

## MISE AU POINT

# Ventilation à haute fréquence chez le nouveau-né

G. Moriette\*, P.H. Jarreau

Service de Médecine néonatale de Port-Royal, Groupe Hospitalier Cochin Saint-Vincent de Paul, 123, boulevard de Port-Royal, 75679 Paris cedex 14, France

(Reçu et accepté le 7 novembre 2001)

### Résumé

Les techniques de ventilation à haute fréquence, utilisées en réanimation néonatale depuis une quinzaine d'années, ont pour intérêt d'épurer le CO<sub>2</sub> en utilisant de « petits » volumes courants, générés par de faibles variations de pression. Le principal bénéfice attendu est la réduction du baro / volu-traumatisme, permettant par là l'utilisation éventuelle de pressions moyennes élevées. Utilisées en première intention au cours de la maladie des membranes hyalines du prématuré, ces techniques sont susceptibles de réduire la fréquence des évolutions prolongées vers la dysplasie bronchopulmonaire. En dépit de nombreux résultats expérimentaux allant dans ce sens, les résultats d'essais cliniques randomisés comparant ventilation à haute fréquence et ventilation conventionnelle continuent de donner des résultats discordants. Dans le plus récent des essais favorables à la haute fréquence, l'ampleur des différences observées est assez modeste, soulignant que la dysplasie bronchopulmonaire n'est plus tant une « maladie des ventilés » qu'une maladie de la très grande immaturité, dans la survenue de laquelle la ventilation mécanique n'est qu'un facteur parmi d'autres. La ventilation à haute fréquence est néanmoins devenue une technique indispensable en réanimation néonatale, pour prendre en charge en première intention certaines pathologies, comme les hernies diaphragmatiques congénitales, ou pour prendre le relais de la ventilation conventionnelle, en cas d'échec de celle-ci. Elle a contribué à la diminution importante des indications d'oxygénation extracorporelle chez le nouveau-né. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

**dysplasie broncho-pulmonaire / maladie des membranes hyalines / nouveau-né / prématuré / ventilation à haute fréquence**

### Summary – Neonatal high-frequency ventilation.

Neonatal high-frequency ventilation, which has been used for 15 years, allows for CO<sub>2</sub> elimination while using low tidal volume, generated by small pressure variations. The main expected benefit is a decrease in baro / volutrauma, and the possibility of using high mean airway pressures. Elective use of this technique for the treatment of respiratory distress syndrome in premature infants may reduce the rate of occurrence of prolonged respiratory courses toward bronchopulmonary dysplasia. Despite several animal experiments supporting this, randomized clinical trials gave inconsistent results. In the most recent trial which showed benefits of using high-frequency ventilation, those benefits were actually modest. This highlights the fact that bronchopulmonary dysplasia is a prematurity-related multifactorial disease, rather than a simple ventilator-related disease. High-frequency ventilation, however, is among the most useful techniques in neonatal intensive care. This technique indeed allows the treatment of severe cases of respiratory failure, such as those resulting from congenital diaphragmatic hernia, or to restore gas exchanges when conventional ventilation has failed. High-frequency ventilation has contributed to the observed decrease in the number of neonates who require extracorporeal membrane oxygenation. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

**bronchopulmonary dysplasia / neonate / premature infant / respiratory distress syndrome / high-frequency ventilation**

\*Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : guy.moriette@cch.ap-hop-paris.fr (G. Moriette).

## INTRODUCTION

La possibilité d'obtenir une ventilation adéquate en utilisant de petits volumes courants et une fréquence rapide a été démontrée par Sjöstrand dès 1967. Les premiers résultats de l'utilisation d'une technique particulière de ventilation à haute fréquence (VHF), l'oscillation (OHF), chez l'animal, l'adulte et le nouveau-né atteint de maladie des membranes hyalines (MMH), sont rapportés en 1979 et 1980, par l'équipe dirigée par Charles Bryan à Toronto [1]. Les concepts qui sous-tendent la possibilité de ventiler à haute fréquence, et ces résultats initiaux obtenus avec l'OHF, apparaissent fascinants, ouvrant la perspective d'une réduction des effets délétères de la ventilation mécanique. Un des buts des VHF est en effet de limiter les risques de baro / volu-traumatisme, grâce à l'utilisation de volumes courants faibles, ne nécessitant pour être mobilisés que des variations de pression relativement modestes au niveau des voies aériennes. À court terme, on en attend la possibilité de rétablir les échanges gazeux en cas d'échec de la ventilation conventionnelle (VC), et la diminution de fréquence des emphysèmes et pneumothorax. À plus long terme, le bénéfice espéré est la diminution de fréquence des évolutions vers l'insuffisance respiratoire prolongée, ou dysplasie bronchopulmonaire (DBP), puisque le baro / volu-traumatisme est un des facteurs en cause dans leur survenue. Mais en 1989, les résultats de la première grande étude multicentrique comparant l'OHF à la VC pour traiter la MMH du prématuré sont défavorables [2]. Cependant, ils font l'objet de nombreuses critiques méthodologiques et leur validité est contestée par certaines équipes, qui persistent à croire aux bénéfices possibles de l'OHF, et soulignent deux conditions nécessaires, selon elles, à l'obtention de ceux-ci au cours des MMH : nécessité de débuter l'assistance respiratoire par OHF aussi tôt que possible après la naissance, importance capitale du « recrutement » du volume pulmonaire préalable à la ventilation en OHF (stratégie dite de « haut volume »). En France, on doit à Bernard Salle, de Lyon, la mise au point d'un oscillateur très proche de celui de Bryan. Son équipe rapporte, à partir de 1986, de bons résultats de son utilisation, amenant d'autres équipes, dont la nôtre à partir de 1991, à utiliser l'OHF. Toutefois, pendant que se poursuivaient les essais d'utilisation de la VHF, les résultats de la prise en charge des MMH s'amélioraient grandement du fait de l'apparition des surfactants exogènes, et de l'utilisation de plus en plus large des corticoïdes anténatals, amenant à traiter des enfants de plus en plus prématurés. Ces progrès rendent complexe l'analyse des bénéfices de l'utilisation de la

VHF, et obsolètes les résultats des essais effectués sans ces nouvelles thérapeutiques, chez des enfants plus matures.

## DÉFINITIONS ET PRINCIPES PHYSIOLOGIQUES

### Définitions

On peut définir la VHF comme une ventilation associant un volume courant ( $V_T$ ) proche de l'espace mort ( $V_D$ ), une fréquence respiratoire supérieure à 5 Hz ou à cinq fois la fréquence naturelle du patient [1]. On en distingue plusieurs types.

#### *La ventilation par injection à haute fréquence (VIHF ; ou « jet ventilation »)*

Il s'agit de l'insufflation d'un mélange gazeux à très haute pression, soit au niveau de la pièce en T, soit directement dans les voies aériennes supérieures par l'intermédiaire d'un cathéter (« injecteur ») inclus dans la paroi de la sonde d'intubation. Ce gaz à haute pression entraîne un volume de gaz supérieur à celui qui est injecté. L'expiration est passive. Les fréquences habituellement utilisées vont de 4 à 11 Hz. En France, la VIHF n'est pas utilisée en réanimation néonatale.

#### *La ventilation par interruption de débit à haute fréquence (IDHF)*

Ce mode de VHF est dérivé de la ventilation conventionnelle. Il s'agit de l'interruption à très haute fréquence du débit de gaz du circuit patient d'un respirateur conventionnel. L'expiration est principalement passive, mais la phase expiratoire peut être assistée par un effet Venturi, ce qui rapproche cette VHF d'une OHF. Les appareils d>IDHF permettent habituellement aussi l'usage de la VC. Sont disponibles en France les appareils Babylog 8000 HFV (Dragér) et Infant Star 950 (Nellcor Puritan Bennett).

