagée à 4 emplacements anatomiques : 3^e espace intercostal au niveau de la ligne mid-claviculaire (gauche et droit) et 8^e espace intercostal au niveau de la ligne axillaire postérieure (gauche et droit). Chaque espace intercostal était identifié en glissant la sonde à partir de la clavicule et en comptant visuellement les côtes. Afin de reproduire le plus possible les conditions d'utilisation clinique, aucun marquage ne fut autorisé. Toutes les séquences vidéo ont été dénominalisées et sauvegardées en format RF sur support digital pour une analyse subséquente.

Plateforme d'élastographie

Pour chaque séquence échographique, des images en mode B seront reconstruites à l'aide des données RF (Figure 12A). Par la suite, la plèvre a été segmentée par le chercheur principal sur une image échographique de référence choisie par celui-ci (Figure 12B). Une zone d'intérêt de 2 mm d'épaisseur est définie dont le rebord supérieur est formé par la plèvre segmentée (Figure 12C).

La zone d'intérêt est suivie à travers toutes les images échographiques du cycle respiratoire à l'aide d'un algorithme de suivi⁸⁴ ou, si celui-ci est inadéquat, la zone d'intérêt est simplement copiée à l'identique pour toute la séquence échographique. L'adéquation du suivi a été défini comme la présence de la ligne pleural à l'intérieur de la zone d'intérêt en tout temps. Une validation visuelle pour toutes les séquences échographiques a été effectuée par le chercheur principal avant le calcul des élastogrammes. Les séquences échographiques ayant échouées la validation visuelle n'ont pas été analysée.

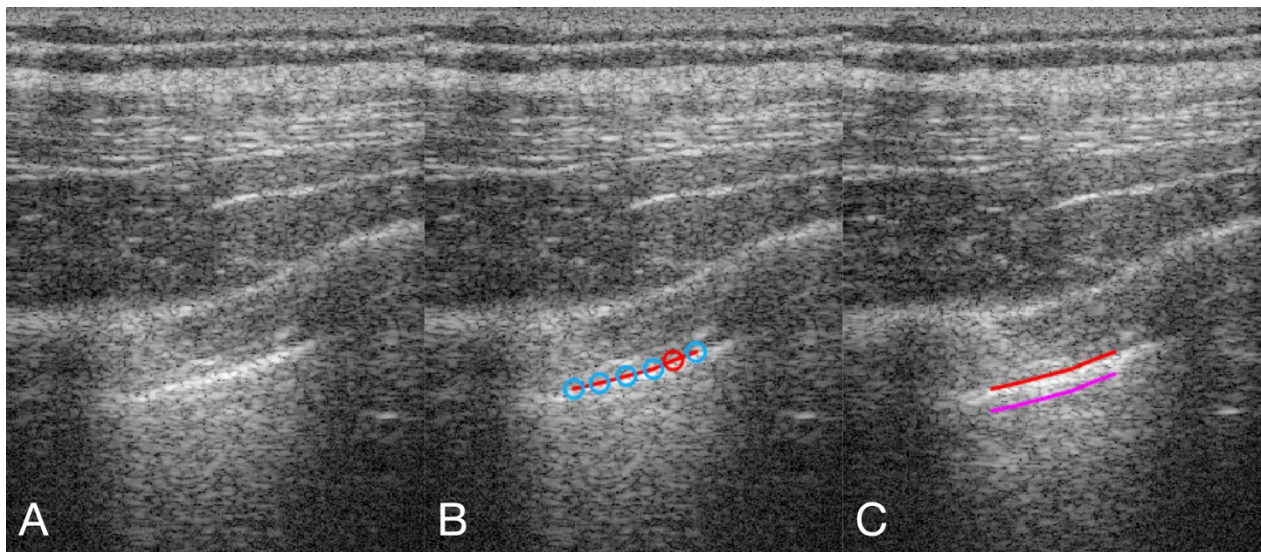


Figure 12. – Processus de segmentation de la plèvre. A: Les séquences échographiques en mode B sont reconstruites à l'aide des données RF. B: La plèvre est segmentée sur une image échographique de référence. C: Une zone d'intérêt de 2 mm d'épaisseur est définie dont le rebord supérieur est formé par la plèvre segmentée.

Une fois la zone d'intérêt définie pour chaque image des séquences échographiques, l'estimateur Lagrangien de déformations a été utilisé pour calculer les paramètres de translation, de déformation et de cisaillement⁷⁶. Pour ce faire, nous avons utilisé une implémentation de l'estimateur à même un logiciel d'imagerie médicale commercial (Visual, Object Research Systems)⁸⁵. Brièvement, l'estimateur calcule la carte bidimensionnelle de déplacements et de déformations entre deux images consécutives d'une séquence échographique. Il est possible de décomposer les paramètres de translation, de déformation et de cisaillement dans leur composante axiale et latérale (Figure 6). Par définition, les composantes axiales sont dans l'axe

du faisceau ultrasonore alors que les composantes latérales sont perpendiculaires à celui-ci. À l'exception d'un paramètre de déformation bidimensionnelle, nous avons restreint notre analyse aux seules composantes latérales, la plèvre étant une surface plane et perpendiculaire au faisceau ultrasonore. Les paramètres d'élastographie suivants furent calculés et analysés : translation latérale, translation latérale absolue, déformation latérale, déformation latérale absolue, cisaillement latéral absolu et déformation de Von Mises (Tableau 1).

6- Critères d'évaluation

Faisabilité (objectif primaire)

La faisabilité sera évaluée par la proportion des séquences échographiques qui seront analysées avec succès selon la formule suivante : nombre de séquences échographiques analysée à l'aide de la plateforme d'élastographie / nombre total de séquences échographiques prévues par le protocole.

Effet dose-réponse entre les paramètres d'élastographie étudiés et le volume courant (objectif secondaire #1)

Pour évaluer l'effet dose-réponse entre les paramètres d'élastographie étudiés et le volume courant, les pentes estimées des droites de régression seront calculées.

Ajustement des modèles (objectif secondaire #1)

Pour vérifier l'ajustement des modèles linéaires mixtes aux données, les coefficients de détermination marginaux et conditionnels seront calculés.

Reproductibilité intra-observateur, inter-observateur et test-retest (objectif secondaire #2)

Afin d'évaluer la reproductibilité intra-observateur, inter-observateur et test-retest des paramètres d'élastographie calculés à partir des séquences échographiques, des coefficients de corrélation intra-classe (ICC) seront calculés.

7- Statistiques

Randomisation

Une randomisation simple de l'ordre d'administration des volumes courants pour chaque patient a été réalisée à l'aide d'un générateur de nombres aléatoires (R v3.4.0, R Core Team, 2017; blockrand package v1.3, Snow, 2013). L'assignation secrète a été assurée par l'utilisation d'enveloppes opaques et scellées pré-numérotées.

Taille de l'échantillon

Pour cette étude pilote, un échantillon de commodité de 10 patients a été utilisé. Avec 72 séquences échographiques par patients, ceci nous permettra de mesurer la faisabilité avec une précision de 2,2% à un niveau de confiance de 95% en postulant une faisabilité de 90%.

Évaluation des résultats

Pour le premier objectif secondaire, les résultats des 6 paramètres d'élastographie étudiés ont été modélisés à l'aide de modèles linéaires mixtes. Toutes les variables continues dépendantes et indépendantes ont été centrées et réduites. Ceci nous a permis de comparer directement entre elles les pentes estimées des différents modèles. Afin de simplifier les modèles, les mesures calculées à partir des séquences échographiques supplémentaires enregistrées avec un volume courant de 10 cc.kg^{-1} et utilisées pour calculer la reproductibilité inter-observateur et test-retest n'ont pas été incluses dans les modèles. Six modèles linéaires mixtes ont été estimés chacun avec un des six paramètres d'élastographie comme variable dépendante. Comme variables indépendantes, le volume courant ainsi que le côté (gauche/droit) et la déclivité de la zone de mesure (dépendante/non dépendante) sont communs aux 6 modèles. À cause de la nature répétée et donc corrélée des mesures par patient et par emplacement anatomique, nous avons utilisé les moyennes des mesures effectuées en triple pour mesurer la reproductibilité intra-observateur et ajouté aux modèles une ordonnée aléatoire par patient et une ordonnée aléatoire par emplacement anatomique comme facteur niché. L'interaction entre le volume courant et la déclivité de la zone de mesure a été estimée par le modèle⁵⁴. Les postulats ont été vérifiés. Le niveau de signification des six pentes estimées a été calculé. En utilisant l'ajustement de

Bonferroni, un seuil de signification de 0,008 (0,05 / 6) a été considéré comme significatif. Toutes les autres analyses ont été considérées exploratoires. Pour identifier le(s) paramètre(s) d'élastographie avec le(s) meilleur(s) effet(s) dose-réponse, les pentes estimées ont été ordonnées en ordre croissant. Les paramètres d'élastographie significatifs avec les pentes les plus élevées dont les intervalles de confiance recoupaient l'intervalle de confiance du paramètre avec la pente la plus élevée ont été retenus. L'ajustement des modèles a été quantifié à l'aide des coefficients de détermination marginaux et conditionnels⁸⁶. Pour s'assurer de la robustesse de nos résultats, une analyse de sensibilité a été faite en utilisant les mêmes modèles linéaires mixtes décrits plus haut, mais en utilisant les données issues d'un sous-ensemble des séquences échographiques possédant une meilleure qualité d'imagerie. La meilleure qualité d'imagerie a été définie par la présence d'une ligne pleurale mince et bien définie et un suivi parfait de la zone d'intérêt.

Pour le deuxième objectif secondaire, les reproductibilités intra-observateur, inter-observateur et test-retest ont été mesurées à l'aide d'ICC de type (2,1)⁸⁷. Comme deuxième analyse de sensibilité, nous avons eu recours à une technique de *bootstrap* pour calculer des intervalles de confiance à 95% en utilisant 10 000 itérations et la technique *bias-corrected and accelerated method* (BCa)⁸⁸. Tel que suggéré, un ICC inférieur à 0,5 caractérise une faible reproductibilité, un ICC entre 0,5 et 0,75 caractérise une reproductibilité modérée, un ICC entre 0,75 et 0,90 caractérise une bonne reproductibilité et un ICC supérieur à 0,90 caractérise une excellente reproductibilité⁸⁷.

Tous les résultats sont exprimés sous forme de moyennes \pm écarts-types ou de médianes et d'écarts interquartiles [25% - 75%] selon la distribution des données. Aucune imputation pour des valeurs manquantes ne fut utilisée. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R (v3.4.0, R Core Team, 2017).

Chapitre 3 – Résultats

1- Introduction

Pour ce projet, j'avais la charge de la rédaction du protocole, de la collecte des données, de l'analyse des résultats et de la rédaction du manuscrit. L'article a été soumis pour publication dans *Intensive Care Medicine*. La permission des co-auteurs pour la présentation de ce manuscrit dans cette thèse est présentée en annexe.

2- Article

Pleural strain measurements during mechanical ventilation using ultrasound elastography: A proof of concept study

Martin Girard^{1,2,3,*}, Marie-Hélène Roy Cardinal⁴, Michaël Chassé^{2,3}, Sébastien Garneau¹, Yiorgos Alexandros Cavayas⁵, Guy Cloutier^{4,6,7}, André Y. Denault^{2,8}

¹Department of Anesthesiology, University of Montreal Hospital, Montréal, QC, Canada; ²Division of Critical Care, Department of Medicine, University of Montreal Hospital, Montréal, QC, Canada; ³University of Montreal Hospital Research Center, Montréal, QC, Canada; ⁴Laboratory of Biorheology and Medical Ultrasonics, University of Montreal Hospital Research Center, Montréal, QC, Canada; ⁵Department of Medicine, Sacré-Coeur Hospital of Montréal, Montréal, QC, Canada; ⁶Institute of Biomedical Engineering, University of Montreal, Montréal, QC, Canada; ⁷Department of Radiology, Radio-Oncology and Nuclear Medicine, University of Montreal, Montréal, QC, Canada; ⁸Department of Anesthesiology, Montreal Heart Institute, Montréal, QC, Canada.

*Corresponding author:

Department of Anaesthesiology
Centre hospitalier de l'Université de Montréal
1000 rue St-Denis
Montréal, Qc, Canada
H2X 3J4
Phone: (514) 890-8000 x26876
Fax: (514) 412-7653
martin.girard@umontreal.ca

Abstract

Purpose

Mechanical ventilation is a common therapy in operating rooms and intensive care units. When ill-adapted, it can lead to ventilator-induced lung injury (VILI), which in turn is associated with poor outcomes. Excessive regional pulmonary strain is thought to be a major mechanism responsible for VILI. Scarce bedside methods exist to measure regional pulmonary strain. We propose a novel way to measure regional pleural strain using ultrasound elastography.

Methods

A single blind randomized crossover pilot study in 10 patients requiring general anesthesia was conducted. After induction, patients were received tidal volumes of 6, 8, 10 and 12 mL.kg⁻¹ in random order, while pleural ultrasound cineloops were acquired at 4 standardized locations. Ultrasound radiofrequency speckle tracking allowed computing various pleural translation, strain and shear components. These were screened to identify those with the best dose-response with tidal volumes using linear mixed effect models. Goodness-of-fit was assessed by the coefficient of determination. Intraobserver, interobserver and test-retest reliability were calculated using intraclass correlation coefficients.

Results

Analysis was possible in 90.7% of ultrasound cineloops. Lateral absolute shear, lateral absolute strain and Von Mises strain varied significantly with tidal volume and offered the best dose-responses and data modelling fits. Point estimates for intraobserver reliability measures were excellent for all 3 parameters (0.94, 0.94 and 0.93, respectively). Point estimates for interobserver (0.84, 0.83 and 0.77, respectively) and test-retest (0.85, 0.82 and 0.76, respectively) reliability measures were good.

Conclusion

Strain imaging is feasible and reproducible, and may eventually guide mechanical ventilation strategies in larger cohorts of patients.

Introduction

While often a life-saving therapy, mechanical ventilation may promote lung damage when ill-adapted, a phenomenon called ventilator-induced lung injury (VILI). Similarly, an inappropriately high respiratory drive in non-ventilated spontaneously breathing patients is believed to lead to patient self-induced lung injury (P-SILI)¹⁸.

Assessing mechanical properties of the lung has been suggested as a promising approach to detect conditions leading to VILI⁸⁹. In mechanically ventilated patients, global pulmonary strain may be defined as administered tidal volume divided by end-expiratory lung volume. Excessive pulmonary strain is thought to be a critical factor in the development of VILI/P-SILI^{90,91}. Unfortunately, pulmonary strain is non-trivial to measure at the bedside⁴⁷ and most techniques measure global pulmonary strain, an oversimplification of the complex physiology. Areas of higher regional pulmonary strain that cannot be assessed using global measures have been implicated in the development of pulmonary inflammation⁵¹. Detecting regional differences in pulmonary strain may play an important role in preventing VILI⁵⁴.

While magnetic resonance imaging⁶¹, thoracic computed tomography⁵⁴ and electrical impedance tomography (EIT)⁶⁰ are currently available in a research setting to measure regional pulmonary strain, only EIT is clinically available at the bedside. Unfortunately, EIT equipment is costlier⁹² and is currently unavailable in most intensive care units. Preliminary works hint that ultrasound elastography may be an interesting avenue to measure regional pleural strain as a surrogate for regional pulmonary strain^{74,93}. Ultrasound systems, now standard equipment in most intensive care units, could make bedside regional pleural strain measurement commonplace. A preliminary

study retrospectively analysed previously acquired cineloops in patients with pneumothorax⁷⁴. Prospective feasibility data is lacking.

The objective of this study was to assess the feasibility and reliability (intraobserver, interobserver and test-retest) of pleural strain measurements by ultrasound elastography. Moreover, we sought to determine if elastography indices of pleural translation, strain and shear would correlate with varying tidal volumes.

Methods

Study design

This study was a pilot single-centre, single-blind randomized crossover trial. The protocol was approved by the ethics committee of the Centre hospitalier de l'Université de Montréal (16.386) and registered at ClinicalTrials.gov (NCT03092557, registered March 28th, 2017). The study was performed according to the principles of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all study participants.

