



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



MISE AU POINT

Présentation du protocole de l'étude « sevrage de la ventilation mécanique guidé par le peptide natriurétique de type B »

B-type natriuretic peptide for the management of weaning (BMW study). Protocol presentation

A. Mekontso Dessap^{a,b,*}, L. Brochard^{a,b}

^a Service de réanimation médicale, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, groupe hospitalo-universitaire Henri-Mondor–Albert-Chenevier, 94000 Créteil, France

^b Inserm unité 841, IMRB, équipe-8, faculté de médecine, IFR10, université Paris-12, 94000 Créteil, France

Disponible sur Internet le 26 décembre 2007

MOTS CLÉS

Ventilation mécanique ;
Sevrage ;
BNP

Résumé La ventilation mécanique est associée à la survenue de complications dont l'incidence croît avec la durée de l'assistance respiratoire. La procédure de sevrage vise à réduire la durée de la ventilation mécanique tout en minimisant le nombre d'échecs. Chez les patients de réanimation, plusieurs observations cliniques et essais thérapeutiques suggèrent une amélioration du pronostic avec une minimalisation de la balance hydrique positive. De plus, la surcharge hydrosodée globale est rapportée comme facteur d'échec du sevrage. Les peptides natriurétiques de type B (BNP et NT-pro BNP) sont des hormones secrétées par les cardiomyocytes ventriculaires en réponse au stress pariétal et leurs concentrations plasmatiques sont un reflet du niveau de pression de remplissage ventriculaire gauche. La concentration basale de BNP avant sevrage a été récemment identifiée comme facteur de risque indépendant d'échec de sevrage. Par ailleurs, l'augmentation de la concentration plasmatique de NT-pro BNP durant l'échec de sevrage permet d'identifier l'origine cardiogénique de cet échec. Le but du présent essai randomisé contrôlé multicentrique international est de tester si l'incorporation du dosage de BNP dans un protocole de sevrage de la ventilation mécanique permet d'optimiser le processus de sevrage et de réduire sa durée. Les patients sous ventilation mécanique présentant les critères de sevrage seront randomisés dans deux groupes (sevrage usuel ou bien sevrage guidé par le dosage du BNP). Afin de standardiser le processus de sevrage, tous les patients randomisés seront ventilés avec le même système de sevrage automatisé (Evita Smart Care System, Dräger médical). Chez l'ensemble des patients, un échantillon de sang sera également collecté tous les matins pour dosage du BNP par test d'immunofluorescence rapide (Triage BNP Test, Biosite). Dans le groupe témoin, le clinicien ne sera pas informé des résultats du dosage et le sevrage s'effectuera selon la pratique usuelle. Les patients du groupe interventionnel auront

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : armand.dessap@hmn.aphp.fr (A. Mekontso Dessap).

KEYWORDS

Mechanical ventilation;
Weaning;
Brain natriuretic peptide

une limitation des apports hydrosodés et recevront des diurétiques selon un algorithme adapté à la concentration plasmatique de BNP. Les deux groupes seront comparés avec comme critère de jugement principal la durée du sevrage ventilatoire. Le nombre de patients à inclure dans l'étude est de 375 (pour 300 randomisations), dans une dizaine de centres.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Mechanical ventilation may give rise to complications with an incidence that increases with the duration of respiratory support. The purpose of the weaning procedure is to reduce the duration of mechanical ventilation without incurring a substantial risk of failure. Several clinical findings and clinical trials have suggested that the prognosis of ICU patients may be improved by minimizing the positive fluid balance. In particular, a global fluid overload could lead to weaning failure. B-type natriuretic peptides (BNP and NT-pro BNP) are hormones secreted by ventricular cardiomyocytes in response to increased wall stress and their plasma levels are correlated with left ventricular filling pressures. In patients undergoing weaning from mechanical ventilation, the baseline BNP levels before weaning were found to be an independent risk factor for weaning failure. In addition, the rise in NT-pro BNP levels during weaning failure helps to determine the cardiovascular origin of weaning failure. The purpose of this international, multicenter, controlled, randomized trial is to test if the incorporation of a BNP assay in a mechanical ventilation weaning protocol helps optimize the weaning process and reduce the duration of ventilatory weaning period. Patients on mechanical ventilation presenting weaning criteria will be randomly assigned to two groups (usual physician-directed weaning or weaning guided by BNP assay). In order to standardize the weaning process, patients will be ventilated with an automatic computer-driven weaning system in the two groups (Evita Smart Care System, Dräger medical). A blood sample will be collected from all patients every morning for BNP assay by the rapid immunofluorescence test (Triage BNP Test, Biosite). In the control group, the clinician will not be informed about the assay results and weaning will be carried out according to usual practices. Patients in the intervention group will receive diuretics according to a clinical practice algorithm based on plasma BNP levels and a fluid intake restriction. The primary endpoint for the two groups will be duration of weaning from mechanical ventilation. The number of patients to be included in the study is 375 (300 randomizations) recruited in ten ICUs. © 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Rationnel**Sevrage de la ventilation mécanique**