#### *La ventilation par oscillation à haute fréquence (OHF)*

Dans ce mode ventilatoire, le volume courant est produit par le mouvement de va-et-vient d'une membrane ou d'un piston. L'expiration est de ce fait active. L'OHF est habituellement utilisée à des fréquences de 10 à 15 Hz. Elle est la plus utilisée en néonatalogie. L'oscillateur OHF 1 (Dufour), qui a été employé largement pendant neuf ans en France et dans d'autres pays d'Europe, a été récemment retiré du marché, à la suite de deux accidents ayant mis en évidence les insuffisances de son système d'alarmes. Les trois appareils disponibles sont désormais le SensorMedics 3100 A, le plus puissant, bruyant, et ne fonctionnant qu'en OHF, le SLE 2000 HFO (Eurocare) et le Stephanie (Stephan), fonctionnant aussi en VC.

## Aspects physiologiques

Les échanges pulmonaires classiques sont régis par l'équation :  $VA = f \times (V_T - V_D)$ , où VA est la ventilation alvéolaire. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer comment une ventilation où  $V_T - V_D$  est quasi nul ou négatif peut être efficace : ventilation alvéolaire directe des unités pulmonaires les plus proches de l'orifice des voies aériennes, convection par mouvement pendulaire (circulation de gaz entre des unités ayant des constantes de temps différentes) et/ou résultant de l'asymétrie des profils d'écoulement entre l'inspiration et l'expiration, diffusion moléculaire à proximité de la membrane alvéolo-capillaire [3]. Ils ne seront pas envisagés ici.

Les appareils de VHF sont destinés à améliorer la ventilation et l'oxygénation. Il est plus aisément avec la VHF qu'avec la VC de distinguer les procédures permettant d'améliorer spécifiquement l'une ou l'autre.

### **Équation de la ventilation alvéolaire en VHF**

En pratique cette équation, qui régit l'épuration du  $\text{CO}_2$ , peut être ramenée à :  $VA = f \times V_T^2$ .

**Volume courant.** Le fait qu'en VHF l'élimination du  $\text{CO}_2$  soit proportionnelle au produit de la fréquence par le carré du  $V_T$  donne au réglage de celui-ci une très grande importance. Le  $V_T$  résulte du réglage de la pression d'insufflation. En OHF, il s'agit d'une variation positive puis négative par rapport à la pression moyenne. L'appareil mesure l'amplitude de cette variation ou pression « pic à pic ». Le  $V_T$  en dépend directement, mais il dépend aussi de la fréquence : pour un même réglage d'amplitude, le  $V_T$  diminue lorsque la fréquence augmente [4-7]. Il varie enfin en fonction du diamètre de la sonde d'intubation, et de la mécanique respiratoire de l'enfant. Par contre il n'est généralement pas (ou peu) dépendant de la pression moyenne (PM) [4-6]. Un point fondamental doit enfin être souligné, concernant la réduction espérée du baro / volu-traumatisme grâce aux VHF. On a vu que ce bénéfice est attendu en conséquence de l'utilisation de variations de pression relativement faibles à l'orifice du tube trachéal. Mais un autre phénomène très important vient s'y ajouter : c'est l'atténuation progressive de la variation de pression, et donc de volume, de l'orifice du tube trachéal aux voies aériennes terminales. En effet, contrairement à la VC, où les temps d'insufflation et d'expiration choisis permettent habituellement l'équilibre des pressions entre orifice trachéal et alvéoles, en VHF, les temps inspiratoire et expiratoire extrêmement courts ne permettent pas de s'approcher de cet équilibre, et une atténuation progressive très importante de la variation de pression se produit dans le tube trachéal puis dans les voies aériennes [8], pour devenir très faible. En conséquence, les variations de volume au

cours des temps d'inflation et de déflation sont également très faibles au niveau le plus distal, permettant effectivement d'espérer une réduction du baro / volu-traumatisme. Autrement dit, l'OHF est susceptible d'autoriser le recours à des PM élevées, tout en permettant une épuration très efficace de  $\text{CO}_2$ , sans imposer d'alternance inflation-déflation notable au niveau pulmonaire distal. Le rôle de ce phénomène a été mis en évidence dans la formation des membranes hyalines [1], qu'il serait donc peut-être possible de prévenir grâce à la VHF.

**Fréquence.** La fréquence optimale semble, selon la plupart des auteurs, se situer entre 10 et 15 Hz [1], la fréquence de 15 Hz étant la plus utilisée, souvent sans modification, du fait de la prédominance du  $V_T$  pour l'épuration du  $\text{CO}_2$ . En théorie, toutefois, la ventilation serait la plus efficace à la fréquence de résonance (fréquence correspondant à l'annulation de l'inertance et de l'élastance), qui serait habituellement un peu plus rapide que 15 Hz, comprise entre 13 et 25 Hz (médiane à 20), chez le prématuré atteint de MMH [9]. Ce bénéfice potentiel pourrait dans la pratique être annulé par la diminution des performances de l'oscillateur lorsque la fréquence augmente. L'utilité pratique de tentatives de modification de la fréquence n'est donc pas manifeste, sauf dans le sens d'une diminution destinée à augmenter le  $V_T$  effectif, en cas de pathologie très sévère et à l'approche des limites de puissance de l'oscillateur.

### **L'oxygénation**

L'oxygénation dépend essentiellement de la PM, donc du volume pulmonaire, puisqu'il existe une corrélation étroite entre les deux. En clinique, toutefois, il est impossible de prédire ce volume en fonction de la PM [10], dont le réglage reste donc empirique, parfois difficile, et demande une surveillance étroite. Ainsi, une PM trop élevée fait courir le risque d'une surdistension pulmonaire.

Le choix de la PM optimale à la phase initiale de la MMH a fait l'objet de très nombreux travaux. Froese et Bryan [1] sont à l'origine du concept de « recrutement » de volume pulmonaire et de son application au traitement précoce des MMH. Pour eux, le poumon doit être initialement « ouvert » (*open lung*) par application d'une forte pression (manœuvre de recrutement) dans l'espoir de le ventiler ensuite à plus faible PM sur la partie expiratoire de la courbe pression-volume. Dans cette partie expiratoire de la courbe, pour une même pression, le volume pulmonaire est en effet plus élevé que sur la partie inspiratoire. Sur le modèle de MMH du lapin adulte, Froese et al. ont démontré que cela demeure vrai après administration de surfactant exogène [11]. De nombreux résultats expérimentaux sont venus conforter cette approche. Mais leur extrapolation

stricte aux nouveau-nés très prématurés n'est peut-être ni valide ni sans risque, beaucoup de ces résultats ayant été obtenus avec des modèles expérimentaux de MMH inadéquats du fait de la maturité des animaux utilisés (lapins, porcelets) [12].

### **Conséquences physiologiques et physiopathologiques de la VHF**

Les techniques de VHF (VIHF et IDHF) qui ne comportent pas de phase expiratoire active sont susceptibles de faire courir un risque d'hyperinflation dynamique par rétention (*trapping*) des gaz, et en conséquence d'emphysème interstitiel et de pneumothorax. Ce risque de rétention gazeuse semble très faible en OHF, et aussi en IDHF [13, 14], comparées à la VIHF [15]. Selon notre expérience, le risque d'emphysème interstitiel et de pneumothorax en OHF est bien davantage lié à une mauvaise gestion de la PM qu'à des phénomènes d'hyperinflation dynamique spécifiques de la haute fréquence, sauf en cas d'utilisation dans des pathologies comportant une part d'obstruction.