Study population

Between July and October 2017, adult patients with healthy lungs who were scheduled to undergo an elective surgery under general anaesthesia requiring endotracheal intubation and muscle relaxation were screened for inclusion. Patients with healthy lungs were defined as: no active or past history of smoking, no previous intrathoracic procedure, no known pulmonary disease, no oxygen requirement and metabolic equivalent task (METs) greater than or equal to 4. To provide optimal imaging conditions for this pilot study, obese patients (body mass index > 30 kg.m⁻²) were excluded.

Interventions

All patients were pre-oxygenated in the supine position with 100% oxygen for 3 minutes without any continuous positive airway pressure. General anesthesia induction was performed using standard doses of propofol and fentanyl. Rocuronium was used in all cases to facilitate tracheal intubation. Anesthesia was maintained with desflurane or sevoflurane. All patients were ventilated with Datex-Ohmeda Aestiva 3000 machines (GE Healthcare, WI, USA) using volume-

controlled ventilation, an inspired oxygen fraction (F_{iO_2}) of 40 to 50%, a respiratory rate of 12 min^{-1} , an inspiratory to expiratory ratio of 1:2, no inspiratory pause and a positive end-expiratory pressure of 6 $\text{cm H}_2\text{O}$.

After anesthesia induction, patients were administered tidal volumes of 6, 8, 10 and 12 mL.kg^{-1} predicted body weight (PBW)¹⁵ in random order. For each tidal volume, mean expired tidal volume of 3 consecutive breaths were collected and the pleura was imaged at 4 predetermined anatomical locations: left and right 3rd intercostal space at the mid-clavicular line, and left and right 8th intercostal space at the posterior axillary line. The correct intercostal spaces were identified by sliding the ultrasound transducer from the clavicle downwards and visually counting rib spaces. For each tidal volume and anatomical location tested, 3 ultrasound radiofrequency cineloops at a frame rate of 30 Hz were acquired over 3 separate respiratory cycles. All cineloops were saved to digital format for offline analysis. Interobserver reliability was assessed by repeating cineloop acquisition by a second blinded observer (SG) for the 10 mL.kg^{-1} PBW tidal volume (Figure 13). Immediately after, test-retest reliability was also assessed by repeating cineloop acquisition by the first observer (MG) for the 10 mL.kg^{-1} PBW tidal volume.

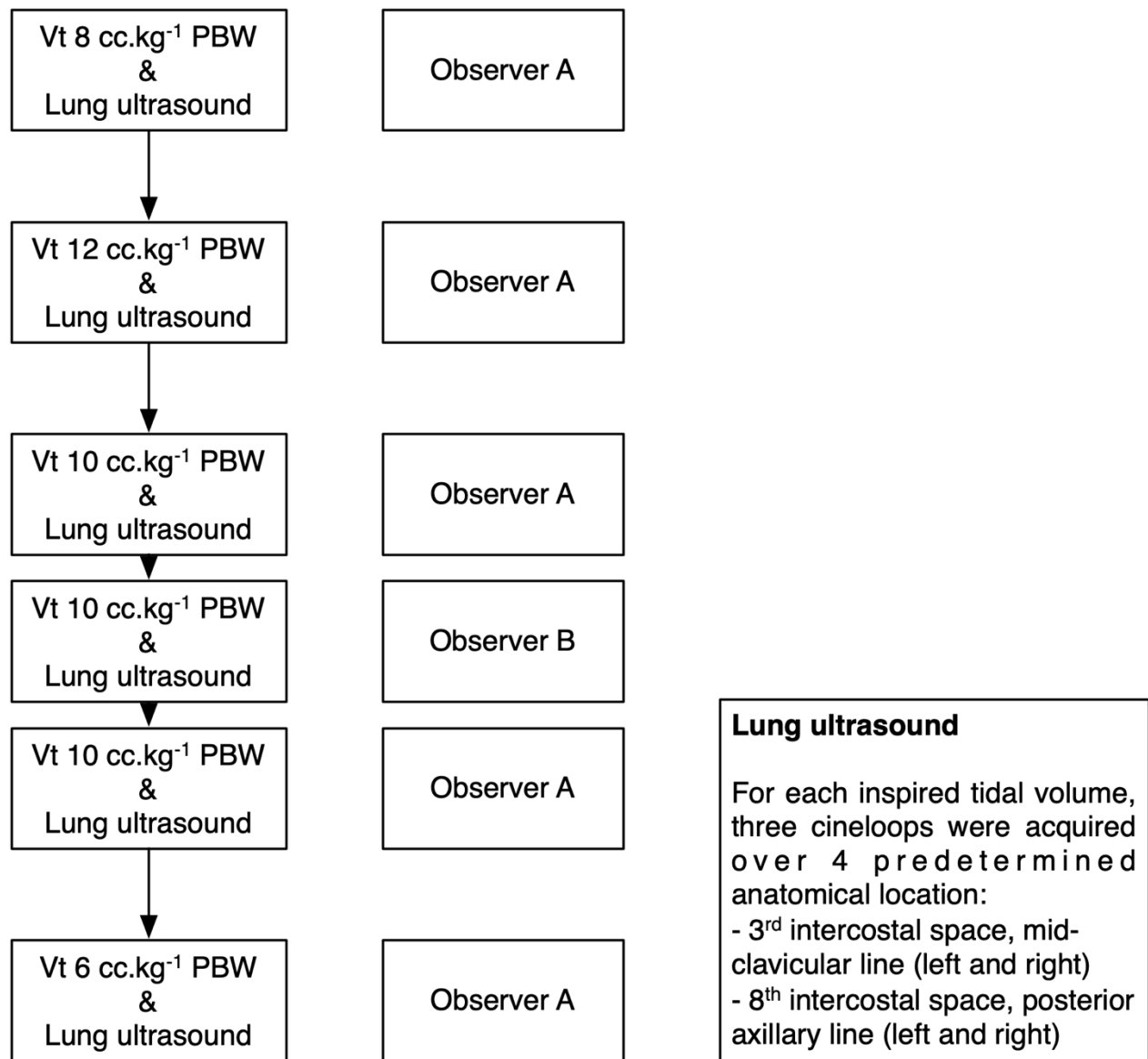


Figure 13. – Example schematic diagram of study protocol and interventions in a sample patient

Lung ultrasonography

Lung ultrasonography was performed by experienced lung echographers (MG and SG for repeated measures with 8 and 1 years of experience) using a Terason T3000cv scanner (Teratech Corporation, Burlington, MA) and a 12 MHz transducer (probe #12L5). Initial depth of field was 4 cm and adjusted as needed to position the pleura between half to three-quarters of the screen. A single focal zone was placed nearest to the pleura. With the marker pointing towards the head, the probe was oriented perpendicular to the ribs with the pleura as horizontal as possible

(Figure 14A).

Elastography

B-mode images were reconstructed from radiofrequency data (Figure 14A). For each cine loop, the pleura was segmented manually on a single frame (Figure 14B). With the segmented pleura forming the upper boundary, a region of interest (ROI) of a fixed depth of 2 mm was defined (Figure 14C). The geometry of the ROI was automatically adapted and tracked throughout the respiratory cycle⁸⁴ or, if inadequate, simply copied over from frame to frame. Tracking was considered adequate when the pleural line remained within the ROI at all time as assessed visually by an experienced lung echographer (MG). The Lagrangian speckle model estimator was used to compute tissue translation, strain and shear values (Figure 15)⁷⁶. We defined translations as rigid displacements produced by lung sliding, strain as expansion or contraction of the pleura from tidal volume administration and shear as the angular deformation.

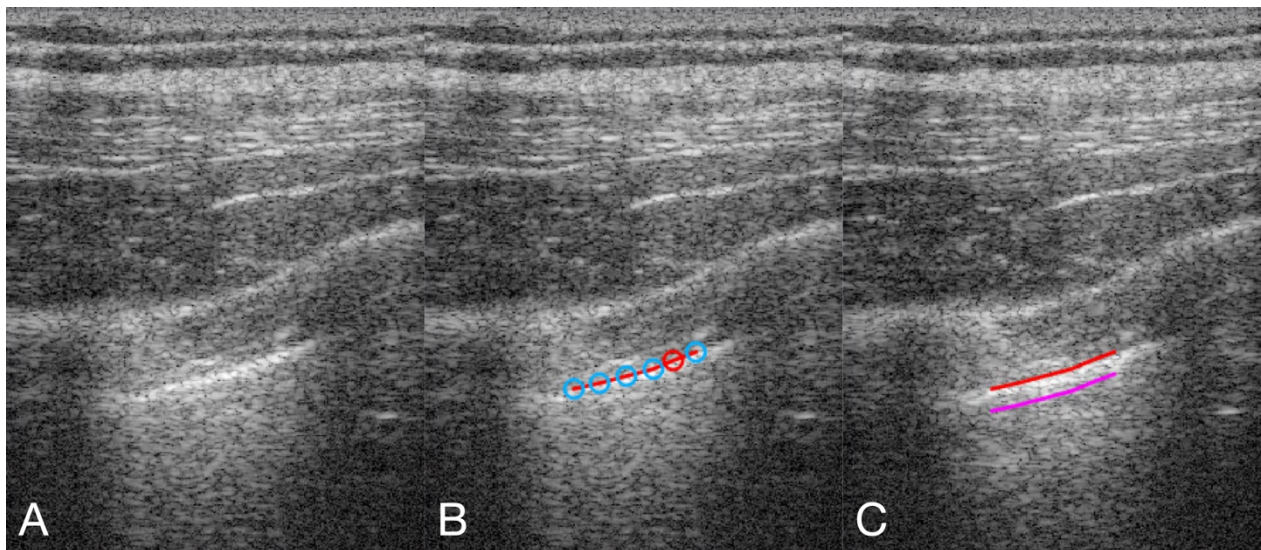


Figure 14. – Pleura segmentation process. A: All cine loops are reconstructed from radiofrequency data. B: The pleura is segmented manually on a single frame. C: A region of interest of a fixed depth of 2 mm is defined with the segmented pleura forming the upper boundary

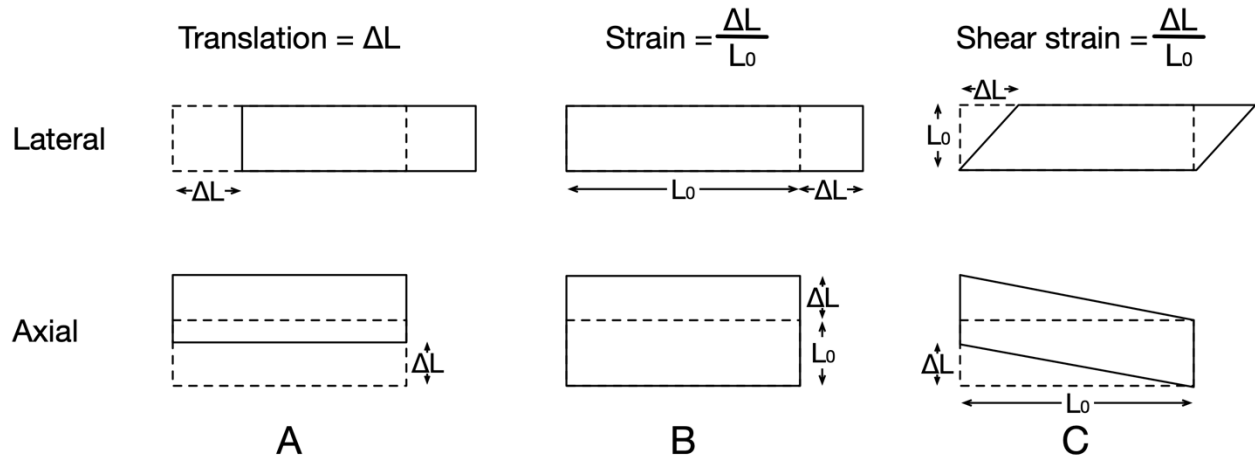


Figure 15. – Schematic representation of tissue axial and lateral translation, strain and shear

Elastography images and mechanical parameters were computed within the ROI over consecutive frames. We used an implementation of the estimator integrated into a commercial imaging platform (Visual, Object Research Systems)⁸⁵. Axial and lateral elastography components were determined (“axial” indicating the direction along the US beam and “lateral” indicating the direction perpendicular to it). Considering the planar nature of the pleura and its perpendicular orientation with respect to the US beam, we restricted our analysis to lateral translation, strain and shear components along with the Von Mises strain, a combination of bidimensional strain and shear components. Six elastography parameters were computed per cineloop of a given patient (Figure 16, Table 1).

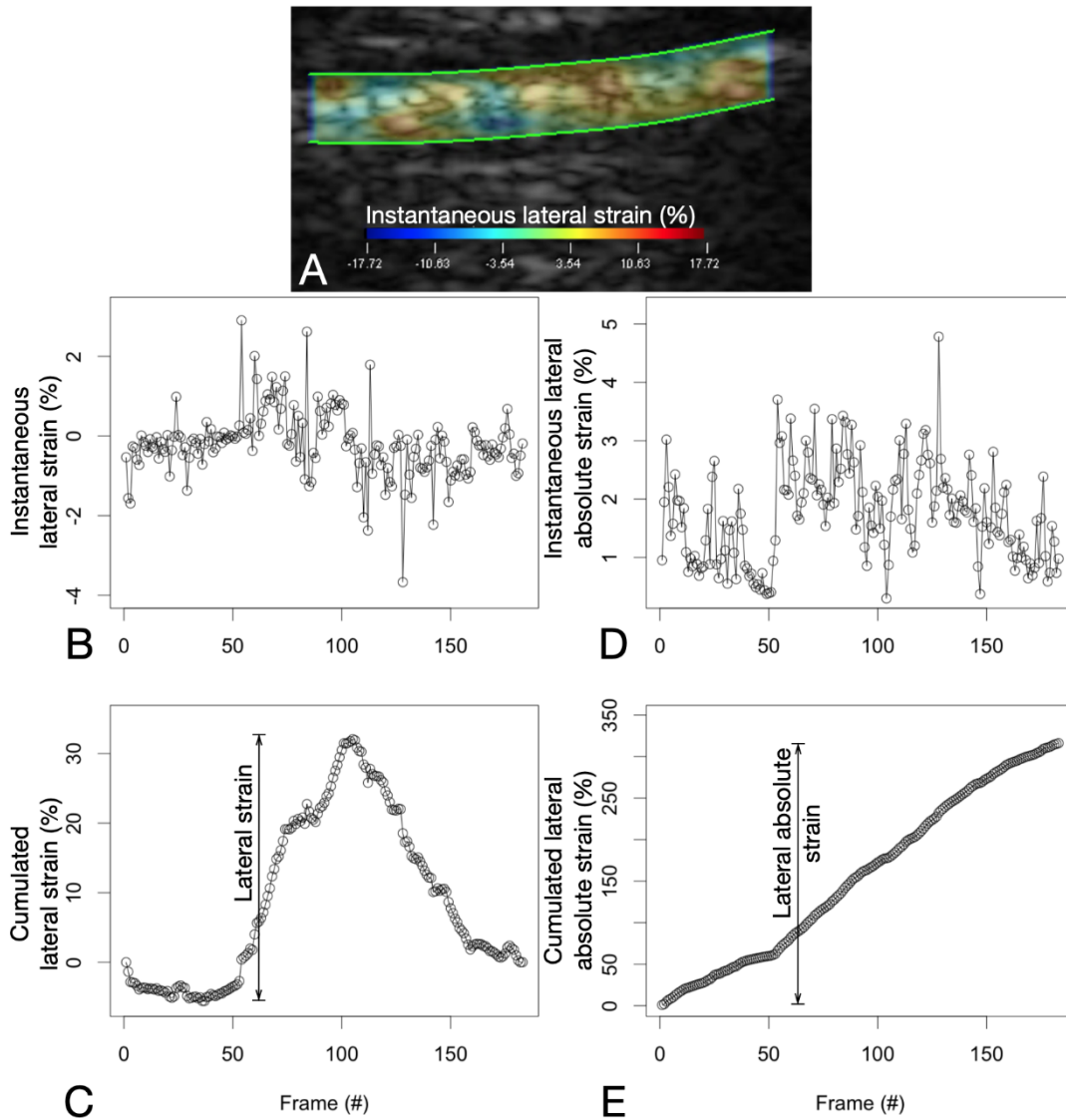


Figure 16. – Calculating lateral strain and lateral absolute strain values. A: Instantaneous strain values are computed in all sub-ROIs between consecutive frames of a cine-loop. B: By averaging all instantaneous sub-ROI strain values in a single frame, instantaneous strain values for the whole ROI are plotted for all frames of the cine-loop. C: The summation of instantaneous strain values produces the cumulative strain of the pleura. Lateral strain is the range of the cumulative lateral strain experienced by the lung in the ROI. D: On the other hand, by averaging all absolute sub-ROI instantaneous strain values in a single frame, instantaneous absolute strain values for the whole ROI are plotted for all frames of the cine-loop. E: The summation of the instantaneous absolute strain values produces the

cumulative absolute strain of the pleura. Lateral absolute strain is the range of the cumulative lateral absolute strain experienced by the lung in the ROI

Parameters (units)	Description
Lateral	
Shift	
Lateral translation (mm)	Range of the cumulated lateral shift. It represents the range of the distance travelled by the pleura on both sides of its starting point because of lung sliding.
Lateral absolute translation (mm)	Range of the absolute cumulated lateral shift. The absolute cumulated lateral shift was calculated by summation of a per-frame average of the absolute values of all individual sub-ROI computed instantaneous lateral shifts. It is always positive and represents the total distance travelled by the pleura throughout the respiratory cycle because of lung sliding.
Strain	
Lateral strain (%)	Range of the cumulated lateral strain. It represents the range of the expansion (or contraction) of the pleura from tidal volume insufflation and exsufflation.
Lateral absolute strain (%)	Range of the absolute cumulated lateral strain. The absolute cumulated lateral strain was calculated by summation of a per-frame average of the absolute values of all individual sub-ROI computed instantaneous lateral strain. It is always positive and represents the total lateral strain (expansion and contraction) experienced by the pleura throughout the respiratory cycle from tidal volume insufflation and exsufflation.
Shear	

Lateral absolute shear (%)	Range of the absolute cumulated lateral shear. The absolute cumulated lateral shear was calculated by summation of a per-frame average of the absolute values of all individual sub-ROI computed instantaneous lateral shear. It is always positive and represents the total angular strain (left-sided and right-sided) experienced by the pleura throughout the respiratory cycle from tidal volume insufflation and exsufflation.
Bidimensional	
Von Mises strain (%)	Range of the cumulated Von Mises strain. Von Mises strain is a combination of axial and lateral strain and shear components. It is always positive and represents the magnitude of the total strain (axial and lateral, normal and shear) experienced by the pleura throughout the respiratory cycle from tidal volume insufflation and exsufflation.