Les autres conséquences physiologiques et physiopathologiques de la VHF ne peuvent être détaillées ici. Les effets sur le contrôle de la ventilation, la mécanique respiratoire, le transport muco-ciliaire, les effets cardiovasculaires et les modifications de la pression intracrânienne, ont été analysés dans plusieurs revues générales [15-17].

## **EXPÉRIMENTATIONS ANIMALES**

### **Modèles de MMH**

Au cours des 20 dernières années, de très nombreuses expérimentations ont été menées sur des modèles variés de MMH dans le but de comparer l'efficacité et les effets indésirables des VHF et de la VC. Deux points essentiels doivent être soulignés d'emblée :

- Dans une première période, le surfactant exogène n'était utilisé ni dans ces expérimentations ni en clinique. Son utilisation a tellement modifié les résultats thérapeutiques, et notamment réduit la fréquence des pneumothorax, que les comparaisons faites auparavant entre VHF et VC, généralement favorables aux VHF, perdent de leur pertinence et ne seront pas détaillées ;
- Les modèles de MMH faisant appel à des animaux matures sont inadéquats [12] et les conclusions d'expérimentations qui y font appel doivent être interprétées avec beaucoup de prudence.

Dans la plupart des études, la VHF ou la VC a été entreprise dès la naissance, de manière à répondre à la question du bénéfice éventuel de l'utilisation de l'OHF

en première intention, avant la survenue de lésions pulmonaires iatrogéniques.

La stratégie de recrutement de volume pulmonaire a été mise au point chez l'animal, et de nombreuses publications en ont mis en évidence les bénéfices avant l'utilisation des surfactants exogènes (références dans [18]). Après l'apparition de ceux-ci, et la généralisation de leur utilisation dans la MMH, la question se posait de la persistance de la supériorité de l'OHF employée avec une stratégie de recrutement, comparée à la VC. Froese, chez le lapin adulte [11], puis Jackson chez le macaque prématuré né à 80 % de la durée normale de la gestation [19] ont démontré l'existence d'une synergie entre l'utilisation du surfactant et de l'OHF, dont l'utilisation combinée apporte les meilleurs résultats. Enfin, chez le lapin, les phénomènes inflammatoires, dont le rôle apparaît essentiel dans l'évolution vers la DBP, sont atténués en cas d'utilisation de l'OHF, comparée à la VC [20, 21]. Toutes ces données confortent donc l'hypothèse d'un bénéfice à attendre du recours préférentiel à l'OHF au cours de la MMH.

Toutefois, des critiques ont été faites à certains de ces travaux. Elles portent sur certains modèles expérimentaux de MMH, inadéquats du fait de la maturité des animaux utilisés (lapins, porcelets) [12], sur les effets délétères possibles d'une hyperventilation des animaux, ou de l'utilisation d'oxygène pur (référence dans [22]). Dans les modèles de MMH du lapin adulte ou du porcelet nouveau-né (mature), le surfactant est détruit par lavage pulmonaire. Il en résulte un déficit sévère de surfactant, une stabilité diminuée des voies aériennes, un collapsus alvéolaire diffus, une CRF diminuée de façon importante alors que la capacité inspiratoire n'est pas modifiée initialement. Selon Björklund et Werner, un effet favorable des manœuvres de recrutement est prévisible dans ces modèles, les zones d'atélectasie étant relativement faciles à aérer de nouveau et moins instables que dans d'autres modèles [12]. Ils soulignent qu'à la différence de ce modèle assez simple, on observe chez le singe et le nouveau-né très prématurés des zones pulmonaires non ventilées parce que remplies de liquide protéique, probablement impossibles à recruter, alternant avec quelques zones à peu près normalement ventilées. Des manœuvres de recrutement feraient alors courir le risque de surdistension des quelques zones ventilées. Les manœuvres de recrutement devraient donc probablement être envisagées avec beaucoup de prudence chez le très grand prématuré.

Très récemment ont été publiés les résultats à notre sens les plus intéressants pour juger de l'intérêt de l'OHF comparée à la VC. Yoder et al. [22] ont utilisé un nouveau modèle de MMH, celui du babouin très prématuré, extrait à 65 % de la durée normale de la gestation (contre 80 % pour les modèles de singe pré-

maturé utilisés auparavant par Jackson et al. [19]). Ce degré d'immaturité correspond à 26 semaines de gestation chez la femme, un âge gestационnel auquel se posent les plus difficiles problèmes cliniques. Les résultats de la comparaison OHF – VC à « faible »  $V_T$  (4 à 6 mL/kg) mettent en évidence un bénéfice de l'OHF : amélioration de la mécanique respiratoire, diminution des phénomènes inflammatoires, inflation pulmonaire plus uniforme à l'examen histologique. Cependant, ce dernier mettait également en évidence dans les deux groupes des anomalies pulmonaires caractéristiques de la DBP de l'extrême prématuré : hypoplasie alvéolaire, fibrose au niveau des septa, que l'OHF n'avait pu prévenir. Il est très intéressant d'observer que les auteurs n'ont pas utilisé pour optimiser l'expansion pulmonaire de manœuvres de recrutement agressives, mais se sont contentés d'utiliser au démarrage de l'OHF une pression moyenne de 2 cm d'eau plus élevée qu'en VC, les pressions moyennes demeurant ensuite plus élevées en OHF qu'en VC, mais de façon non significative [22]. Leur stratégie de recrutement est donc beaucoup plus prudente que celle de Jackson [19], dans l'étude duquel la pression moyenne était initialement significativement plus élevée dans le groupe OHF, avec une différence de 6 cm d'eau environ. Yoder ne commente pas sa stratégie de recrutement. S'agissait-il d'un choix à priori, ou bien une stratégie plus agressive n'est-elle pas bien tolérée par des animaux très immatures, en faveur des observations de Björklund [12] ?

L'OHF utilisée en « sauvetage » apporte également un bénéfice, démontré dans la MMH du babouin. En effet, débutée après 8 heures de VC, l'OHF améliore encore l'oxygénation, entraîne une aération sacculaire plus uniforme et provoque moins de dilatation des voies aériennes [23].

La question de la fréquence des complications cérébrales en VHF et en VC a été abordée chez l'agneau nouveau-né par Walker (référence dans [15]). Il montre que l'effet d'une augmentation de pression des voies aériennes sur les pressions intracrâniennes est similaire en OHF et en VC, mais ce modèle expérimental ne permet l'étude des hémorragies intracrâniennes caractéristiques du nouveau-né prématuré.

## Inhalation méconiale

Les effets des VHF ont été évalués sur plusieurs modèles d'inhalation méconiale, avec des résultats parfois contradictoires (références dans [18]). Trois études portent sur la VIHF. Dans l'une, la survenue d'un *trapping* des gaz en rapport avec l'obstruction des voies aériennes et un temps expiratoire insuffisant est probable [24]. Dans une autre, aucune différence n'est mise en évidence entre VIHF employée avec une stratégie de basse pres-

sion et VC [25]. En revanche, Keszler montre la supériorité de la VIHF à fréquence relativement basse (temps expiratoire allongé), comparée à la VC à fréquence basse [26]. Wiswell a comparé les résultats de l'utilisation de quatre modes ventilatoires dans l'inhalation méconiale du porcelet nouveau-né. Chez les animaux ventilés en VIHF ou en IDHF, on a constaté des anomalies histologiques pulmonaires moins sévères qu'après VC [27]. Mais dans une étude plus récente, le même auteur ne met pas en évidence de différence entre VIHF ou VC [28]. Enfin l'OHF à une fréquence de 15 Hz a été employée par Hachey. Elle entraîne un rétention gazeuse majeure avec hypercapnie, contrairement à l'OHF à 10 Hz et à la VC [29].