Tableau 1. – Description of elastography parameters

Randomization and blinding

Simple randomization was performed using a computer random number generator (R v3.4.0, R Core Team, 2017; blockrand package v1.3, Snow, 2013). Concealment was ensured by the use of sequentially numbered sealed and opaque envelopes.

Objectives

The primary objective was the feasibility of pleural strain measurement using ultrasound elastography. Secondary objectives were: 1) verifying dose-response with varying tidal volumes and model fit for elastography parameters; 2) measuring reliability (intraobserver, interobserver and test-retest) of elastography parameters.

Outcomes

The primary outcome was feasibility as defined by the number of cineloops on which elastography parameters were computed divided by the expected number of cineloops from the protocol. Secondary outcomes were: 1) estimated elastography parameter slopes for tidal volume and

marginal and conditional coefficients of determination (R^2); 2) intraclass correlation coefficients for intraobserver, interobserver and test-retest reliability values of elastography parameters.

Statistical Analysis

We enrolled a convenience sample of 10 patients. For the primary outcome, with 72 potential cine-loops per patient, our margin of error is 2.2% for a 95% confidence level and an expected 90% feasibility.

For the first secondary outcomes, computation results of all 6 elastography parameters were modelled. All continuous dependent and independent variables were centered and reduced. This allowed direct comparison of slope estimates from the various models. To simplify models, all repeated measurements performed at a tidal volume of 10 mL.kg⁻¹ used to measure interobserver and test-retest reliability values were not included in the models. Linear mixed-effect models were used with elastography parameters as dependent variables and tidal volume, side of measurement (left/right) and gravity dependence of measurement (dependent/nondependent) as independent variables. Because of the repeated (and thus correlated) nature of measurements per patient and per anatomical location, a random intercept per patient was included in the model as well as a one per anatomical location as a nested grouping factor, whereas triplicate measurements used to measure intraobserver reliability were averaged. Interaction between tidal volume and gravity dependence was included in the model⁵⁴. Model assumptions were verified. All six slope estimates were tested for significance. Using Bonferroni's adjustment, a p value of 0.008 (0.05 / 6) was considered significant. All other analyses are considered exploratory. To identify elastography parameters with the best dose-response with tidal volumes, absolute values of estimated slopes for significant parameters were ordered. Parameters with highest absolute values of estimated slopes with non-overlapping 95% confidence intervals were selected. Goodness of fit was assessed by the marginal and conditional R^2 ⁸⁶. To ensure robustness of results, a sensitivity analysis was performed by using the same linear mixed-effect models described above but using a smaller subset of cine-loops with better imaging quality. Cine-loops with better imaging quality were defined as having a thin and clearly defined pleural line and perfect ROI tracking.

For the second secondary outcome, intraobserver, interobserver and test-retest reliability measures were calculated using intraclass correlation coefficients (ICC) type (2,1)⁸⁷. As outlined above, cine loops were acquired by different observers while the analysis process was performed by the same one. Bootstrap was performed as a second sensitivity analysis to calculate 95% confidence intervals using 10,000 iterations and the bias-corrected and accelerated method (BCa)⁸⁸. As suggested, ICC values less than 0.5 indicate poor reliability, values between 0.5 and 0.75 indicate moderate reliability, values between 0.75 and 0.9 indicate good reliability and values greater than 0.9 indicate excellent reliability⁸⁷.

Results are expressed as mean \pm standard deviation or median and interquartile range [25%-75%] as appropriate. No imputation for missing values was performed. Statistical analyses were performed using R (v3.4.0, R Core Team, 2017).

Results

Twelve patients were assessed for eligibility. Two patients were excluded post-enrollment (Figure 17): one change in anesthetic plan and one consent withdrawal. Patient baseline characteristics are summarized in Table 2.

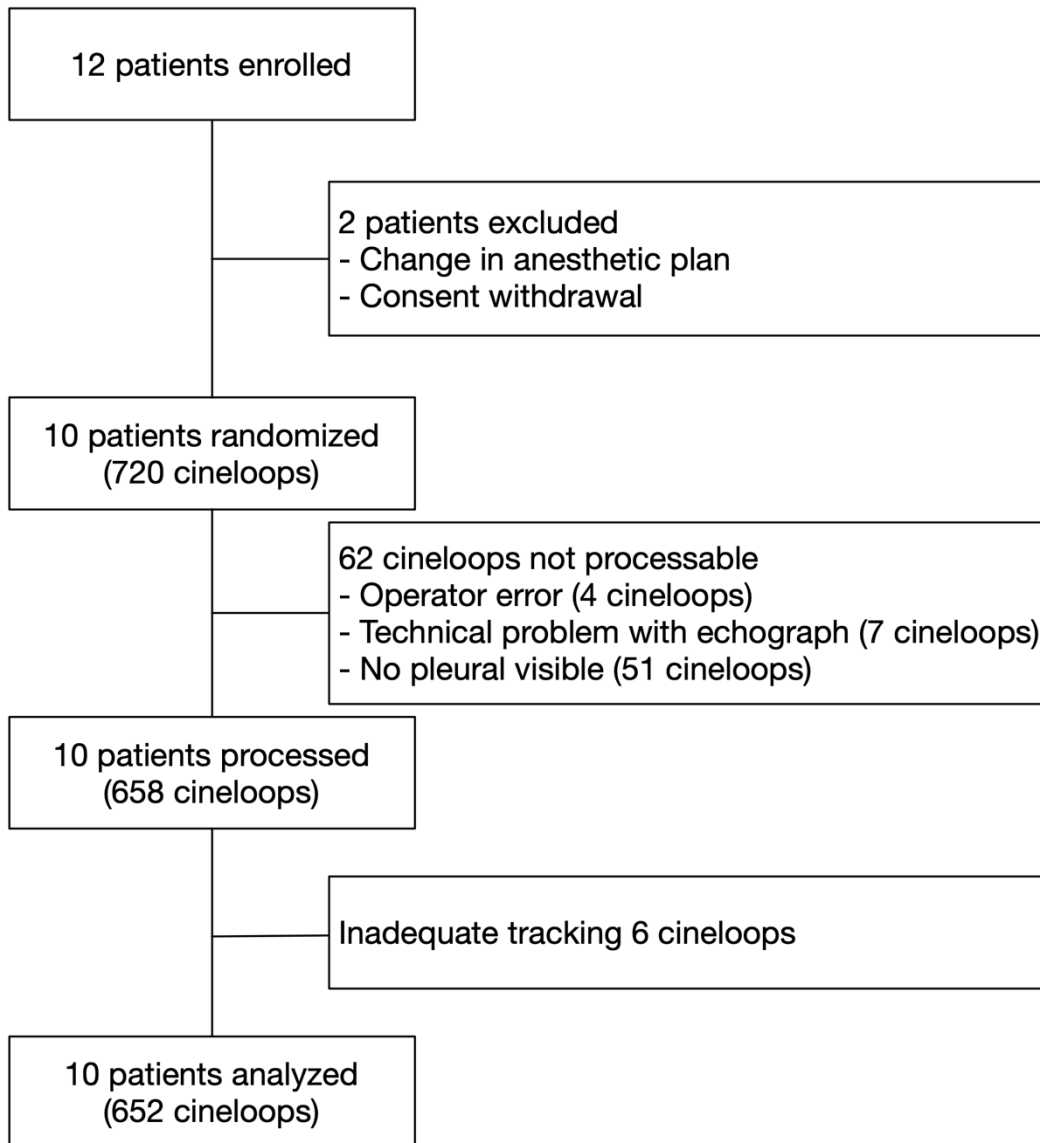


Figure 17. – Study inclusion/exclusion flow diagram

Variables	Value (n = 10)
Age (y)	53 [37 – 66]
Sex, M/F (no)	5/5
ASA classification, 1/2/3 (no)	3/5/2
Height (cm)	167 [163 – 177]
Weight (kg)	74 [64 – 89]
Body mass index (kg.m ⁻²)	27 [24 – 30]
Predicted Body Weight (kg)	61 [55 – 72]

Tableau 2. – Patient characteristics

With our protocol specifying that 72 cine-loops would be acquired for each of the 10 patients randomized, 720 elastograms were planned to be computed upon completion of cine-loop acquisition. Sixty-two cine-loops (8.6%) weren't subjected to segmentation and tracking: 4 cine-loops were not acquired because of a manipulation error, 7 cine-loops were incomplete because of a technical issue with the echograph, and 51 cine-loops didn't show sufficient pleura throughout the respiratory cycle. This last problem was only encountered for cine-loops acquired over the left 3rd intercostal space at the mid-clavicular line where the heart was mostly seen. Lastly, elastograms were not computed for 6 cine-loops because of inadequate tracking of the ROI throughout the respiratory cycle. Elastogram computation was thus performed on 652 (90.6%) cine-loops.

Estimates for fixed effects of all 6 models can be found in Table 3. We observed a significant linear increase in 4 elastography parameters with increasing tidal volume: lateral absolute shear, lateral absolute strain, Von Mises strain and lateral absolute translation (Figure 18). With overlapping 95% confidence intervals, no significant elastography parameter was superior to the other in its ability to capture an increase in tidal volume (Figure 19). Amongst them, lateral absolute shear, lateral absolute strain and Von Mises strain were more precisely predicted by tidal volume compared to lateral absolute translation, as shown by higher goodness of fit (Table 3). The first sensitivity analysis yielded similar results (Table 4, Figure 20). When side and gravity dependence of measurements were considered, only gravity dependence seemed to be associated with our

results. This suggests that pleural strain measurements in dependent lung zones may increase more rapidly with increasing tidal volume compared to nondependent zones. Amongst significant parameters, this seemed to be the case only for Von Mises strain (Figures 19, 21).

Elastography parameters	b ₁ (slope) estimates		P value	Marginal R ²	Conditional R ²	Left effect estimates	Dependent effect estimates
	Nondependent	Dependent					
Lateral strain	0.09 [-0.08 to 0.27]	0.31 [0.15 to 0.47]	0.3	0.20	0.48	-0.43 [-0.78 to -0.08]	0.64 [0.29 to 0.99]
Lateral translation	0.09 [0.01 to 0.17]	0.37 [0.3 to 0.45]	0.03	0.46	0.89	-0.24 [-0.63 to 0.15]	1.25 [0.86 to 1.64]
Lateral absolute shear	0.24 [0.16 to 0.33]	0.37 [0.3 to 0.45]	< 0.0001	0.39	0.89	0.04 [-0.37 to 0.44]	-1.13 [-1.54 to -0.73]
Lateral absolute strain	0.25 [0.17 to 0.34]	0.41 [0.34 to 0.49]	< 0.0001	0.37	0.88	0.07 [-0.36 to 0.49]	-1.05 [-1.48 to -0.63]
Von Mises strain	0.27 [0.18 to 0.37]	0.51 [0.42 to 0.6]	< 0.0001	0.40	0.86	0.07 [-0.35 to 0.49]	-1.01 [-1.44 to -0.59]
Lateral absolute translation	0.3 [0.17 to 0.43]	0.55 [0.42 to 0.67]	< 0.0001	0.21	0.72	0.26 [-0.2 to 0.72]	-0.23 [-0.69 to 0.23]

Tableau 3. – Modeled elastography parameters. Ordered by increasing b₁ (slope) estimate

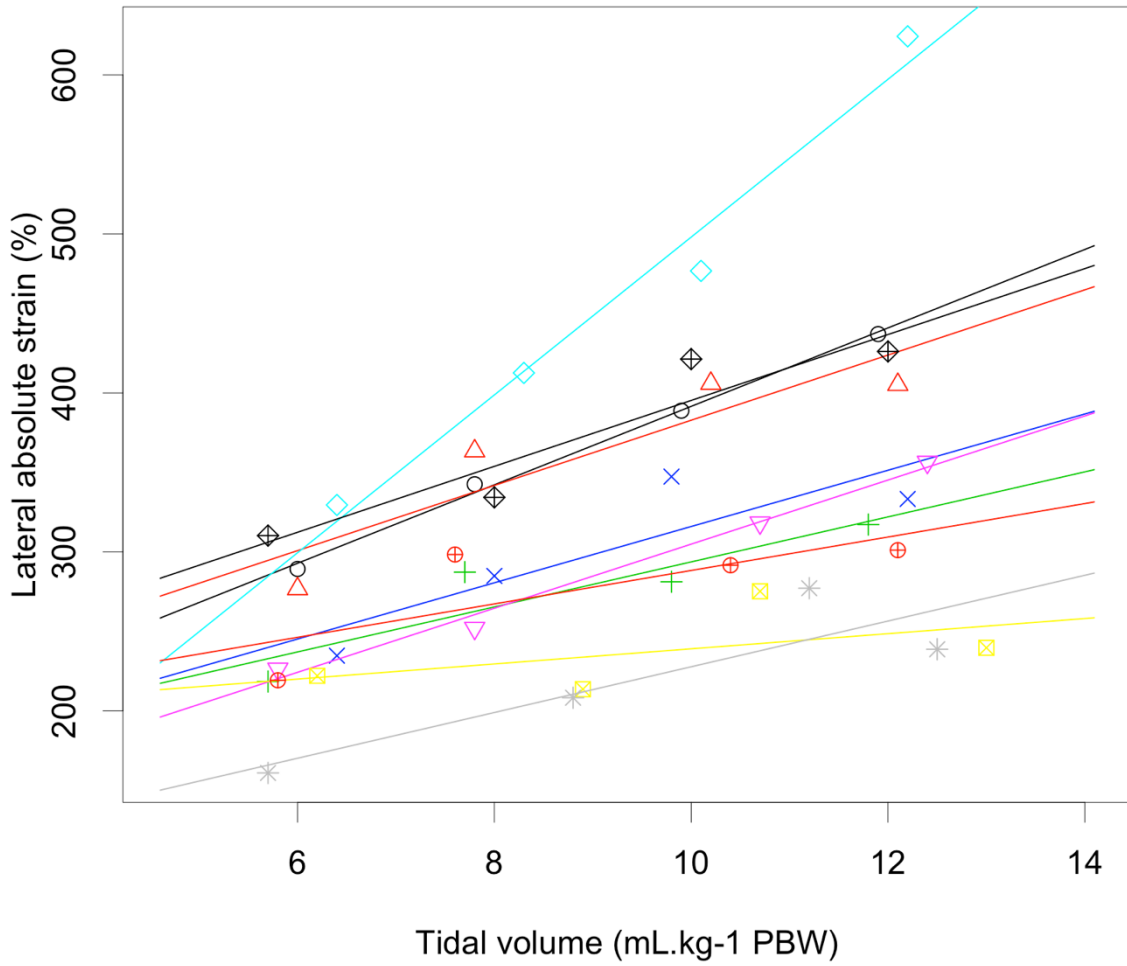


Figure 18. – Regression lines for the lateral absolute strain across various tidal volumes administered with each color and symbol representing a different patient. Cineloops were acquired over the left 8th intercoastal space at the posterior axillary line. PBW: predicted body weight