L'ensemble de ces études suggère que le risque de rétention gazeuse est particulièrement important dans les pathologies comportant une obstruction des voies aériennes. L'allongement de la constante de temps en est la cause. L'utilisation éventuelle des VHF doit en conséquence en tenir compte, en utilisant des réglages spécifiques à ces pathologies (ralentissement de la fréquence pour allonger le temps expiratoire, et/ou réduction du rapport I/E, lorsque l'appareil utilisé le permet).

## ÉTUDES CLINIQUES

### Dans la MMH

#### *Utilisation préventive*

Grâce à l'assistance respiratoire et aux surfactants exogènes, la mortalité d'origine respiratoire est devenue faible chez le grand prématuré. Aussi, le problème clinique majeur est-il de parvenir à réduire la fréquence des évolutions vers la DBP. Au cours des dernières années, plusieurs essais prospectifs randomisés (résumés dans les *tableaux I et II*) ont tenté de répondre à la question suivante : quelle technique d'assistance respiratoire (VHF ou VC) employée à la phase initiale des MMH permet d'obtenir les meilleurs résultats, surtout en termes de fréquence des DBP, et de survenue de complications cérébrales ? Le mode de VHF choisi dans deux de ces essais était la VIHF [30, 31] qui n'est pas utilisée en France. L>IDHF était utilisée dans l'essai de Thome [32]. Enfin, l'OHF était employée dans cinq essais [33-37] auxquels il faut ajouter deux essais présentés dans des congrès. Le résumé des résultats d'un de ces deux essais a été publié [38]. Étant données les différences existant entre la VIHF, l>IDHF et l'OHF, il est préférable à notre sens d'analyser séparément les résultats des études utilisant les différentes techniques.

#### *VIHF*

L'étude monocentrique de Wiswell [30] montre, chez de très grands prématurés l'absence de bénéfice respiratoire de l'utilisation de la VIHF. Les complications

**Tableau I.** Comparaison des résultats obtenus avec les techniques de ventilation à haute fréquence par jet (VIHF) et de ventilation conventionnelle (VC) dans la MMH à un stade précoce.

<i>Étude</i>			<i>Patients et Méthodes</i>							<i>Traitements</i>		<i>Résultats</i>
Auteur	Année	Réf	nombre	AG moy	Nés sur place	Cortic anté	Heure inclus	Pathol	SE	Mode VHF (marque)	Recrutement	Devenir respiratoire
Wiswell	1996	30	73	(sem) 26,8	(%) 95	(%) 20	H 7	MMH sév	(%) 95	VIHF (Bunnell)	non	Identique
Keszler	1997	31	130	27,3	76	?	H 8	MMH sév	100	VIHF (Bunnell)	oui	VHF > VC*

MMH : maladie des membranes hyalines ; sév : sévère ; mod : modérée : AG moy (sem) : âge gestationnel moyen (en semaines) ; Cortic anté : corticothérapie anténatale ; Heure inclus : heure d'inclusion ; Pathol : pathologie ; SE : surfactant exogène ; VIHF : ventilation par injection à haute fréquence ; IDHF : ventilation par interruption de débit à haute fréquence ; OHF : ventilation par oscillation à haute fréquence ; VC : ventilation conventionnelle ; DR : Détresse respiratoire.

neurologiques, à type de leucomalacies périventriculaires (LPV) kystiques, plus fréquentes chez les enfants traités par VHF (31 % contre 6 % des survivants), ont amené à interrompre prématûrement l'essai. Il est possible que l'hypocapnie, plus fréquente en VHF, ait joué un rôle dans cette augmentation de fréquence des LPV en VIHF [39].

Dans l'étude multicentrique de Keszler [31] l'inclusion de très grands prématurés dans l'étude était envisagée en cas de persistance d'un besoin d'oxygène ( $\text{FiO}_2 > 0,3$ ) après instillation de surfactant. Les résultats diffèrent complètement de ceux de l'étude précédente, bien que le même respirateur ait été utilisé. Dans le groupe VHF, on observe en effet deux fois moins de

**Tableau II.** Comparaison des résultats obtenus avec l'oscillation (OHF) ; ou l'interruption de débit à haute fréquence (IDHF) et la ventilation conventionnelle (VC) dans la MMH à un stade précoce.

<i>Étude</i>			<i>Patients et Méthodes</i>							<i>Traitements</i>		<i>Résultats</i>
Auteur	Année	Réf	nombre	AG moy	Nés sur place	Cortic anté	Heure inclus	Pathol	SE	Mode VHF (marque)	Recrutement	Devenir respiratoire
HIFI	1989	[2]	673	(sem) 28	(%) 75	(%) -	H 6	DR	(%) -	OHF (Senko)	non	OHF < VC
Clark	1992	[34]	83	28	75	14	H 7	MMH mod	0	OHF (SensorMedics)	oui	OHF > VC*
Ogawa	1993	[33]	92	29	67	?	H 2	MMH	78	OHF (Senko)	oui	Identique
Gerstmann	1996	[35]	125	30,5	80	OHF 30	H 2,4	MMH	100	OHF		
						VC 14		sév		(SensorMedics)		
Rettwitz-V.	1998	[36]	96	28,4	92	70	H 1	MMH sév	100	OHF (Stephan)	non	VC > OHF*
Thome	1999	[32]	284	27	100	66	< 41	?	70	IDHF (Infant Star)	oui	Identique
Plavka	1999	[41]	43	26	100	51	< H1	MMH	OHF < VC	OHF (SensorMedics)	oui	OHF > VC
Moriette	2001	[37]	273	27	70	53	H 2,3	MMH	100	OHF (OHF1 Dufour)	oui	Identique

MMH : maladie des membranes hyalines ; sév : sévère ; mod : modérée : AG moy (sem) : âge gestationnel moyen (en semaines) ; Cortic anté : corticothérapie anténatale ; Heure inclus : heure d'inclusion ; Pathol : pathologie ; SE : surfactant exogène ; VIHF : ventilation par injection à haute fréquence ; IDHF : ventilation par interruption de débit à haute fréquence ; OHF : ventilation par oscillation à haute fréquence ; VC : ventilation conventionnelle ; DR : Détresse respiratoire.

DBP avec oxygénodépendance à 36 semaines (20 % contre 40 %), et une moindre fréquence des sorties à domicile sous oxygène (5 % contre 23 %).

Au total, il est impossible de conclure sur deux études donnant des résultats aussi contradictoires.

#### IDHF

Les résultats de la première grande étude prospective multicentrique portant sur l'utilisation de l'IDHF ont été récemment publiés [32]. Cet essai est particulièrement intéressant par le grand nombre des enfants inclus, leur âge gestationnel très faible (27 semaines en moyenne), la haute qualité des soins périnatals dont ils ont bénéficié (taux élevé d'enfants nés sur place, et d'utilisation de la corticothérapie anténatale). L'IDHF était comparée à une VC dont les réglages avaient été choisis dans le but de réduire le baro / volo-traumatisme : fréquence 60 à 80 / min, TI court ( $\leq 0,3$  s), choix de diminuer la pression d'insufflation avant la fréquence, hypercapnie assez permissive dans les deux groupes (objectif de maintien de la PaCO<sub>2</sub> entre 40 et 60 mm Hg initialement, élévation jusqu'à 70 mm Hg acceptée à partir du septième jour). Il y avait une grande proportion d'enfants extrêmement immatures, puisque 90 étaient nés avant 26 semaines, et 99 à 26 et 27 semaines. Aucune différence n'a pu être mise en évidence entre les deux modalités d'assistance respiratoire, concernant le développement d'une DBP ou la survenue de complications cérébrales. Mais le développement d'emphysèmes et de pneumothorax a été significativement plus fréquent chez les enfants traités par IDHF. Cette étude a le grand mérite de rappeler que les techniques de VC s'améliorent continuellement, et que les mauvais résultats rapportés dans certaines études pourraient résulter de son utilisation inadéquate.

#### OHF

Deux essais randomisés datent d'avant l'introduction des surfactants exogènes. Le premier, portant sur 673 patients, de 28 semaines d'âge gestationnel en moyenne, n'a pas mis en évidence de différence concernant la fréquence de la DBP, mais il a démontré que l'utilisation de l'OHF, comparée à celle de la VC, était associée à une plus grande fréquence de survenue des emphysèmes interstitiels et pneumothorax et des complications cérébrales, hémorragie intracrânienne sévère et LPV [2]. Ces résultats ont été mis en doute (cf. supra). L'étude monocentrique de Clark [34] a duré plus de 4 ans, pour se terminer en 1989. Un groupe d'enfants était traité par OHF jusqu'à l'extubation ; le deuxième, par OHF pendant 72 h au moins puis par VC ; le troisième par VC. L'évolution a été plus favorable dans le groupe traité par OHF jusqu'à l'extubation que dans les deux autres groupes. Les DBP caractérisées par une

oxygénodépendance à 36 semaines d'âge conceptionnel y ont été moins fréquentes : 30 % contre 33 % et 54 %. La fréquence des complications n'était pas différente dans les trois groupes.

À partir du moment où les bénéfices très importants de l'utilisation des surfactants exogènes, en termes de réduction de la mortalité et des complications à type d'emphysème interstitiel et de pneumothorax, ont été prouvés, alors que les bénéfices de l'OHF ne l'étaient pas clairement, les essais visant à comparer des modes de ventilation (VC et VHF) devaient prévoir l'utilisation de surfactant, quel que soit le mode de ventilation utilisé. C'est ce que l'on observe à partir de 1993, simultanément avec l'utilisation croissante de deux autres stratégies aux effets bénéfiques démontrés : celle de la corticothérapie anténatale à visée maturative pulmonaire et la naissance dans un établissement dit de type 3, caractérisé par la présence d'un service de réanimation néonatale sur le même site que la maternité.

Dans l'étude d'Ogawa [33], qui se caractérise par des taux élevés d'utilisation du surfactant, et de naissances sur place, aucune différence n'a été mise en évidence entre le groupe d'enfants traités par OHF et le groupe traité par VC en termes de nombre de DBP ou de complications. L'étude multicentrique de Gerstmann [35], concerne des prématurés d'âge gestationnel moyen assez élevé, chez lesquels les taux de DBP et de complications cérébrales devraient être faibles. Tous les enfants ont bénéficié d'une corticothérapie anténatale et de surfactant exogène. Le traitement par OHF a amené plusieurs bénéfices : moindre utilisation de surfactant exogène, taux plus élevé de survie sans DBP à 30 j (76 % contre 56 %), échecs de la technique ventilatoire déterminée par le tirage au sort moins nombreux (1,6 % pour l'OHF contre 14,8 % pour la VC), nombres d'évolutions respiratoires prolongées et d'enfants sortis sous oxygène à domicile (33 % contre 49 %) plus faibles. De plus, dans le groupe OHF, les vasopresseurs ont été utilisés moins longtemps, il y a eu moins d'entérocolites nécrosantes, d'anomalies de l'audition, et le coût a été plus faible. En dépit des arguments qu'elle apporte en faveur de l'utilisation de l'OHF en première intention au cours des MMH, cette étude ne répond pas de façon satisfaisante aux questions cliniques actuelles [40]. En effet, les enfants nés à 30 semaines et plus et bénéficiant des progrès indiqués plus haut présentent désormais rarement des MMH évoluant vers la DBP. Ces évolutions demeurent par contre habituelles en cas de naissance avant 28 semaines, situation peu représentée dans l'étude de Gerstmann, puisqu'il y avait seulement une dizaine d'enfants de moins de 1000 g dans chacun des deux groupes de l'étude [35]. De plus, bien que la différence ne soit pas statistiquement significative, la tendance observée dans cette étude à une utili-

sation plus fréquente de la corticothérapie anténatale dans le groupe OHF – 30 % contre 18 % dans le groupe VC – , est malencontreuse. Enfin, les différences observées en faveur de l’OHF pourraient s’expliquer par une utilisation inadéquate de la VC, les durées de ventilation rapportées avec celle-ci étant anormalement longues. Cette question de la qualité de l’approche ventilatoire utilisée dans le groupe « contrôle » apparaît tout à fait essentielle, aussi bien en expérimentation animale qu’à propos des essais cliniques.

L’étude multicentrique allemande de Rettwitz-Volk [36] inclut 96 prématurés. Une stratégie de recrutement n’a pas été employée, les pressions moyennes initiales étant identiques dans les deux groupes. La seule différence observée concerne les enfants de moins de 1000 g, au nombre de 16 par groupe. Une durée d’oxygénéation beaucoup plus longue a été observée chez eux après OHF (27 j) qu’après VC (3 j).

Plavka a effectué un essai sur 43 très grands prématurés (âge gestationnel moyen de 26 semaines), nés sur place, après corticothérapie anténatale dans 51 % des cas [41]. Une stratégie de recrutement a été utilisée, et la mise en route de la VC ou de l’OHF a été très précoce (20 min de vie). Du surfactant n’a été utilisé que chez certains enfants, en fonction de l’évolution respiratoire. Il l’a été plus souvent dans le groupe VC. L’évolution respiratoire a été plus favorable, avec moins de DBP dans le groupe OHF, en dépit du petit nombre d’enfants inclus. Un autre sujet d’étonnement chez des enfants aussi prématurés est la très faible fréquence des complications cérébrales dans les deux groupes.

L’essai multicentrique effectué en France a donné des résultats moins favorables [37] : 273 prématurés de moins de 30 semaines y ont été inclus. Ils avaient bénéficié d’une corticothérapie anténatale dans 53 % des cas. 70 % étaient nés sur place. Tous ont reçu du surfactant exogène. L’âge gestationnel moyen était de 27 semaines, le poids de naissance de 980 grammes. 56 % des enfants étaient d’âge gestationnel inférieur à 28 semaines. Une stratégie de recrutement a été utilisée. Les enfants du groupe OHF ont eu moins souvent besoin de réinstillations de surfactant que ceux du groupe VC. Par contre, les taux de DBP à 36 semaines postmenstruelles n’étaient pas significativement différents, en dépit d’une tendance en faveur de l’OHF (Odds ratio ajusté : 0,53 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,24 à 1,14). Mais l’analyse en intention de traiter a pu atténuer la différence susceptible d’être mise en évidence en faveur de l’OHF, puisque les cas de *cross-over* étaient plus fréquents dans le groupe VC (passage de la VC vers l’OHF du fait d’une évolution défavorable). Aussi ne peut-on exclure que le nombre d’enfants inclus, quoique important, ait été insuffisant pour mettre en évidence une modeste réduction d’inci-

dence de la DBP à 36 semaines dans le groupe OHF. Toutefois, il est préoccupant de constater qu’une fréquence plus élevée d’hémorragies intraventriculaires (HIV) sévères a été observée dans le groupe OHF (24 %) que dans le groupe VC (14 %). Mais après ajustement sur des facteurs influençant le taux de survenue de ces hémorragies, notamment l’hypertension au cours de la grossesse, la différence n’est pas significative (Odds ratio ajusté : 1,50 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,68 à 3,30). Une constatation similaire, avec une différence significative, avait été faite dans le premier essai randomisé portant sur l’OHF [2], et aussi dans une étude où l’OHF était utilisée plus tardivement, en « sauvetage » [42]. Des taux d’HIV sévères plus importants, quoique de façon non significative, les effectifs étant très petits, sont aussi rapportés avec l’OHF dans l’étude de Rettwitz-Volk, (5 HIV sévères contre 2) [36], et dans une étude non randomisée récente (22 % d’HIV sévères contre 13 %), dont l’auteur est pourtant très favorable à l’OHF [43].