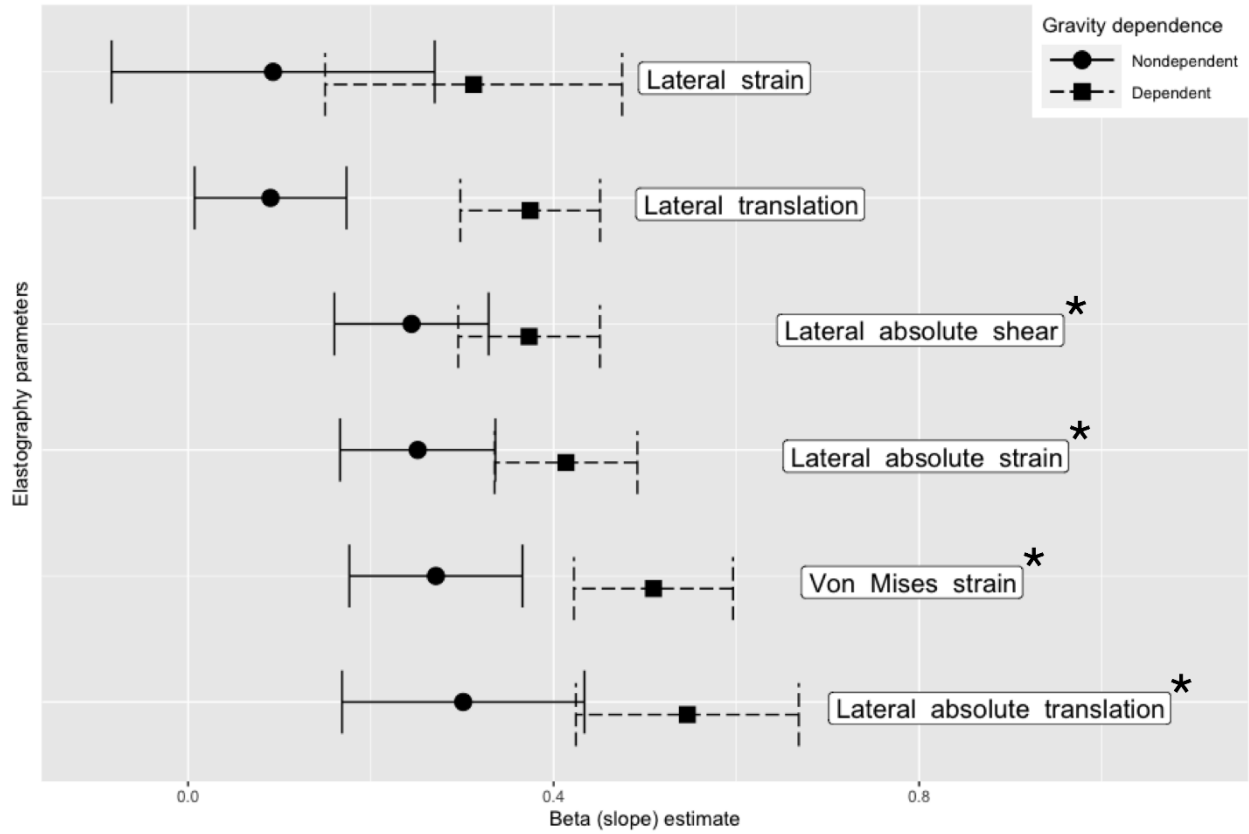


Figure 19. – Slope estimates for elastography parameters in increasing order stratified by gravity dependence. Significant parameters are identified by an asterisk

Elastography parameters	b ₁ (slope) estimates		P value	Marginal R ²	Conditional R ²	Left effect estimates	Dependent effect estimates
	Nondependent	Dependent					
Lateral strain	0.14 [-0.07 to 0.35]	0.38 [0.21 to 0.55]	0.2	0.20	0.48	-0.33 [-0.72 to 0.05]	0.63 [0.24 to 1.02]
Lateral translation	0.11 [0.01 to 0.21]	0.4 [0.32 to 0.48]	0.03	0.42	0.89	-0.17 [-0.63 to 0.3]	1.2 [0.73 to 1.67]
Lateral absolute shear	0.33 [0.23 to 0.42]	0.39 [0.32 to 0.47]	< 0.0001	0.43	0.90	0.1 [-0.36 to 0.57]	-1.16 [-1.63 to -0.69]
Lateral absolute strain	0.33 [0.24 to 0.42]	0.43 [0.35 to 0.5]	< 0.0001	0.40	0.91	0.15 [-0.32 to 0.62]	-1.07 [-1.54 to -0.6]
Von Mises strain	0.33 [0.23 to 0.43]	0.51 [0.43 to 0.59]	< 0.0001	0.44	0.89	0.15 [-0.33 to 0.63]	-1.06 [-1.53 to -0.58]
Lateral absolute translation	0.32 [0.18 to 0.46]	0.52 [0.4 to 0.63]	< 0.0001	0.23	0.77	0.38 [-0.15 to 0.9]	-0.34 [-0.86 to 0.19]

Tableau 4. – Modeled elastography parameters using reduced dataset. Parameters ordered as in Table 3 from the main manuscript for easier comparison

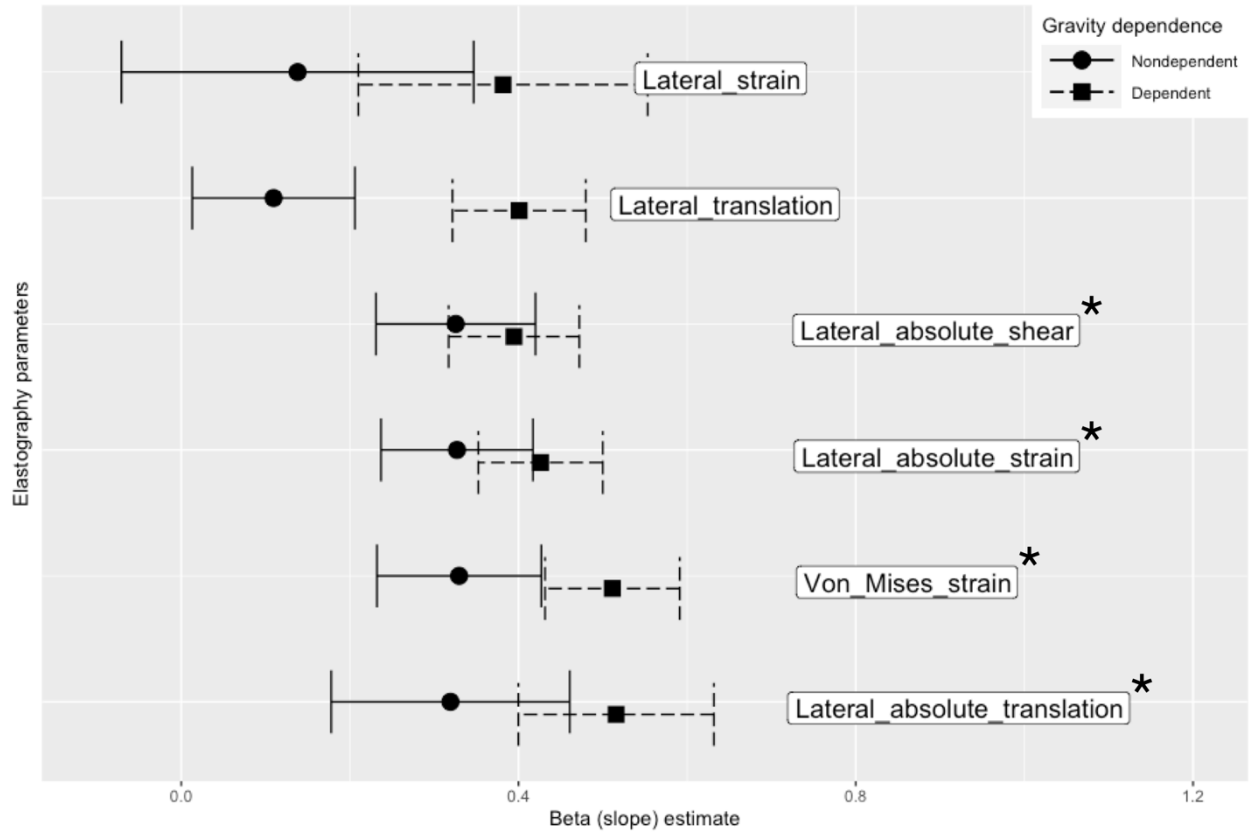


Figure 20. – Slope estimates for elastography parameters in increasing order stratified by gravity dependence for the first sensitivity analysis. Significant parameters are identified by an asterisk

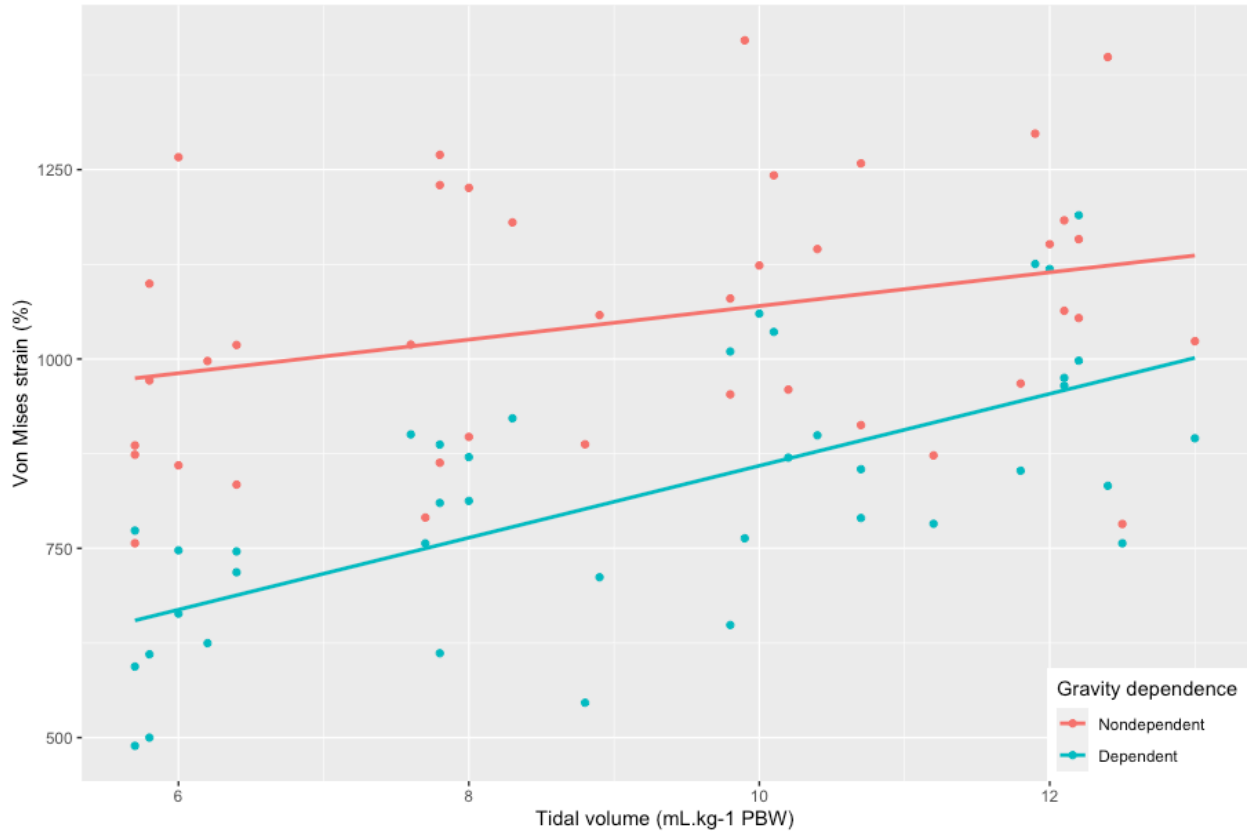


Figure 21. – Regression lines and individual data points for Von Mises strain across the various tidal volumes stratified by gravity dependence. PBW: predicted body weight.

Measured intraobserver reliability was excellent for lateral absolute shear, lateral absolute strain and Von Mises strain. Interobserver and test-retest measured reliabilities were found to be moderate to good from Von Mises strain and moderate to excellent for lateral absolute shear and lateral absolute strain (Figure 22, Table 5). In our sensitivity analysis, bootstrapping yielded identical estimates (Table 6).

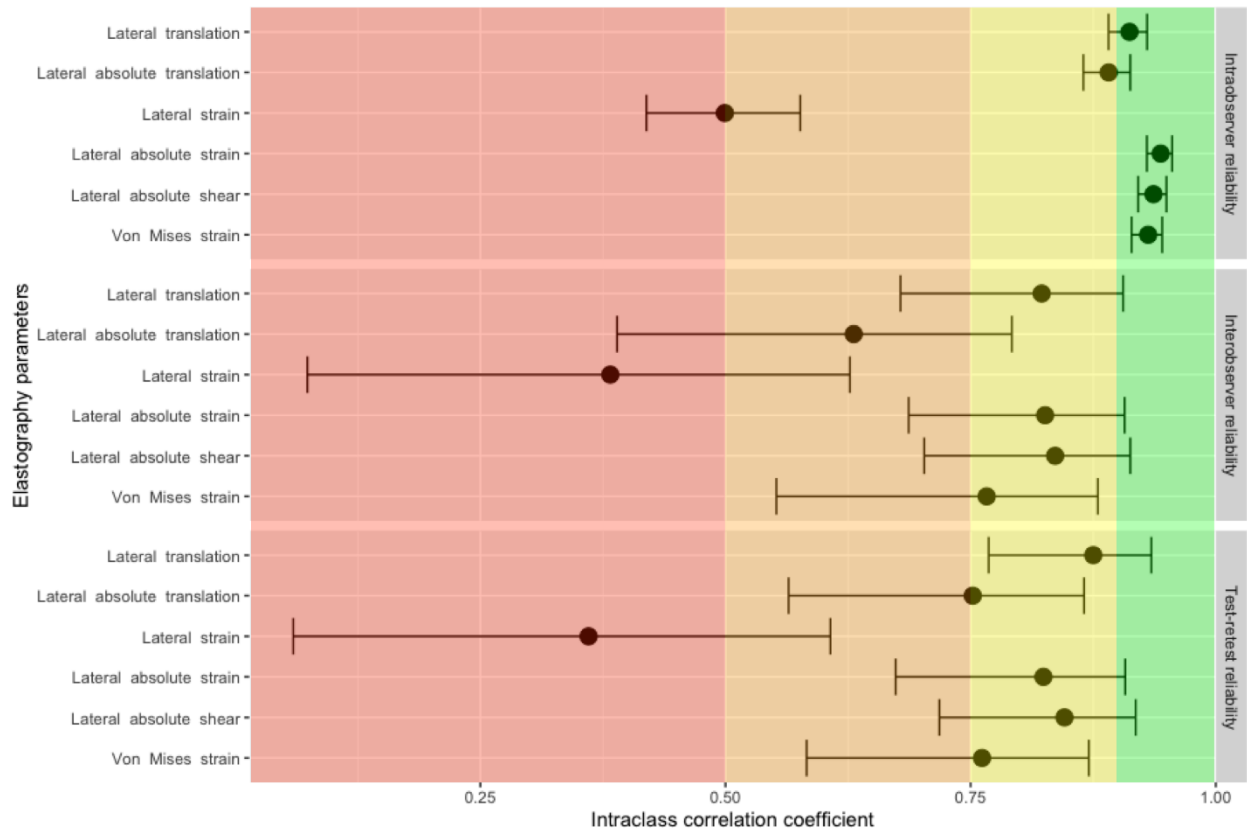


Figure 22. – Intra-class correlation coefficients and 95% confidence intervals for intraobserver, interobserver and test-retest reliability measures for elastography parameters. Intra-class correlation coefficients in the red panel indicate poor reliability, values in the orange panel indicate moderate reliability, values in the yellow panel indicate good reliability and values in the green panel indicate excellent reliability

Elastography parameters	Intraobserver reliability	Interobserver reliability	Test-retest reliability
Lateral translation	0.91 [0.89 to 0.93]	0.82 [0.68 to 0.91]	0.88 [0.77 to 0.93]
Lateral absolute translation	0.89 [0.86 to 0.91]	0.63 [0.39 to 0.79]	0.75 [0.56 to 0.87]
Lateral strain	0.5 [0.42 to 0.58]	0.38 [0.07 to 0.63]	0.36 [0.06 to 0.61]
Lateral absolute strain	0.94 [0.93 to 0.96]	0.83 [0.69 to 0.91]	0.82 [0.67 to 0.91]
Lateral absolute shear	0.94 [0.92 to 0.95]	0.84 [0.7 to 0.91]	0.85 [0.72 to 0.92]
Von Mises strain	0.93 [0.91 to 0.95]	0.77 [0.55 to 0.88]	0.76 [0.58 to 0.87]

Tableau 5. – Intraobserver, interobserver and test-retest measured reliability for elastography parameters

Elastography parameters	Intraobserver reliability	Interobserver reliability	Test-retest reliability
Lateral translation	0.91 [0.88 to 0.93]	0.82 [0.69 to 0.9]	0.88 [0.76 to 0.93]
Lateral absolute translation	0.89 [0.86 to 0.92]	0.63 [0.38 to 0.8]	0.75 [0.52 to 0.86]
Lateral strain	0.5 [0.43 to 0.57]	0.38 [0.17 to 0.56]	0.36 [-0.08 to 0.63]
Lateral absolute strain	0.94 [0.92 to 0.96]	0.83 [0.65 to 0.91]	0.82 [0.63 to 0.89]
Lateral absolute shear	0.94 [0.92 to 0.95]	0.84 [0.68 to 0.91]	0.85 [0.72 to 0.9]
Von Mises strain	0.93 [0.91 to 0.95]	0.77 [0.56 to 0.88]	0.76 [0.55 to 0.87]

Tableau 6. – Intraobserver, interobserver and test-retest measured reliability with bootstrapped 95% confidence intervals for elastography parameters

Discussion

We showed preliminary evidence that computing regional pleural translation, strain and shear components is feasible in over 90% of cineloops. Lateral absolute shear, lateral absolute strain and Von Mises strain were more informative in regards to administered tidal volumes than lateral translation, lateral absolute translation and lateral strain. Measured intraobserver reliability was excellent for all significant parameters while interobserver and test-retest measured reliability

were found to be moderate to excellent. This supports our hypothesis that lung ultrasound could be used to measure strain in mechanically ventilated patients.

While others have previously described ultrasonographically-measured regional pleural strain in humans^{74,93}, this study significantly extends previous work by quantifying the impact of tidal volume on regional pleural strain. Despite the absence of a gold standard precluding any firm conclusion about the utility of each elastography parameter, we described an expected dose-response relationship between various strain measurements and administered tidal volumes.

At first glance, it is somewhat surprising that a 2 mm thick ROI delineated from an image generated by a 12 MHz probe could capture physiological signal from the pleura, a structure only 30 to 40 microns thick⁹⁴. With the topmost part of the ROI aligned with the pleura, the image contained within the ROI is actually mainly composed of reverberation artefacts originating from the pleura and other soft tissue/ultrasound beam interfaces⁹⁵. These artefacts are most easily seen when contrasting normal lung sliding in M-mode and their disappearance when a pneumothorax occurs (Figure 23). We hypothesize that reverberation artifacts in the ROI convey anatomical information on the pleura thus allowing our algorithm to compute elastography parameters. Another possibility would be that imperfect ROI tracking leads to intercostal muscle being included in the strain calculation. While it is technically possible to measure intercostal muscle strain⁷³, we do not believe this is the case with our results as patients were paralysed for induction of general anesthesia.

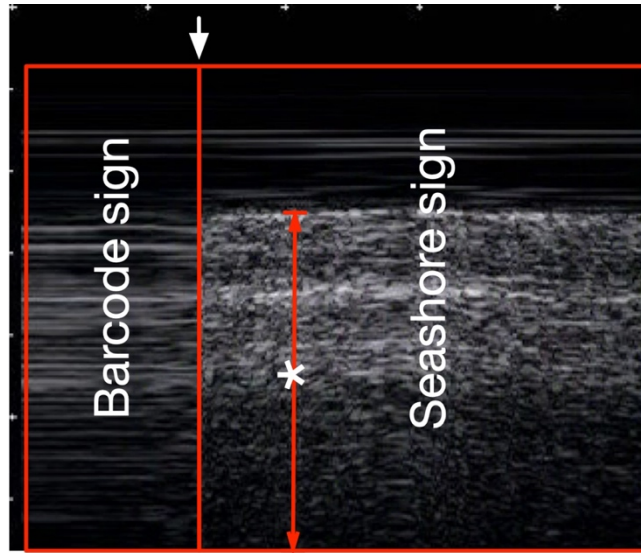


Figure 23. – Reverberation artefacts (white asterix) generated by the visceral pleura during normal lung sliding lead to the seashore sign when imaged in M-mode. When a pneumothorax occur, loss of reverberation from the separation of the parietal and visceral pleura leads to the barcode sign. The transition between both states (white arrow) is called a lung point

One important finding is that lateral strain had a poor dose-response with tidal volume despite a time plot of lateral strain that seemed to track delivered tidal volume in many patients (Figure 16C). Perhaps explaining the poor performance of lateral strain compared to lateral absolute strain, we observed small areas of negative strain during lung inflation (Figure 16A). Supporting this hypothesis, zones of local deflation during inspiration have been described in animals (Figure 24)^{55,96}. Analogous to how lateral strain and lateral absolute strain are calculated, global pulmonary compliance was correlated with the sum of positive values of local compliance, measured by computed tomography, but not with the sum of positive and negative values of local compliance⁵⁵. While the exact causes for this phenomenon are still debated, tidal recruitment with gas redistribution may contribute. Discrepancies between lateral strain and lateral absolute strain could signal tidal recruitment and ongoing atelectrauma.

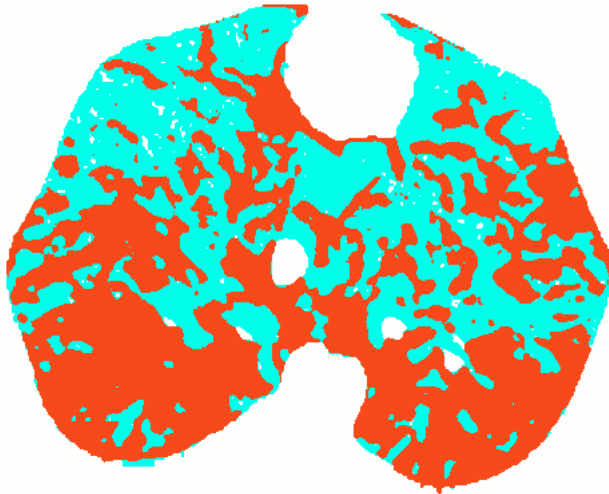


Figure 24. – Example compliance map during lung inflation in a healthy pig under general anesthesia at a positive end-expiratory pressure of 5 cm H₂O. Areas of regional lung inflation are colored in red while areas of regional lung deflation are colored in turquoise. Modified after⁵⁵

Our study has some important strengths and limitations. First, our results are physiologically plausible with lateral absolute shear, lateral absolute strain and Von Mises strain increasing with increasing tidal volumes. Second, our two sensitivity analyses demonstrate the robustness of results. Third, by performing a randomized crossover study, we ruled out the possibility of an order effect. Fourth, we also demonstrated the good to excellent reliability of these measurements. Given the proof-of-concept nature of this study, several limitations should be considered. First, the limited sample size restricts our ability to obtain precise estimates of pleural strain in human. Second, no gold standard for pulmonary strain was available for comparison. While helium dilution or nitrogen-washout techniques could have been used to measure end-expiratory lung volume at each step of our protocol, these methods cannot account for tidal recruitment or overdistension⁴⁶. Third, whether regional pleural strain is a good surrogate for regional pulmonary strain remains to be determined. Fourth, flow, pressure and volume curves were not recorded simultaneously with each image acquisition. As such, the precise beginning and end of each respiratory cycle wasn't exactly known which may have affected our results (Figure 16E). The exact tidal volume administered while acquiring cineloops may also have been slightly different from the tidal volume recorded beforehand. Finally, physiological lung sliding

and rib shadows preclude measuring the same pleural surface throughout the respiratory cycle. While we computed strain between two consecutive frames of a given cine-loop, the pleura imaged in the ROI at end-inspiration was likely different from the pleura in the ROI at end-expiration. As such, strain measures likely represent average strain values from a pulmonary neighbourhood.

In conclusion, measuring pleural strain by ultrasound elastography is feasible. A significant dose-response relationship between tidal volume and lateral absolute shear, lateral absolute strain and Von Mises strain was observed, supporting the hypothesis that pulmonary strain can be measured at the bedside with non-invasive lung ultrasound. Further work will be required to compare elastography parameters to gold-standard strain measurements and how it can be used to improve patient outcomes.

Chapitre 4 – Discussion

Nous avons démontré des évidences préliminaires qui démontrent qu'il est possible de calculer les composantes de translation, de déformation et de cisaillement dans plus de 90% des séquences échographiques. La déformation latérale absolue, le cisaillement latéral absolu et la déformation de Von Mises étaient plus informatifs par rapport au volume courant administré que la translation latérale, la translation latérale absolue et la déformation latérale. La reproductibilité intra-observateur était excellente pour tous les paramètres d'élastographie significatifs alors que les reproductibilités inter-observateur et test-retest étaient modérées à excellentes. Ces résultats appuient notre hypothèse qu'il est possible de mesurer la déformation régionale de la plèvre en analysant des séquences échographiques pulmonaires à l'aide de l'estimateur Lagrangien de déformations.

1- Faisabilité

Les paramètres d'élastographie ne purent être calculés pour 9,4% des séquences échographiques. Dans la majorité des cas, une quantité insuffisante de plèvre était visible pour permettre un suivi adéquat de celle-ci et de la zone d'intérêt lui étant associée pendant tout le cycle respiratoire. Ceci fut observé exclusivement au niveau du 3^e espace intercostal et de la ligne mid-claviculaire où le cœur et le péricarde étaient prédominants chez certains patients. Afin de rendre valide nos comparaisons inter-patients, nous avons choisi d'imager ceux-ci exactement au même endroit. Il est probable que de déplacer la sonde d'un ou de deux centimètres latéralement aurait été suffisant pour réduire substantiellement ce problème. En définitive, seulement 6 séquences échographiques (< 1%) n'ont pu être analysées suite à un suivi inadéquat de la plèvre. L'enregistrement des séquences étant rétrospectif, ceci était souvent causé par un mouvement plus ou moins brusque de la sonde au début de la séquence échographique alors que l'observateur stabilisait sa main. Cet aspect pourrait être corrigé en portant une attention plus particulière à cet enjeu avant de sauvegarder la séquence échographique. De façon générale, des améliorations à notre algorithme de suivi pourrait aussi aider à minimiser ce problème. Finalement, tel que démontré par notre première analyse de sensibilité, les résultats de nos

analyses secondaires sont inchangés même en éliminant les séquences échographiques de moindre qualité. Hormis la nécessité d'avoir une image stable et une quantité suffisante de plèvre visible à travers le cycle respiratoire, la qualité de l'imagerie ne semble donc pas être un critère déterminant pour réussir à mesurer la déformation pleurale.

2- Effet dose réponse

Bien que d'autres groupes aient déjà décrit la mesure de la déformation pleurale régionale par échographie chez l'humain^{74,93}, notre étude bonifie substantiellement cette littérature en décrivant l'impact du volume courant sur la déformation pleurale régionale. Bien que l'absence d'une mesure étalon ne nous permette pas de nous prononcer sur l'utilité des différents paramètres d'élastographie étudiés, nous décrivons un effet dose-réponse attendu entre certains paramètres et le volume courant administré.

À première vue, il peut sembler surprenant que des calculs faits à partir d'une zone d'intérêt de 2 mm d'épaisseur puissent générer un signal physiologique produit par la plèvre, une structure dont l'épaisseur n'est que de seulement 30 à 40 microns⁹⁴. La partie supérieure de la zone d'intérêt étant alignée avec la plèvre, la majeure partie de l'image composant la zone d'intérêt est formée d'artéfacts de réverbérations provenant de la plèvre et des autres couches de tissus mous⁹⁵. Les artéfacts provenant de la plèvre sont les plus évidents lorsque l'on contraste le glissement pleural normal visualisé en mode-M avec leur disparition lors de la survenue d'un pneumothorax (Figure 23). Nous faisons l'hypothèse que ces artéfacts de réverbération contenus dans la zone d'intérêt contiennent une information anatomique sur la plèvre permettant à notre algorithme de calculer les paramètres d'élastographie. Cependant, il faut aussi considérer la possibilité qu'un suivi imparfait de la zone d'intérêt se traduise par la présence d'une partie d'un muscle intercostal dans la zone d'intérêt. Bien qu'il soit techniquement possible de mesurer la déformation du muscle intercostal⁷³, nous ne croyons pas que ceci explique nos résultats, les patients ayant été paralysés pour l'induction anesthésique.

Un résultat important de notre étude est que la déformation latérale ne démontrait qu'une pauvre relation dose-réponse avec le volume courant même si la représentation graphique dans le temps de la déformation latérale semblait suivre l'administration du volume courant chez

plusieurs patients (Figure 16C). Nous avons observé des petites zones de déformation latérale négative lors de l'insufflation du volume courant (Figure 16A). Des zones de déflation locale lors de l'insufflation ont aussi été décrites chez l'animal (Figure 24)^{55,96}. Ces zones ayant comme effet de minimiser la déformation latérale calculée pour l'ensemble de la zone d'intérêt, il est possible que celles-ci expliquent le meilleur effet dose-réponse de la déformation latérale absolue par rapport à la déformation latérale. En support à cette hypothèse et de façon analogue, la compliance pulmonaire globale corrèle avec la somme des compliances locales positives mesurées par tomодensitométrie thoracique, mais pas avec la sommes des compliances locales positives et négatives⁵⁵. Bien que les causes exactes de ce phénomène de déflation locale à l'insufflation ne soient pas bien définies, il est probable que le recrutement alvéolaire relié à l'administration du volume courant y contribue. Il sera intéressant de vérifier si des différences significatives entre la déformation latérale et la déformation latérale absolue chez un patient donné pourraient être l'expression de cycles de recrutement-dérecrutement et, possiblement, d'atélectrauma.

Bien que nos résultats ne nous permettent pas de conclure définitivement par rapport à un effet de la gravité sur nos mesures de déformation pleurale, nous avons observés des mesures initialement plus élevées de la déformation latérale absolue, du cisaillement latéral absolu et de la déformation de Von Mises dans les régions non dépendantes. À l'aide de paramètres ventilatoires similaires et de mesures de déformation pulmonaire régionale par tomодensitométrie thoracique, Paula et al. ont observé des valeurs de déformation similaire dans les zones dépendantes et non dépendantes⁵⁴. Nous postulons que leurs résultats diffèrent des nôtres car ceux-ci furent calculés en utilisant des zones d'intérêt s'étendant dans tout le plan coronal des bases pulmonaires aux apex. En effet, des différences dans la distribution de la ventilation entre les bases pulmonaires et les apex ont été décrites chez des patients en position couchée sous anesthésie générale⁹⁷. Avec l'augmentation du volume courant, la déformation de Von Mises a semblé augmenter plus rapidement dans les zones dépendantes que dans les zones non dépendantes tel qu'observé aussi par Paula et al. Ceci met en évidence des différences régionales potentiellement cliniquement importantes de la déformation pulmonaire et les impacts que les paramètres ventilatoires peuvent avoir sur celles-ci.