Les résultats de deux autres études viennent d’être présentés dans des congrès. La première, effectuée au Royaume Uni, porte sur 870 enfants d’âges gestationnels compris entre 23 et 28 semaines. Plus de 90 % avaient bénéficié de corticoïdes anténatals. La fréquence des DBP et des complications cérébrales ne sont pas différentes dans les deux groupes (Calvet et al., Ukos trial). La seconde, réalisée aux USA, porte sur 500 enfants, d’un âge gestationnel moyen de 26 semaines [38]. Elle met en évidence une différence en faveur du groupe OHF, concernant la survie sans DBP à 36 semaines (57 % contre 47 %).

#### *Au total*

Plus de 12 ans après les premiers essais d’utilisation précoce de la VHF dans la MMH du très grand prématuré, il n’est pas établi que cette technique permet de réduire la proportion d’évolutions respiratoires prolongées (DBP), sans accroître la fréquence des complications neurologiques. Concernant la DBP, il est possible qu’un effet favorable existe, dont la modestie expliquerait certaines des discordances entre les résultats publiés. Dans notre essai, en effet, une tendance favorable à l’OHF, mais sans différence significative, était mise en évidence avec un effectif d’un peu moins de 300 patients [37], alors qu’un des deux essais les plus récents, non encore publié, avait inclus 500 patients pour mettre en évidence une différence significative en faveur de l’OHF [38]. L’ampleur des différences que les auteurs de ce dernier travail ont cherché à mettre en évidence était en effet relativement faible, et en conséquence le nombre des patients à inclure élevé. Aussi, s’il existe, le bénéfice respiratoire à attendre de l’utilisation de l’OHF en première intention est sans doute modeste. Il y a à cela deux explications principales :

– Les techniques de VC se sont affinées dans le but de réduire le baro / volu-traumatisme, atténuant l'ampleur des différences susceptibles d'être montrées entre OHF et VC. On a ainsi mis l'accent sur la surveillance du  $V_T$ , et l'utilisation de « petites » valeurs de celui-ci, de l'ordre de 5 mL/kg, sur la nécessité de ne pas normaliser « à tout prix » la  $\text{PaCO}_2$ , dont l'élévation entre 45 et 55 voire 60 mm de mercure dans les premiers jours est sans doute moins dangereuse que le baro / volu-traumatisme résultant d'efforts pour la corriger.

– Surtout, la DBP n'est plus tant une « maladie des ventilés », susceptible de bénéficier des progrès des techniques de ventilation, qu'une pathologie de la grande immaturité. Les progrès majeurs des années récentes : utilisation des surfactants exogènes, amélioration des soins périnatals (corticothérapie prénatale, naissance sur place) ont permis la survie d'enfants de plus en plus immatures, développant de nouvelles formes de DBP, dans la survenue desquelles les MMH sévères et le baro / volu-traumatisme jouent un rôle moins important qu'auparavant, certaines DBP apparaissant en l'absence de pathologie pulmonaire parenchymateuse initiale.

En regard de bénéfices incertains de l'OHF en termes de diminution de la DBP, les observations faites dans certaines études d'une augmentation des complications cérébrales chez les enfants traités par OHF devrait selon nous amener à préférer la VC en première intention. En effet, certains proposent d'expliquer ce taux plus élevé de complications cérébrales en OHF par la survenue plus fréquente d'hypocapnies, ou par une baisse insuffisamment rapide de la PM, à l'origine d'une gêne au retour veineux cérébral. Ces explications sont peut-être bonnes, mais il est présomptueux de croire à la possibilité de parvenir à toujours éviter ces situations en pratique. On peut au contraire estimer qu'il s'agit là de risques en partie inhérents à l'utilisation de l'OHF elle-même, dont on connaît la très grande efficacité pour faire baisser la  $\text{PaCO}_2$ . Le strict contrôle de celle-ci est difficile, même en utilisant systématiquement des appareils de mesure continue par voie transcutanée. La gestion optimale de la PM n'est pas non plus aisée. Toutefois, il est rassurant d'observer que la tendance à une augmentation des HIV sévères, observée dans notre étude [37], n'apparaît pas confirmée dans l'étude du Royaume-Uni [39]. Elle ne l'est pas non plus dans l'étude nord-américaine, mais l'utilisation dans celle-ci d'indométacine à titre prophylactique vis-à-vis de ces hémorragies, rend l'interprétation de ce résultat difficile [38].

#### ***Utilisation curative en « sauvetage »***

L'intérêt des VHF pour le traitement d'enfants présentant, après plusieurs heures de vie, une MMH sévère, compliquée d'emphysème interstitiel ou de pneumo-

thorax, a été démontré dans deux grands essais utilisant dans un cas la VIHF [31] et dans l'autre l'OHF [42]. Le recours aux VHF « en sauvetage » est entré dans la pratique clinique et ses bénéfices sont apparus tels que la possibilité d'utiliser l'OHF a du être prévue pour des raisons éthiques dans les essais comparant OHF et VC en préventif (*cross-over*). C'était le cas dans notre essai, qui aboutissait donc à comparer en réalité l'OHF à la VC avec « sauvetage précoce » par OHF [37]. La question n'est donc pas de savoir si l'OHF a intérêt en néonatalogie, mais quelle en est la meilleure stratégie d'utilisation : en préventif ou curatif précoce, sans ou avec manœuvres de recrutement de volume pulmonaire.

#### **Autres pathologies**

Les VHF sont utilisées dans d'autres indications, qui n'ont pas fait l'objet d'essais aussi nombreux. La mise en OHF permet d'éviter chez certains enfants le recours à l'oxygénation extracorporelle [44], et cela a sans doute contribué à la diminution du nombre des cas traités par cette technique au cours des dernières années. Les VHF ont également été utilisées pour le traitement des fistules bronchopleurales ou trachéo-oesophagiennes, et les pathologies caractérisées par une augmentation de pression intra-abdominale (entrerocolites ulcéro-nécrosantes, laparoschisis et omphalocèles à la phase postopératoire) (références dans [18]).

L'inhalation méconiale n'a pas, à notre connaissance, fait l'objet d'études humaines spécifiques, mais cette pathologie fait partie de celles qui sont prises en compte dans les études sur l'hypertension artérielle pulmonaire primitive du nouveau-né. L'OHF employée dans les inhalations méconiales présente des dangers potentiels soulignés par les expérimentations. Elle ne permettrait que rarement d'améliorer les échanges gazeux [29].

Dans la prise en charge des hernies diaphragmatiques congénitales, l'intérêt de l'OHF nous apparaît, comme à d'autres, évident, permettant de stabiliser certains enfants, asphyxiés en VC [45, 46]. Pourtant, pour l'équipe de Toronto, qui en possède l'expérience la plus ancienne, l'OHF ne modifie pas le taux de survie [47].

#### **Complications des VHF**

De dramatiques trachéobronchites nécrosantes ont initialement compliqué l'utilisation de la VIHF, peut-être du fait d'une humidification insuffisante des gaz. Mais l'utilisation de fortes pressions dans les voies aériennes pourrait en être à l'origine, en VIHF comme en OHF ou en VC [48]. Nous n'en avons pas observé.

Les effets cardiovasculaires, liés au niveau de PM, ne semblent pas différer de ceux observés en VC au même

niveau de PM. La survenue de bradycardies sinusales paroxystiques a été signalée [49], à la phase de guérison de la pathologie initiale. Elles ne se sont pas reproduites après passage en VC. Le rôle de la surdistension alvéolaire a été évoqué.