3- Reproductibilité

Nos mesures de reproductibilité intra-observateur étaient excellentes pour la déformation latérale absolue, le cisaillement latéral absolu et la déformation de Von Mises. Bien que nous ayons enregistré toutes nos séquences échographiques en triple, une seule séquence semble être suffisante. Quant à elles, nos mesures de reproductibilités inter-observateur et test-retest étaient modérées à excellentes. Des intervalles de confiance plus grands étaient attendus, moins de séquences échographiques ayant été enregistrées pour les calculer. Qui plus est, nous n'avons utilisé aucun marquage sur les patients et il est possible que les séquences échographiques aient pu être enregistrées à des emplacements légèrement différents. Ceci avait pour but de reproduire les conditions normales d'utilisation au chevet des patients où des marquages sont peu utilisés. La robustesse de nos résultats est démontrée par notre deuxième analyse de sensibilité. Finalement, les reproductibilités intra-observateur, inter-observateur et test-retest de la déformation latérale étaient pauvres à modérées. Les phénomènes de déflation lors de l'insufflation étant très localisés, il se peut que de petites différences d'angulation ou de placement de la sonde d'échographie aient pu se traduire par de réelles différences de déformation latérale. Un phénomène similaire a été observé par Duclos et al.⁷⁴ À l'aide de séquences échographiques extraites de banques d'images, ceux-ci mesuraient la déformation pleurale pour détecter l'absence de glissement pleural pour diagnostiquer la présence d'un pneumothorax. Bien que seul le processus d'analyse ait été répété, leur reproductibilité inter-observateur était, elle aussi, pauvre.

4- Forces et faiblesses

Notre étude comporte plusieurs forces et faiblesses. Premièrement, nos résultats sont physiologiquement plausibles : la déformation latérale absolue, le cisaillement latéral absolu et la déformation de Von Mises ont augmenté avec l'administration de volumes courants de plus en plus élevés. Deuxièmement, les résultats similaires de nos deux analyses de sensibilité démontrent la robustesse de nos résultats. Troisièmement, notre devis chassé-croisé et randomisé nous permet de minimiser les biais confondants, de maximiser la puissance de notre étude pilote et de minimiser le risque d'un effet relié à l'ordre de la séquence d'administration

du volume courant. Finalement, nous avons démontré la reproductibilité modérée à excellente de nos mesures.

Compte tenu de la nature pilote de notre étude, plusieurs limitations s'appliquent à nos résultats. Premièrement, la petite taille de notre échantillon limite notre capacité à obtenir des estimations précises de la déformation pleurale chez l'humain adulte. Deuxièmement, aucune mesure étalon n'était disponible à des fins de comparaison. Bien que des techniques de dilution à l'hélium ou de rinçage de l'azote aurait pu être utilisées pour mesurer le volume pulmonaire télé-expiratoire, celles-ci s'avèrent moins précises lors de phénomènes de recrutement-dérecrutement alvéolaire ou de surdistension⁴⁶. Troisièmement, la représentativité de la déformation pleurale par rapport à la déformation pulmonaire reste à déterminer. Quatrièmement, la pression, le flot et le volume respiratoire n'ont pas été mesurés simultanément avec l'enregistrement de nos images. Le début et la fin des cycles respiratoires n'était donc pas connu avec précision et les volumes administrés au moment de l'enregistrement pouvaient être légèrement différents de ceux notés préalablement. Cinquièmement, à cause du glissement pleural, des côtes et de leurs cônes d'ombre acoustique, il est probable que la plèvre visualisée en fin d'expiration n'était pas la plèvre vue en fin d'inspiration. Bien que les paramètres d'élastographie aient été calculés entre deux images consécutives, le calcul des élastogrammes n'a pu être effectué sur exactement la même région de la plèvre pour tout le cycle respiratoire. Nos résultats reflètent donc des mesures de déformation moyennes dans le voisinage de la sonde. Finalement, plusieurs aspects techniques de nos analyses devront vraisemblablement être raffinés malgré des travaux préliminaires en vue de la présente étude. Par exemple, la fréquence de la sonde utilisée et l'épaisseur et la largeur utilisée de la zone d'intérêt pourraient influencer les résultats des élastogrammes. Le positionnement optimal de la zone d'intérêt en cas d'anomalie pleurale telle que l'atélectasie sous-pleurale devra aussi être étudié (Figure 25).

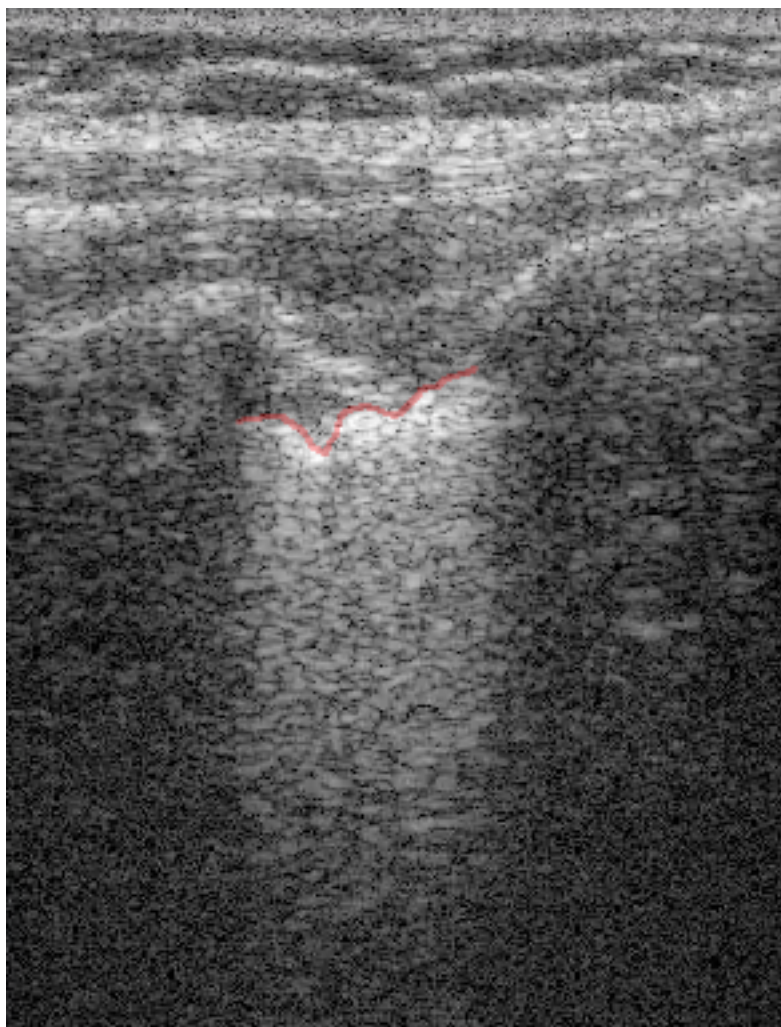


Figure 25. – Atélectasie sous-pleurale. La plèvre (surlignée en rouge) est irrégulière et épaissie.

5- Mise en contexte

La réalisation de cette étude pilote s'inscrit dans un projet plus vaste visant à développer un outil clinique permettant de détecter la surdistension pulmonaire chez les patients ventilés mécaniquement. Qui plus est, cet outil serait non-invasif, non-irradiant, utilisable au chevet et déjà disponible dans tous les hôpitaux. Un tel outil représenterait une avancée majeure pour l'étude et la prévention du VILI.

Autres modalités non-irradiantes de mesure de la déformation pulmonaire régionale

Afin de mesurer la déformation pulmonaire régionale, des techniques autres que l'échographie sont présentement étudiées dans le cadre de protocoles de recherche : la résonance magnétique et la tomographie par impédance électrique.

Bien que la résonance magnétique soit non-irradiante, diverses difficultés techniques ont dû être surmontées afin de rendre son utilisation envisageable dans un contexte clinique. Premièrement, le temps d'acquisition des images a raccourci substantiellement pour s'établir à quelques secondes rendant même possible l'analyse d'un seul cycle respiratoire (p. ex. examen spirométrique)⁹⁸. Deuxièmement, les nouvelles techniques d'analyse de l'image se sont affranchies de la nécessité d'utiliser un gaz hyperpolarisé (p. ex. helium-3)⁶¹. Ceci est possible grâce à l'analyse du tissu pulmonaire lui-même au lieu d'analyser le mouvement des gaz⁹⁸. Cependant, malgré ces avancées, la résonance magnétique nécessite le transport du patient au département de radiologie pour sa réalisation. Dans une étude observationnelle multicentrique française, le transport de patients ventilés mécaniquement était associé à un taux accru de complications (rapport des cotes 1,9 [1,7 – 2,2]) et à une durée de séjour prolongée aux soins intensifs⁵⁸. L'utilisation quotidienne ou après chaque modification des paramètres ventilatoires de la résonance magnétique est donc une proposition irréaliste pour étudier la ventilation pulmonaire régionale.

Aussi dénué de radiations ionisantes, l'impédance électrique par tomographique est un examen conçu pour être utilisé au chevet des patients. À l'aide d'une ceinture regroupant 16 électrodes, un courant électrique d'environ 5 mA est appliqué au thorax via chaque paire d'électrodes de façon séquentielle⁹⁹. Le voltage mesuré à la surface par les 14 autres électrodes permet de reconstruire une carte bidimensionnelle des changements d'impédance associés au changement d'aération pulmonaire pour chaque cycle respiratoire. La ceinture est positionnée dans le 4^e ou 5^e espace intercostal et permet d'interroger les deux lobes inférieurs. Avantage indéniable, son utilisation ne requiert aucune manipulation une fois le dispositif mis en place et permet un monitoring continu de la ventilation pulmonaire régionale. Bien qu'une description extensive des

études validant l'impédance électrique par tomographie dépasse la portée de ce mémoire, une excellente corrélation a été décrite entre la ventilation régionale chez l'animal mesurée par impédance électrique par tomographie et celle mesurée par tomodensitométrie thoracique (R^2 0,63 – 0,88)¹⁰⁰. Malheureusement, l'équipement d'impédance électrique par tomographie n'est pas disponible de façon routinière dans les unités de soins intensifs ou dans les blocs opératoires. Son utilisation est aussi plus dispendieuse que d'autres modalités telles que l'échographie ou la tomodensitométrie thoracique⁹². Aussi, tout changement de la ventilation pulmonaire régionale signalé par l'impédance électrique par tomographie ne pourra être expliqué que par la réalisation d'un autre examen diagnostique (cliché radiologique simple, échographie pulmonaire, tomodensitométrie thoracique). De plus, son utilisation ne permet de mesurer la ventilation régionale que sur une section axiale du thorax d'une épaisseur de 5 à 10 cm, laissant le reste du parenchyme pulmonaire inexploré¹⁰¹. L'impédance électrique par tomographie nécessite aussi l'utilisation d'électrodes actives pour effectuer ses mesures ce qui rend son usage non recommandé chez les patients porteurs d'un défibrillateur ou d'un stimulateur cardiaque¹⁰². Autre limitation, l'impédance électrique nécessitant qu'au moins 14 des 16 électrodes soient en contact avec la peau pour fonctionner, des pansements au niveau thoracique ou une chirurgie impliquant cette région peuvent rendre son utilisation impossible. Si le placement des électrodes change sur le patient ou entre les patients, ceci peut augmenter la variabilité intra-patient ou inter-patient des mesures¹⁰². Finalement, bien que l'impédance électrique par tomographie soit réalisable au chevet, l'appareil est difficilement transportable et ne peut être installé rapidement au chevet d'un patient instable à l'étage. Ceci pourrait limiter son utilisation pour étudier le phénomène du dommage pulmonaire auto-infligé (voir plus bas).

En résumé, l'impédance électrique par tomographie est une technique validée, utilisable au chevet des patients et non-irradiante permettant de monitorer en continu la ventilation régionale. Ceci permet en théorie la mesure de la déformation pulmonaire régionale bien que ceci n'ait pas encore fait l'objet d'une étude de validation. Son utilisation est surtout limitée dans certaines situations cliniques décrites ci-haut et par la nécessité d'acquérir un nouvel équipement sans que des études aient clairement démontré sa valeur ajoutée par rapport au monitoring traditionnel.

Utilisation clinique de l'élastographie ultrasonore pour mesurer la déformation pulmonaire régionale

Comparativement à l'impédance électrique par tomographie, l'échographie pulmonaire possède certains avantages. Premièrement, l'équipement nécessaire pour sa réalisation est déjà disponible dans la quasi-totalité des blocs opératoires et des unités de soins intensifs. Qui plus est, en plus du parc d'échographes existant, de nouveaux appareils ultra-portatifs peuvent être achetés pour moins de 10 000 \$. Bien que des améliorations logicielles seront nécessaires pour inclure l'analyse élastographique aux échographes existants et à ces nouveaux appareils, ceci est techniquement possible rendant le bassin d'utilisateurs potentiels de l'élastographie ultrasonore très vaste. De plus, son utilisation est non seulement possible au chevet des patients, mais elle est aussi transportable à celui-ci. En plus des appareils portatifs de la taille d'ordinateurs portables déjà disponibles, une nouvelle génération de sondes échographiques ultra-portatives utilisables avec un téléphone intelligent (p. ex. Clarius™ scanners, Butterfly iQ™, Philips Lumify™) est maintenant commercialisée. Ceci pourrait permettre d'étudier à l'étage le phénomène du dommage pulmonaire auto-infligé chez des patients en insuffisance respiratoire aiguë lors de leur évaluation initiale (voir plus bas). Finalement, la cause de tout changement significatif de la déformation pulmonaire régionale détectée par élastographie ultrasonore pourra être immédiatement investiguée à l'aide du même appareil. Pour plusieurs pathologies, l'échographie pulmonaire est plus sensible et spécifique que le cliché pulmonaire simple réalisé au chevet¹⁰³. Ceci permettra d'expliquer rapidement les changements de déformation sans avoir recours à un autre examen.

Par contre, l'élastographie ultrasonore possède aussi quelques désavantages. Premièrement, un accès au thorax du patient est nécessaire pour y déposer la sonde d'échographie et imager le parenchyme pulmonaire. Ceci permet néanmoins une plus grande flexibilité qu'avec l'impédance électrique par tomographie. Notre groupe a déjà réalisé des mesures de déformation pulmonaire régionale en cours de chirurgie thoracique. De plus, l'air bloquant le passage du faisceau ultrasonore, la présence d'un pneumothorax ou d'emphysème sous-cutané rend impossible la mesure échographique de la déformation. Aussi, l'analyse de la déformation pulmonaire régionale n'est actuellement possible que sur une station dédiée avec un logiciel de recherche.

Une fois la technique d'analyse raffinée, des travaux seront nécessaires afin d'intégrer ces algorithmes aux échographes afin de permettre une mesure instantanée. Finalement, l'élastographie ultrasonore ne permet pas une mesure continue de la déformation pulmonaire régionale. La fréquence de sa mesure sera limitée par la disponibilité et le bon vouloir des cliniciens. Cependant, ceci pourrait être amené à changer au cours des prochaines années. Certaines équipes de recherche travaillent à développer l'échographie comme technique de monitoring continu. Par exemple, une sonde flexible de moins d'un cm² conçue pour être portée de façon continue permet de mesurer les changements de diamètre de l'artère carotide¹⁰⁴. On peut imaginer qu'à terme les patients puissent être équipés de plusieurs capteurs de ce type pour obtenir un monitoring continu de la déformation pulmonaire régionale à plusieurs emplacements.

Cependant, en plus des améliorations techniques décrites ci-haut, plusieurs études supplémentaires seront nécessaires avant de procéder à l'utilisation clinique de l'élastographie ultrasonore pour mesurer la déformation pulmonaire régionale :

Étude #1 : Afin d'éviter l'atélectasie relié à l'anesthésie générale et les cycles de recrutement-dérecrutement, nous étudierons des volontaires sains vigiles. Après la mesure de leur CRF à l'aide d'une technique de lavage de l'azote, les volontaires respireront un éventail de volumes courants. Pour mesurer le flot et les volumes inspirés, un spiromètre avec un embout buccal sera utilisé et des séquences échographiques seront enregistrées simultanément. Ces données serviront à valider nos paramètres d'élastographie par rapport à la mesure de la déformation pulmonaire globale des volontaires. Un modèle prédictif sera aussi développé afin de déterminer des valeurs normales de déformation. Ce modèle prédictif nous servira de base de comparaison lorsque nous mesurerons les déformations locales de la plèvre de patients souffrant de différentes pathologies pulmonaires.

Afin de pallier aux limitations de notre étude présente, un échantillon plus important de volontaires sera recruté. Afin de s'assurer d'une image stable durant l'enregistrement de séquences échographiques, un stabilisateur mécanique sera utilisé pour fixer la sonde en place. Finalement, le spiromètre sera connecté à un dispositif d'acquisition de données. Celui-ci

interfacera avec un logiciel qui permettra de visualiser en temps réel et d'enregistrer chaque volume courant respiré par les volontaires sains. Le couplage entre chaque volume courant respiré et les séquences échographiques correspondantes sera assuré par un signal généré par l'échographe pour chaque image individuelle. Une fois l'enregistrement échographique réalisé, le cycle respiratoire correspondant sera identifié comme le dernier cycle où les marqueurs de l'échographe auront été captés. Les différentes phases des cycles respiratoires seront alors déterminées en fonction du flot respiratoire (Figure 26). Ceci permettra de déterminer avec précision le volume courant associé à une séquence échographique.

Une fois les résultats colligés, ceux-ci seront présentés à un panel d'expert dans le cadre d'une réunion du Canadian Critical Care Trials Group. Plusieurs membres du Trials Group (L. Brochard, N. Ferguson, M. Meade, T. Yoshida, E Goligher) sont des experts en physiologie respiratoire et ont déjà mené des études multicentriques sur la ventilation mécanique chez les patients atteints du SDRA. À l'aide d'une méthode de Delphi modifiée¹⁰⁵, un des paramètres d'élastographie sera retenu comme celui qui mesure le plus fidèlement la déformation pulmonaire régionale.

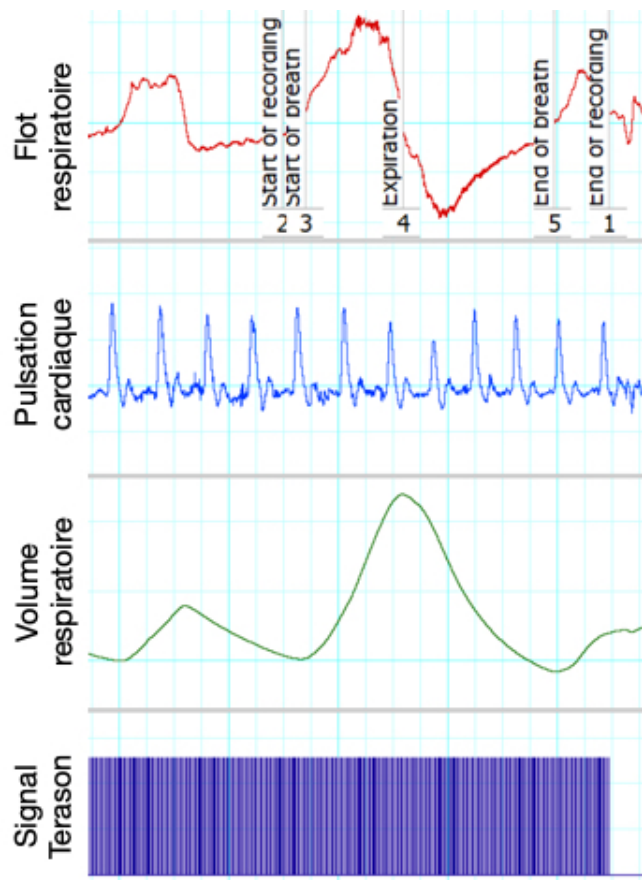


Figure 26. – Exemple de l’enregistrement simultané du flot respiratoire et du signal de synchronisation de l’échographe. L’enregistrement simultané du flot respiratoire et du signal généré par l’échographe pour chaque image individuelle permet d’identifier avec précision les images échographiques associées aux différentes phases du cycles respiratoires. En effectuant l’intégral du flot respiratoire, le volume courant inspiré pendant l’enregistrement peut être calculé.

Étude #2 : Afin d’identifier un seuil de déformation associé à la surdistension, notre équipe planifie aussi une étude chez des cadavres humains préservés avec la technique d’embaumement Thiel à l’Université du Québec à Trois-Rivières. Ceux-ci possèdent des caractéristiques pulmonaires élastiques similaires à des patients post-arrêt cardiaque (Charbonney E, communication personnelle). L’utilisation de cadavres nous permettra de ventiler ceux-ci avec certaines combinaisons de paramètres ventilatoires connues associées à de la surdistension et de réaliser une tomodensitométrie thoracique pour chaque combinaison de paramètres

ventilatoires. Cette combinaison de paramètres délétères et d'imagerie systématique nous permettra d'identifier un seuil de déformation locale de la plèvre associé à la surdistension.

En assumant le succès des études précédentes, de nouvelles études seront réalisées chez les populations de patients à risque de VILI. Parmi celles-ci, on retrouve les patients nécessitant une ventilation uni-pulmonaire dans le cadre d'une chirurgie thoracique, les patients souffrant du SDRA et les patients en insuffisance respiratoire aiguë. Pour chacune de ces problématiques, des études descriptives devront être effectuées. Suivront des études pilotes et des essais cliniques randomisés visant à identifier et à valider des pistes de solutions aux problématiques décrites ci-dessous :

1. Ventilation uni-pulmonaire

Survenant chez 4 à 15% des patients, le SDRA est la principale cause de décès dans la première année suivant une chirurgie thoracique¹¹. La surdistension durant la ventilation uni-pulmonaire est vue comme le facteur de risque principal au développement de le SDRA. Le développement d'un outil clinique détectant la surdistension pulmonaire permettrait de personnaliser les paramètres ventilatoires afin de maximiser l'aération pulmonaire et de minimiser la surdistension.

2. SDRA

Malgré des paramètres ventilatoires jugés sécuritaires, le tiers des patients atteints du syndrome de détresse respiratoire aiguë démontraient de la surdistension pulmonaire. Chez ces patients, plusieurs thérapies additionnelles sont possibles : la diminution supplémentaire du volume courant jumelé à l'épuration de CO₂ extra-pulmonaire¹⁰⁶, l'utilisation de perfusions continues de bloqueurs neuromusculaires¹⁶, la ventilation en décubitus dorsal¹⁷ et l'oxygénation extra-corporelle¹⁰⁷. Plusieurs complications, dont certaines mortelles, ont été décrites avec ces traitements adjuvants. Le développement d'un outil clinique détectant la surdistension pulmonaire permettrait de bien cibler leur utilisation.

Par ailleurs, l'utilisation de niveaux élevés de PEP reste controversée chez ces patients. Bien qu'avantageux au niveau de l'oxygénation et de l'aération pulmonaire, l'utilisation

d'une PEP élevée n'a pas été démontrée bénéfique au niveau de la mortalité²⁹⁻³¹. La survenue de surdistension pulmonaire lorsqu'utilisé à des niveaux trop élevés est la principale hypothèse mise de l'avant pour expliquer ces résultats. Le développement d'un outil clinique détectant la surdistension pulmonaire permettrait de titrer la PEP de façon plus sécuritaire.

3. Insuffisance respiratoire aiguë

Le dommage pulmonaire auto-infligé (*patient self-inflicted lung injury* ou *P-SILI*) est un concept novateur récent¹⁸. Selon celui-ci, le développement d'une pathologie pulmonaire réduisant significativement la CRF d'un patient pourrait mener à de la surdistension pulmonaire si le patient atteint respire avec des volumes courants trop importants même en l'absence d'une assistance ventilatoire. Cette hypothèse expliquerait pourquoi les manifestations histologiques du SDRA et du VILI sont identiques. Présentement, une telle hypothèse est difficilement vérifiable, car il n'existe pas de technique non-invasive, non-irradiante et utilisable au chevet en urgence permettant de détecter la surdistension pulmonaire. Néanmoins, durant la présente épidémie de SARS-CoV-2, plusieurs experts ont encouragé sur la base de ce concept les cliniciens à considérer l'intubation précoce de patients jugés moins sévère mais avec un effort respiratoire important¹⁰⁸. Le développement d'un outil mesurant la déformation linéaire de la plèvre pourrait permettre de valider ce concept et la conduite thérapeutique associée.

Conclusion

Nous avons démontré des évidences préliminaires qui démontrent qu'il est possible de calculer les composantes de translation, de déformation et de cisaillement dans plus de 90% des séquences échographiques. La déformation latérale absolue, le cisaillement latéral absolu et la déformation de Von Mises étaient plus informatifs par rapport au volume courant que la translation latérale, la translation latérale absolue et la déformation latérale. La reproductibilité intra-observateur était excellente pour tous les paramètres d'élastographie significatifs alors que les reproductibilités inter-observateur et test-retest étaient modérées à excellentes.

Ces résultats appuient notre hypothèse qu'il est possible de mesurer la déformation régionale de la plèvre en analysant des séquences échographiques pulmonaires à l'aide de l'élastographie ultrasonore. Ce pilote informera la mise sur pied d'une nouvelle étude chez des volontaires sains dont les objectifs seront de valider nos paramètres d'élastographie à l'aide d'une mesure étalon et d'élaborer un modèle de prédiction. Par la suite, nous tenterons d'identifier un seuil de surdistension associé au développement du VILI. Finalement, de nouvelles études seront réalisées chez les populations de patients à risque de VILI afin de décrire sa fréquence, ses facteurs de risque et, éventuellement, d'étudier diverses stratégies permettant d'en diminuer la survenue.

Références bibliographiques

1. Monastesse A, Girard F, Massicotte N, Chartrand-Lefebvre C, Girard M: Lung Ultrasonography for the Assessment of Perioperative Atelectasis: A Pilot Feasibility Study. *Anesth Analg* 2017; 124:494–504
2. Généreux V, Chassé M, Girard F, Massicotte N, Chartrand-Lefebvre C, Girard M: Effects of positive end-expiratory pressure/recruitment manoeuvres compared with zero end-expiratory pressure on atelectasis during open gynaecological surgery as assessed by ultrasonography: a randomised controlled trial. *Br J Anaesth* 2020; 124:101–9
3. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, Gawande AA: An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet* 2008; 372:139–44
4. Wunsch H, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Hartman ME, Milbrandt EB, Kahn JM: The epidemiology of mechanical ventilation use in the United States. *Crit Care Med* 2010; 38:1947–53
5. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubenfeld G, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A, LUNG SAFE Investigators, ESICM Trials Group: Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 2016; 315:788–800
6. Stefan MS, Shieh M-S, Pekow PS, Rothberg MB, Steingrub JS, Lagu T, Lindenauer PK: Epidemiology and outcomes of acute respiratory failure in the United States, 2001 to 2009: a national survey. *J Hosp Med* 2013; 8:76–82
7. Respirator lung syndrome. *Minn Med* 1967; 50:1693–705
8. Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G: Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:880–4

9. Dreyfuss D, Soler P, Saumon G: Mechanical ventilation-induced pulmonary edema. Interaction with previous lung alterations. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1568–75
10. Schultz MJ, Haitzma JJ, Slutsky AS, Gajic O: What tidal volumes should be used in patients without acute lung injury? *Anesthesiology* 2007; 106:1226–31
11. Lohser J, Slinger P: Lung Injury After One-Lung Ventilation: A Review of the Pathophysiologic Mechanisms Affecting the Ventilated and the Collapsed Lung. *Anesth Analg* 2015; 121:302–18
12. Dreyfuss D, Saumon G: Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:294–323
13. Plötz FB, Slutsky AS, van Vught AJ, Heijnen CJ: Ventilator-induced lung injury and multiple system organ failure: a critical review of facts and hypotheses. *Intensive Care Med* 2004; 30:1865–72
14. Futier E, Constantin J-M, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, Marret E, Beaussier M, Gutton C, Lefrant J-Y, Allaouchiche B, Verzilli D, Leone M, De Jong A, Bazin JE, Pereira B, Jaber S, IMPROVE Study Group: A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med* 2013; 369:428–37
15. 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; 342:1301–8
16. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, Jaber S, Arnal J-M, Perez D, Seghboyan J-M, Constantin J-M, Courant P, Lefrant J-Y, Guérin C, Prat G, Morange S, Roch A, ACURASYS Study Investigators: Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363:1107–16
17. Guerin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richecoeur J, Gainnier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L, Ayzac L, PROSEVA Study Group: Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:2159–68

18. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A: Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195:438–42
19. Mascheroni D, Kolobow T, Fumagalli R, Moretti MP, Chen V, Buckhold D: Acute respiratory failure following pharmacologically induced hyperventilation: an experimental animal study. *Intensive Care Med* 1988; 15:8–14
20. Slutsky AS, Ranieri VM: Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013; 369:2126–36
21. Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, Caironi P, Valenza F, Polli F, Tallarini F, Cozzi P, Cressoni M, Colombo A, Marini JJ, Gattinoni L: Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:346–55
22. Roan E, Waters CM: What do we know about mechanical strain in lung alveoli? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011; 301:L625–35
23. Faffe DS, Zin WA: Lung parenchymal mechanics in health and disease. *Physiol Rev* 2009; 89:759–75
24. Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer P, Valenza F, Vagginelli F, Chiumello D: Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention. *The European respiratory journal Supplement* 2003; 47:15s–25s
25. Bethmann von AN, Brasch F, Nüsing R, Vogt K, Volk HD, Müller KM, Wendel A, Uhlig S: Hyperventilation induces release of cytokines from perfused mouse lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:263–72
26. Protti A, Cressoni M, Santini A, Langer T, Mietto C, Febres D, Chierichetti M, Coppola S, Conte G, Gatti S, Leopardi O, Masson S, Lombardi L, Lazzerini M, Rampoldi E, Cadringer P, Gattinoni L: Lung stress and strain during mechanical ventilation: any safe threshold? *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:1354–62
27. Gattinoni L, Pesenti A: The concept of "baby lung". *Intensive Care Med* 2005; 31:776–84
28. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O, Gandini G, Herrmann P, Mascia L, Quintel M, Slutsky AS, Gattinoni L, Ranieri VM: Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:160–6

29. 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, Lung Open Ventilation Study Investigators: 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; 299:637–45
30. Mercat A, Richard J-CM, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl J-L, Lefrant J-Y, Prat G, Richecoeur J, Nieszkowska A, Gervais C, Baudot J, Bouadma L, Brochard L, Expiratory Pressure Express Study Group: Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:646–55
31. Brower RG, Lanken PN, Macintyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT, National Heart Lung and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network: Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:327–36
32. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, Russo S, Patroniti N, Cornejo R, Bugedo G: Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354:1775–86
33. Amato MBP, Santiago RRDS: The Recruitability Paradox. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:1192–5
34. Kumar A, Pontoppidan H, Falke KJ, Wilson RS, Laver MB: Pulmonary barotrauma during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1973; 1:181–6
35. Protti A, Maraffi T, Milesi M, Votta E, Santini A, Pugin P, Andreis DT, Nicosia F, Zannin E, Gatti S, Vaira V, Ferrero S, Gattinoni L: Role of Strain Rate in the Pathogenesis of Ventilator-Induced Lung Edema. *Crit Care Med* 2016; 44:e838–45
36. Hotchkiss JR, Blanch L, Murias G, Adams AB, Olson DA, Wangensteen OD, Leo PH, Marini JJ: Effects of decreased respiratory frequency on ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:463–8

37. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M: Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:730–6
38. Cressoni M, Cadringer P, Chiurazzi C, Amini M, Gallazzi E, Marino A, Brioni M, Carlesso E, Chiumello D, Quintel M, Bugedo G, Gattinoni L: Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:149–58
39. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS: Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997; 99:944–52
40. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringer P, Herrmann P, Moerer O, Protti A, Gotti M, Chiurazzi C, Carlesso E, Chiumello D, Quintel M: Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med* 2016; 42:1567–75
41. Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi C, Massari D, Algieri I, Amini M, Cammaroto A, Brioni M, Montaruli C, Nikolla K, Guanziroli M, Dondossola D, Gatti S, Valerio V, Vergani GL, Pugni P, Cadringer P, Gagliano N, Gattinoni L: Mechanical Power and Development of Ventilator-induced Lung Injury. *Anesthesiology* 2016; 124:1100–8
42. Rocco PRM, Silva PL, Samary CS, Hayat Syed MK, Marini JJ: Elastic power but not driving power is the key promoter of ventilator-induced lung injury in experimental acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2020; 24:284–8
43. Guerin C, Papazian L, Reignier J, Ayzac L, Loundou A, Forel J-M, investigators of the Acurasys and Proseva trials: Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. *Crit Care* 2016; 20:384
44. Parhar KKS, Zjadewicz K, Soo A, Sutton A, Zjadewicz M, Doig L, Lam C, Ferland A, Niven DJ, Fiest KM, Stelfox HT, Doig CJ: Epidemiology, Mechanical Power, and 3-Year Outcomes in Acute Respiratory Distress Syndrome Patients Using Standardized Screening. An Observational Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc* 2019; 16:1263–72