La question la plus grave est celle des complications cérébrales. Elle a été évoquée précédemment. Une relation entre hypocapnie profonde en VHF et développement de LPV a été mise en évidence [39], soulignant le caractère indispensable de la surveillance continue de la PaCO<sub>2</sub> en VHF.

### **Utilisation de la VHF en combinaison avec d'autres thérapeutiques respiratoires**

La VHF peut être utilisée en association avec une ventilation conventionnelle, surimposant la haute fréquence à l'une ou aux deux phases du cycle [50]. Cette possibilité est offerte sur certains appareils, et demande des évaluations complémentaires.

La VHF, et en particulier l'OHF a été largement utilisée avec les surfactants exogènes. Ce point a déjà été développé.

L'OHF est aussi utilisée en association au monoxyde d'azote [51]. La mesure de ce dernier peut être faussée et nécessite des précautions.

Des études expérimentales aux résultats contradictoires ont également été réalisées avec la ventilation liquide (perflubron®) [52].

### **CONCLUSION**

Après plus de 15 ans d'utilisation, et plusieurs grandes études multicentriques, les espoirs fondés sur la VHF en réanimation néonatale n'ont été que partiellement confirmés. Utilisée après échec de la VC (en « sauvetage »), la VHF permet d'améliorer les échanges gazeux ou d'éviter de recourir à des pressions d'insufflation élevées en VC. Elle a contribué à réduire la fréquence des indications d'oxygénation extracorporelle chez le nouveau-né. Elle est donc devenue une technique indispensable en réanimation néonatale.

En revanche, dans le cadre de la prise en charge initiale des MMH du très grand prématuré (en « prophylaxie »), la supériorité de la VHF n'est toujours pas établie. Un contraste frappant persiste entre les nombreux résultats expérimentaux favorables à l'OHF et les résultats beaucoup moins clairs des essais cliniques. Certains invoquent des problèmes méthodologiques pour expliquer que certains essais ne démontrent pas de bénéfice de la VHF : précocité insuffisante de la mise en route, stratégie ventilatoire inadéquate notamment en OHF (recrutement de volume pulmonaire insuffisant), expérience insuffisante de certains centres, différences

entre les respirateurs. Ce sont les « croyants » en l'OHF, uniquement prêts à accepter comme valides les résultats favorables à cette technique. D'autres soulignent les progrès réalisés dans la prise en charge globale des enfants et dans les techniques de VC, amenant les différences susceptibles d'être observées entre VHF et VC. Pour notre part, il nous semble que l'innocuité de l'utilisation de l'OHF avec stratégie « d'optimisation » du volume pulmonaire en première intention n'est pas établie chez le très grand prématuré atteint de MMH. Nous préconisons donc dans cette indication l'utilisation de la VC déclenchée par l'enfant (*trigger*), avec hypercapnie relativement permissive (sans dépasser 55 à 60 mm de Hg) au cours des premiers jours, et le recours à l'OHF sans stratégie agressive de recrutement de volume pulmonaire en cas de nécessité d'utiliser une pression d'insufflation supérieure à 20 cm d'eau, ou en cas d'emphysème ou de pneumothorax, complications devenues très rares.

### **RÉFÉRENCES**

- 1 Froese AB, Bryan AC. High frequency ventilation. Am Rev Respir Dis 1987 ; 135 : 1363-74.
- 2 HIFI. High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. The HIFI Study Group. N Engl J Med 1989 ; 320 : 88-93.
- 3 Chang HK. Mechanisms of gas transport during ventilation by high-frequency oscillation. J Appl Physiol 1984 ; 56 : 553-63.
- 4 Fredberg JJ, Glass GM, Boynton BR, Frantz ID. Factors influencing mechanical performance of neonatal high-frequency ventilators. J Appl Physiol 1987 ; 62 : 2485-90.
- 5 Jouvet P, Hubert P, Isabey D, Pinquier D, Dahan E, Cloupe M, et al. Assessment of high-frequency neonatal ventilator performances. Intensive Care Med 1997 ; 23 : 208-13.
- 6 Hatcher D, Watanabe H, Ashbury T, Vincent S, Fisher J, Froese A. Mechanical performance of clinically available, neonatal, high-frequency, oscillatory-type ventilators. Crit Care Med 1998 ; 26 : 1081-8.
- 7 Pillow JJ, Wilkinson MH, Neil HL, Ramsden CA. In vitro performance characteristics of high-frequency oscillatory ventilators. Am J Respir Crit Care Med 2001 ; 164 : 1019-24.
- 8 Gerstmann DR, Fouke JM, Winter DC, Taylor AF, Delemos RA. Proximal, tracheal, and alveolar pressures during high-frequency oscillatory ventilation in a normal rabbit model. Pediatr Res 1990 ; 28 : 367-73.
- 9 Lee S, Milner AD. Resonance frequency in respiratory distress syndrome. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000 ; 83 : F203-F6.
- 10 Thome U, Topfer A, Schaller P, Pohlhardt F. Effects of mean airway pressure on lung volume during high-frequency oscillatory ventilation of preterm infants. Am J Respir Crit Care Med 1998 ; 157 : 1213-8.
- 11 Froese AB, McCulloch PR, Sugiura M, Vaclavik S, Possmayer F, Moller F. Optimizing alveolar expansion prolongs the effectiveness of exogenous surfactant therapy in the adult rabbit. Am Rev Respir Dis 1993 ; 148 : 569-77.
- 12 Björklund LJ, Werner O. Should we do lung recruitment maneuvers when giving surfactant ? Pediatr Res 2001 ; 50 : 6-7.
- 13 Alexander J, Milner AD. Determination of gas-trapping during high frequency oscillatory ventilation. Acta Paediatr 1997 ; 86 : 268-73.
- 14 Thome U, Pohlhardt F. Effect of the TI/TE ratio on mean