45. Coppola S, Caccioppola A, Froio S, Formenti P, De Giorgis V, Galanti V, Consonni D, Chiumello D: Effect of mechanical power on intensive care mortality in ARDS patients. *Crit Care* 2020; 24:246
46. Chiumello D, Marino A, Brioni M, Cigada I, Menga F, Colombo A, Crimella F, Algieri I, Cressoni M, Carlesso E, Gattinoni L: Lung Recruitment Assessed by Respiratory Mechanics and Computed Tomography in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. What Is the Relationship? *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:1254–63
47. Blankman P, Hasan D, Bikker IG, Gommers D: Lung stress and strain calculations in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2016; 60:69–78
48. Cressoni M, Chiurazzi C, Gotti M, Amini M, Brioni M, Algieri I, Cammaroto A, Rovati C, Massari D, di Castiglione CB, Nikolla K, Montaruli C, Lazzerini M, Dondossola D, Colombo A, Gatti S, Valerio V, Gagliano N, Carlesso E, Gattinoni L: Lung Inhomogeneities and Time Course of Ventilator-induced Mechanical Injuries. *Anesthesiology* 2015; 123:618–27
49. Mead J, Takishima T, Leith D: Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *Journal of applied physiology* 1970; 28:596–608
50. Scaramuzzo G, Ball L, Pino F, Ricci L, Larsson A, Guerin C, Pelosi P, Perchiazzi G: Influence of Positive End-Expiratory Pressure Titration on the Effects of Pronation in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Comprehensive Experimental Study. *Front Physiol* 2020; 11:179
51. Wellman TJ, Winkler T, Costa ELV, Musch G, Harris RS, Zheng H, Venegas JG, Vidal Melo MF: Effect of local tidal lung strain on inflammation in normal and lipopolysaccharide-exposed sheep*. *Crit Care Med* 2014; 42:e491–500
52. Yen S, Preissner M, Bennett E, Dubsky S, Carnibella R, O'Toole R, Roddam L, Jones H, Dargaville PA, Fouras A, Zosky GR: The Link between Regional Tidal Stretch and Lung Injury during Mechanical Ventilation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2019; 60:569–77
53. Retamal J, Hurtado D, Villarroel N, Bruhn A, Bugeo G, Amato MBP, Costa ELV, Hedenstierna G, Larsson A, Borges JB: Does Regional Lung Strain Correlate With

- Regional Inflammation in Acute Respiratory Distress Syndrome During Nonprotective Ventilation? An Experimental Porcine Study. *Crit Care Med* 2018; 46:e591–9
54. Paula LF, Wellman TJ, Winkler T, Spieth PM, Güldner A, Venegas JG, Gama de Abreu M, Carvalho AR, Vidal Melo MF: Regional tidal lung strain in mechanically ventilated normal lungs. *J Appl Physiol* 2016; 121:1335–47
55. Perchiazzi G, Rylander C, Derosa S, Pellegrini M, Pitagora L, Polieri D, Vena A, Tannoia A, Fiore T, Hedenstierna G: Regional distribution of lung compliance by image analysis of computed tomograms. *Respir Physiol Neurobiol* 2014; 201:60–70
56. Vieira SR, Puybasset L, Richecoeur J, Lu Q, Cluzel P, Gusman PB, Coriat P, Rouby JJ: A lung computed tomographic assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung overdistension. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1571–7
57. Marsh S, Aldington S, Williams MV, Nowitz M, Kingzett-Taylor A, Weatherall M, Shirtcliffe P, Pritchard A, Beasley R: Physiological associations of computerized tomography lung density: a factor analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006; 1:181–7
58. Schwebel C, Clec'h C, Magne S, Minet C, Garrouste-Orgeas M, Bonadona A, Dumenil A-S, Jamali S, Kallel H, Goldgran-Toledano D, Marcotte G, Azoulay E, Darmon M, Ruckly S, Souweine B, Timsit J-F, on behalf of the OUTCOMEREA Study Group: Safety of Intrahospital Transport in Ventilated Critically Ill Patients: A Multicenter Cohort Study*. *Crit Care Med* 2013; 41:1919–28
59. Brenner DJ, Hall EJ: Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007; 357:2277–84
60. Shono A, Kotani T: Clinical implication of monitoring regional ventilation using electrical impedance tomography. *J Intensive Care* 2019; 7:4–10
61. Tustison NJ, Awate SP, Cai J, Altes TA, Miller GW, de Lange EE, Mugler JP, Gee JC: Pulmonary kinematics from tagged hyperpolarized helium-3 MRI. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31:1236–41
62. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, Melniker L, Gargani L, Noble VE, Via G, Dean A, Tsung JW, Soldati G, Copetti R,

- Bouhemad B, Reissig A, Agricola E, Rouby J-J, Arbelot C, Liteplo A, Sargsyan A, Silva F, Hoppmann R, Breikreutz R, Seibel A, Neri L, Storti E, Petrovic T, International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for the International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS): International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012; 38:577–91
63. Pivetta E, Goffi A, Lupia E, Tizzani M, Porrino G, Ferreri E, Volpicelli G, Balzaretto P, Banderali A, Iacobucci A, Locatelli S, Casoli G, Stone MB, Maule MM, Baldi I, Merletti F, Cibinel GA, SIMEU Group for Lung Ultrasound in the Emergency Department in Piedmont: Lung Ultrasound-Implemented Diagnosis of Acute Decompensated Heart Failure in the ED: A SIMEU Multicenter Study. *Chest* 2015; 148:202–10
64. Llamas-Álvarez AM, Tenza-Lozano EM, Latour-Pérez J: Accuracy of lung ultrasound in the diagnosis of pneumonia in adults: systematic review and meta-analysis. *Chest* 2016 doi:10.1016/j.chest.2016.10.039
65. Acosta CM, Maidana GA, Jacovitti D, Belaunzarán A, Cereceda S, Rae E, Molina A, Gonorazky S, Böhm SH, Tusman G: Accuracy of Transthoracic Lung Ultrasound for Diagnosing Anesthesia-induced Atelectasis in Children. *Anesthesiology* 2014; 120:1370–9
66. Alrajab S, Youssef AM, Akkus NI, Caldito G: Pleural ultrasonography versus chest radiography for the diagnosis of pneumothorax: review of the literature and meta-analysis. *Crit Care* 2013; 17:R208
67. Grondin-Beaudoin B, Chartrand-Lefebvre C, Girard M: Comparison of four scores for ultrasound assessment of pulmonary aeration. *American Thoracic Society International Conference Abstracts* 2016:A5156
68. Migner-Laurin G, Aslanian P, Kolan C, Denault AY, Chartrand-Lefebvre C, Girard M: Utilité de l'échographie pulmonaire et du doppler pulsé dans la consolidation pulmonaire chez les patients ventilés mécaniquement. *Anesthésie & Réanimation* 2015; 1:A54–5

69. Ophir J, Alam SK, Garra B, Kallel F, Konofagou E, Krouskop T, Varghese T: Elastography: ultrasonic estimation and imaging of the elastic properties of tissues. *Proc Inst Mech Eng H* 1999; 213:203–33
70. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, Nesser H-J, Khandheria B, Narula J, Sengupta PP: Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications 2010; 23:351–69; quiz453–5
71. Maurice RL, Bertrand M: Lagrangian speckle model and tissue-motion estimation--theory. *IEEE Trans Med Imaging* 1999; 18:593–603
72. Rubin JM, Feng M, Hadley SW, Fowlkes JB, Hamilton JD: Potential use of ultrasound speckle tracking for motion management during radiotherapy: preliminary report. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 2012; 31:469–81
73. Rubin JM, Horowitz JC, Sisson TH, Kim K, Ortiz LA, Hamilton JD: Ultrasound Strain Measurements for Evaluating Local Pulmonary Ventilation. *IEEE Int Ultrason Symp* 2015; 2015
74. Duclos G, Bobbia X, Markarian T, Muller L, Cheyssac C, Castillon S, Resseguier N, Boussuges A, Volpicelli G, Leone M, Zieleskiewicz L: Speckle tracking quantification of lung sliding for the diagnosis of pneumothorax: a multicentric observational study. *Intensive Care Med* 2019; 45:1212–8
75. Duenwald-Kuehl SE, Bates M, Cortes S, Eldridge M, Vanderby R Jr: Ultrasound Assessment of Ex Vivo Lung Tissue Properties using a Fluid-Filled Negative Pressure Bath. *J Biomech Eng* 2014 doi:10.1115/1.4027611
76. Maurice RL, Daronat M, Ohayon J, Stoyanova E, Foster FS, Cloutier G: Non-invasive high-frequency vascular ultrasound elastography. *Phys Med Biol* 2005; 50:1611–28
77. Mercure E, Cloutier G, Schmitt C, Maurice RL: Performance evaluation of different implementations of the Lagrangian speckle model estimator for non-invasive vascular ultrasound elastography. *Med Phys* 2008; 35:3116–26

78. Maurice RL, Ohayon J, Fretigny Y, Bertrand M, Soulez G, Cloutier G: Noninvasive Vascular Elastography: Theoretical Framework. *IEEE Trans Med Imaging* 2004; 23:164–80
79. Cloutier G, Cardinal M-HR, Ju Y, Giroux M-F, Lanthier S, Soulez G: Carotid Plaque Vulnerability Assessment Using Ultrasound Elastography and Echogenicity Analysis. *AJR American journal of roentgenology* 2018; 211:847–55
80. Cardinal M-HR, Durand M, Chartrand-Lefebvre C, Fortin C, Baril J-G, Trottier B, Routy J-P, Soulez G, Tremblay C, Cloutier G: Increased carotid artery wall stiffness and plaque prevalence in HIV infected patients measured with ultrasound elastography 2020:1–10 doi:10.1007/s00330-020-06660-9
81. Grasland-Mongrain P, Zorgani A, Nakagawa S, Bernard S, Paim LG, Fitzharris G, Catheline S, Cloutier G: Ultrafast imaging of cell elasticity with optical microelastography. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115:861–6
82. Gesnik M, Bhatt M, Cardinal M-HR, Destrempe F, Allard L, Nguyen BN, Alquier T, Giroux J-F, Tang A, Cloutier G: In vivo Ultrafast Quantitative Ultrasound and Shear Wave Elastography Imaging on Farm-Raised Duck Livers during Force Feeding. *Ultrasound in medicine & biology* 2020; 46:1715–26
83. Myers J, Bader D, Madhavan R, Froelicher V: Validation of a specific activity questionnaire to estimate exercise tolerance in patients referred for exercise testing. *Am Heart J* 2001; 142:1041–6
84. Destrempe F, Meunier J, Giroux M-F, Soulez G, Cloutier G: Segmentation of plaques in sequences of ultrasonic B-mode images of carotid arteries based on motion estimation and a Bayesian model. *IEEE Trans Biomed Eng* 2011; 58:2202–11
85. Roy Cardinal M-H, Heusinkveld MHG, Qin Z, Lopata RGP, Naim C, Soulez G, Cloutier G: Carotid Artery Plaque Vulnerability Assessment Using Noninvasive Ultrasound Elastography: Validation With MRI. *AJR American journal of roentgenology* 2017; 209:142–51

86. Nakagawa S, Schielzeth H: A general and simple method for obtaining R² from generalized linear mixed-effects models. *Methods Ecol Evol* Edited by O'Hara RB. 2013; 4:133–42
87. Koo TK, Li MY: A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med* 2016; 15:155–63
88. Canty AJ: Resampling Methods in R: The boot Package. *R News* 2002; 2:2–7
89. Modesto i Alapont V, Aguar Carrascosa M, Medina Villanueva A: Stress, strain and mechanical power: Is material science the answer to prevent ventilator induced lung injury? *Medicina Intensiva (English Edition)* 2019; 43:165–75
90. Gattinoni L, Marini JJ, Pesenti A, Quintel M, Mancebo J, Brochard L: The “baby lung” became an adult. *Intensive Care Med* 2016 doi:10.1007/s00134-015-4200-8
91. Marini JJ, Rocco PRM, Gattinoni L: Static and Dynamic Contributors to Ventilator-induced Lung Injury in Clinical Practice. Pressure, Energy, and Power. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201:767–74
92. PulmoVista 500 for monitoring ventilation in critical care. NICE National Institute for Health and Care Excellence, 2019, pp 1–12 at <https://www.nice.org.uk/guidance/mib203/resources/pulmovista-500-for-monitoring-ventilation-in-critical-care-pdf-2285965389402565>
93. Rubin JM, Horowitz JC, Sisson TH, Kim K, Ortiz LA, Hamilton JD: Ultrasound Strain Measurements for Evaluating Local Pulmonary Ventilation. *Ultrasound in medicine & biology* 2016; 42:2525–31
94. LAI-FOOK SJ: Pleural mechanics and fluid exchange. *Physiol Rev* 2004; 84:385–410
95. Soldati G, Demi M, Smargiassi A, Inchingolo R, Demi L: The role of ultrasound lung artifacts in the diagnosis of respiratory diseases. *Expert Rev Respir Med* 2019; 13:163–72
96. Schiller HJ, Steinberg J, Halter J, McCann U, DaSilva M, Gatto LA, Carney D, Nieman G: Alveolar inflation during generation of a quasi-static pressure/volume curve in the acutely injured lung. *Crit Care Med* 2003; 31:1126–33

97. Tokics L, Hedenstierna G, Svensson L, Brismar B, Cederlund T, Lundquist H, Strandberg A: V/Q distribution and correlation to atelectasis in anesthetized paralyzed humans. *J Appl Physiol* 1996; 81:1822–33
98. Boucneau T, Fernandez B, Larson P, Darrasse L, Maître X: 3D Magnetic Resonance Spirometry. *Sci Rep* 2020; 10:9649–12
99. Putensen C, Hentze B, Muenster S, Muders T: Electrical Impedance Tomography for Cardio-Pulmonary Monitoring. *J Clin Med* 2019; 8
100. Wrigge H, Zinserling J, Muders T, Varelmann D, Günther U, Groeben von der C, Magnusson A, Hedenstierna G, Putensen C: Electrical impedance tomography compared with thoracic computed tomography during a slow inflation maneuver in experimental models of lung injury. *Crit Care Med* 2008; 36:903–9
101. Tomicic V, Cornejo R: Lung monitoring with electrical impedance tomography: technical considerations and clinical applications. *J Thorac Dis* 2019; 11:3122–35
102. Spinelli E, Mauri T, Fogagnolo A, Scaramuzza G, Rundo A, Grieco DL, Grasselli G, Volta CA, Spadaro S: Electrical impedance tomography in perioperative medicine: careful respiratory monitoring for tailored interventions. *BMC Anesthesiol* 2019; 19:140–11
103. Mayo PH, Copetti R, Feller-Kopman D, Mathis G, Maury E, Mongodi S, Mojoli F, Volpicelli G, Zanobetti M: Thoracic ultrasonography: a narrative review. *Intensive Care Med* 2019; 45:1200–11
104. Wang C, Li X, Hu H, Zhang L, Huang Z, Lin M, Zhang Z, Yin Z, Huang B, Gong H, Bhaskaran S, Gu Y, Makihata M, Guo Y, Lei Y, Chen Y, Wang C, Li Y, Zhang T, Chen Z, Pisano AP, Zhang L, Zhou Q, Xu S: Monitoring of the central blood pressure waveform via a conformal ultrasonic device. *Nat Biomed Eng* 2018; 2:687–95
105. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, LaCalle JR, Lazaro P, van het Loo M, McDonnell J, Vader JP, Kahan JP: The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Santa Monica, CA, USA, Rand Corp, 2001, pp 1–123
106. Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, Urbino R, Martin EL, Birocco A, Faggiano C, Quintel M, Gattinoni L, Ranieri VM: Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology* 2009; 111:826–35

107. Fan E, Gattinoni L, Combes A, Schmidt M, Peek G, Brodie D, Müller T, Morelli A, Ranieri VM, Pesenti A, Brochard L, Hodgson C, Van Kiersbilck C, Roch A, Quintel M, Papazian L: Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure : A clinical review from an international group of experts. *Intensive Care Med* 2016; 42:712–24
108. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, Camporota L: COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020; 46:1099–102