- intratracheal pressure in high-frequency oscillatory ventilation. *J Appl Physiol* 1998 ; 84 : 1520-7.
- 15 Fernández-Martorell P, Boynton BR. High-frequency oscillatory ventilation and high-frequency flow interruption. In : Boynton BR, Carlo WA, Jobe AH, Eds. New therapies for neonatal respiratory failure. A physiological approach. Cambridge, UK : Cambridge University Press ; 1994. p. 218-44.
  - 16 Coghill CH, Carlo WA, Martin RJ. High-frequency jet ventilation. In : Boynton BR, Carlo WA, Jobe AH, Eds. New therapies for neonatal respiratory failure. A physiological approach. Cambridge, UK : Cambridge University Press ; 1994. p. 245-59.
  - 17 Putet G, Claris O, Salle BL. Ventilation par oscillation à haute fréquence. In : Devictor D, Hubert P, Moriette G, Eds. Ventilation artificielle chez le nouveau-né et l'enfant. Paris : Arnette Blackwell (Société de Réanimation de Langue Française) ; 1996. p. 113-36.
  - 18 Keszler M, Durand DJ. Neonatal high-frequency ventilation. Past, present and future. *Clin Perinatol* 2001 ; 28 : 579-607.
  - 19 Jackson JC, Truog WE, Standaert TA, Murphy JH, Juul SE, Chi EY, et al. Reduction in lung injury after combined surfactant and high-frequency ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 150 : 534-9.
  - 20 Imai Y, Kawano T, Miyasaka K, Takata M, Imai T, Okuyama K. Inflammatory chemical mediators during conventional ventilation and during high frequency oscillatory ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 150 : 1550-4.
  - 21 Takata M, Abe J, Tanaka H, Kitano Y, Doi S, Kohsaka T, et al. Intraalveolar expression of tumor necrosis factor-alpha gene during conventional and high-frequency ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 156 : 272-9.
  - 22 Yoder BA, Siler-Khodr T, Winter VT, Coalson J. High-frequency Oscillatory Ventilation. Effects on lung function, mechanics, and airway cytokines in the immature baboon model for neonatal chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 1867-76.
  - 23 deLemos RA, Coalson JJ, deLemos JA, King RJ, Clark RH, Gerstmann DR. Rescue ventilation with high frequency oscillation in premature baboons with hyaline membrane disease. *Pediatr Pulmonol* 1992 ; 12 : 29-36.
  - 24 Mammel MC, Gordon MJ, Connell JE, Boros SJ. Comparison of high-frequency jet ventilation and conventional mechanical ventilation in a meconium aspiration model. *J Pediatr* 1983 ; 103 : 630-4.
  - 25 Trindade O, Goldberg RN, Bancalari E, Dickstein P, Ellison J, Gerhardt T. Conventional vs high-frequency jet ventilation in a piglet model of meconium aspiration : comparison of pulmonary and hemodynamic effects. *J Pediatr* 1985 ; 107 : 115-20.
  - 26 Keszler M, Molina B, Butterfield AB, Subramanian KN. Combined high-frequency jet ventilation in a meconium aspiration model. *Crit Care Med* 1986 ; 14 : 34-8.
  - 27 Wiswell TE, Foster NH, Slayter MV, Hachey WE. Management of a piglet model of the meconium aspiration syndrome with high-frequency or conventional ventilation. *Am J Dis Child* 1992 ; 146 : 1287-93.
  - 28 Wiswell TE, Peabody SS, Davis JM, Slayter MV, Bent RC, Merritt TA. Surfactant therapy and high-frequency jet ventilation in the management of a piglet model of the meconium aspiration syndrome. *Pediatr Res* 1994 ; 36 : 494-500.
  - 29 Hachey WE, Eyal FG, Curtet-Eyal NL, Kellum FE. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation in a piglet model of early meconium aspiration. *Crit Care Med* 1998 ; 26 : 556-61.
  - 30 Wiswell TE, Graziani LJ, Kornhauser MS, Cullen J, Merton DA, McKee L, et al. High-frequency jet ventilation in the early management of respiratory distress syndrome is associated with a greater risk for adverse outcomes. *Pediatrics* 1996 ; 98 : 1035-43.
  - 31 Keszler M, Modanlou HD, Brudno DS, Clark FI, Cohen RS, Ryan RM, et al. Multicenter controlled clinical trial of high-frequency jet ventilation in preterm infants with uncomplicated respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1997 ; 100 : 593-9.
  - 32 Thome U, Kossel H, Lipowsky G, Porz F, Furste H-O, Genzel-Boroviczeny O, et al. Randomized comparison of high-frequency ventilation with high-rate intermittent positive pressure ventilation in preterm infants with respiratory failure. *J Pediatr* 1999 ; 135 : 39-46.
  - 33 Ogawa Y, Miyasaka K, Kawano T, Imura S, Inukai K, Okuyama K, et al. A multicenter randomized trial of high frequency oscillatory ventilation as compared with conventional mechanical ventilation in preterm infants with respiratory failure. *Early Hum Dev* 1993 ; 32 : 1-10.
  - 34 Clark RH, Gerstmann DR, Null DM, de Lemos RA. Prospective randomized comparison of high-frequency oscillatory and conventional ventilation in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1992 ; 89 : 5-12.
  - 35 Gerstmann DR, Minton SD, Stoddard RA, Meredith KS, Monaco F, Bertrand JM, et al. The Provo multicenter early high-frequency oscillatory ventilation trial : improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1996 ; 98 : 1044-57.
  - 36 Rettwitz-Volk W, Veldman A, Roth B, Vierzig A, Kachel W, Varnholt V, et al. A prospective, randomized, multicenter trial of high-frequency oscillatory ventilation compared with conventional ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome receiving surfactant. *J Pediatr* 1998 ; 132 : 249-54.
  - 37 Moriette G, Paris-Llado J, Walti H, Escande B, Magny J-F, Cambonie G, et al. Prospective randomized multicenter comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation in preterm infants of less than 30 weeks with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2001 ; 107 : 363-72.
  - 38 Courtney SE, Durand DJ, Asselin JM. Early high-frequency oscillatory ventilation vs synchronized intermittent mandatory ventilation in very low birth weight infants abstract. *Pediatr Res* 2001 ; 49 : 387 A- A.
  - 39 Wiswell TE, Graziani LJ, Kornhauser MS, Stanley C, Merton DA, McKee L, et al. Effects of hypocarbia on the development of cystic periventricular leukomalacia in premature infants treated with high-frequency jet ventilation. *Pediatrics* 1996 ; 98 : 918-24.
  - 40 Marlow N. High frequency ventilation and respiratory distress syndrome : do we have an answer ? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998 ; 78 : F1-2.
  - 41 Plavka R, Kopecky P, Sebron V, Svhovec P, Zlatohlavkova B, Janus V. A prospective randomized comparison of conventional mechanical ventilation and very early high frequency oscillatory ventilation in extremely premature newborns with respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1999 ; 25 : 68-75.
  - 42 HiFO. Randomized study of high-frequency oscillatory ventilation in infants with severe respiratory distress syndrome. HiFO Study Group. *J Pediatr* 1993 ; 122 : 609-19.
  - 43 Rimenserger PC, Beghetti M, Hanquinot S, Berner M. First intention high-frequency oscillation with early lung volume optimization improves pulmonary outcome in very low birth weight infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2000 ; 105 : 1202-8.
  - 44 Clark RH, Yoder BA, Sell MS. Prospective randomized comparison of high-frequency oscillation and conventional ventilation in candidates for extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1994 ; 124 : 447-54.
  - 45 Miguet D, Claris O, Lapillonne A, Bakr A, Chappuis JP, Salle BL. Preoperative stabilization using high-frequency oscillatory ventilation in the management of congenital diaphragmatic hernia. *Crit Care Med* 1994 ; 2 (9 Suppl) : S77-S82.
  - 46 Desfrere L, Jarreau PH, Dommergues M, Brunhes A, Hubert P, Nihoul-Fekete C, et al. Impact of delayed repair and elective high-frequency oscillatory ventilation on survival of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia : first application of these strategies in the more "severe" subgroup of antenatally diagnosed newborns. *Intensive Care med* 2000 ; 26 : 934-41.
  - 47 Azarow K, Messineo A, Pearl R, Filler R, Barker G, Bohn D. Congenital diaphragmatic hernia--a tale of two cities : the Toronto experience. *J Pediatr Surg* 1997 ; 32 : 395-400.

- 48 Clark RH, Gerstmann DR. Controversies in high-frequency ventilation. *Clin Perinatol* 1998 ; 25 : 113-22.
- 49 Mellema JD, Baden HP, Martin LD, Bratton SL. Severe paroxysmal sinus bradycardia associated with high-frequency oscillatory ventilation. *Chest* 1997 ; 112 : 181-5.
- 50 Simma B, Luz G, Trawoger R, Hormann C, Klima G, Kreczy A, Baum M. Comparison of different modes of high-frequency ventilation in surfactant-deficient rabbits. *Pediatr Pulmonol* 1996 ; 22 : 263-70.
- 51 Kinsella JP, Abman SH. Inhaled nitric oxide and high frequency oscillatory ventilation in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Eur J Pediatr* 1998 ; 157 (Suppl 1) : S28-30.
- 52 Smith KM, Bing DR, Meyers PA, Connell JE, Boros SJ, Mammel MC. Partial liquid ventilation : a comparison using conventional and high- frequency techniques in an animal model of acute respiratory failure. *Crit Care Med* 1997 ; 25 : 1179-86.