La ventilation mécanique est associée à la survenue de complications dont l'incidence croît avec la durée de l'assistance respiratoire [1,2]. Le sevrage représente en moyenne 40 % de la durée de ventilation mécanique, et c'est avant tout sur cette partie que l'on peut espérer raccourcir la durée de la ventilation pour le bénéfice des patients [3]. La procédure de sevrage vise à réduire la durée de la ventilation mécanique tout en minimisant le risque d'échec. En effet, l'échec de sevrage avec réintubation est un facteur de complications et de surmortalité [4,5]. La mise en place d'un protocole de sevrage permet de raccourcir sa durée [6,7] mais son implémentation en routine pose de nombreux problèmes. De même, l'utilisation d'un système automatisé de sevrage est efficace [8]. Cependant, il n'existe pas, à ce jour, d'intervention thérapeutique spécifique démontrée, agissant sur les raisons de l'échec de sevrage et permettant de réduire la durée du sevrage.

Balance hydrique, œdème pulmonaire et sevrage

Plusieurs études rendent compte de l'impact négatif d'une balance hydrique positive sur le pronostic des

malades de réanimation en général [9] et sur le sevrage de la ventilation mécanique en particulier [10–12]. Deux études randomisées ont testé l'effet du contrôle de la balance hydrique chez des patients ventilés souffrant d'œdème pulmonaire [13,14]. Dans le groupe interventionnel, on observait une amélioration des paramètres hémodynamiques en dépit d'une augmentation de la diurèse avec balance hydrique négative et perte de poids significative, en comparaison avec le groupe contrôle placebo [14]. Les patients traités ont aussi présenté une amélioration significative des échanges gazeux, avec une tendance non significative à une durée plus courte de ventilation artificielle et de séjour en réanimation. Un essai récent de plus grande envergure [15] (1000 patients avec œdème pulmonaire lésionnel randomisés) a comparé une stratégie libérale de gestion des fluides à une stratégie restrictive basée sur la restriction hydrique et l'utilisation de diurétiques en fonction des données de monitoring invasif (pression veineuse centrale ou pression artérielle pulmonaire d'occlusion, PAPO). Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne le critère de jugement principal (mortalité à j60), mais les durées de ventilation mécanique et de séjour en réanimation furent significativement plus courtes dans le groupe restrictif. Dans le cadre plus spécifique du sevrage, Lemaire et al. [16] ont étudié l'effet hémodynamique du sevrage de la ventilation mécanique chez 15 patients avec une bronchopneumopa-

thie chronique obstructive sévère. La mise en ventilation spontanée se caractérisait par une augmentation majeure de la PAPO transmurale, imposant le retour à la ventilation mécanique. Après dix jours de traitement diurétique, avec perte significative de poids, (-5 kg , $p < 0,001$), neuf des 15 patients ont pu être sevrés de la ventilation mécanique avec succès et sans élévation de la PAPO.

Peptide natriurétique de type B (BNP)

Le BNP est un peptide de 32 acides aminés qui est sécrété par les cardiomyocytes ventriculaires en réponse au stress pariétal [17]. Le BNP est le marqueur hormonal le plus fiable de la dysfonction ventriculaire gauche et ses concentrations plasmatiques sont corrélées au niveau de pression de remplissage [18–21]. Dans une étude récente portant sur 102 patients en sevrage de la ventilation mécanique [22], la concentration basale de BNP avant sevrage a été identifiée comme facteur de risque indépendant d'échec de sevrage (OR = 1,90 [1,40–2,62], $p < 0,01$). Une valeur seuil de 275 pg/mL discriminait les patients en succès de ceux en échec de sevrage de la ventilation avec une sensibilité et une spécificité élevées. Chez 18 patients ayant échoué la première tentative de sevrage, le BNP a été de nouveau dosé lors du second épisode, après une durée médiane de trois jours. Durant ce second épisode, dix de ces patients ont été sevrés avec succès (succès secondaire) alors que huit ont de nouveau échoué (échec secondaire). Entre les deux tentatives, la concentration de BNP a significativement baissé chez les patients en succès secondaire (de 517 [370–648 pg/mL] à versus 226 [61–368], $p < 0,01$), après traitement diurétique, alors qu'aucun changement significatif de la concentration n'a été noté dans le groupe échec secondaire (de 834 [593–1565] à versus 748 [488–1447 pg/mL], $p = 0,58$). Chez les patients survivants, la concentration de BNP est apparue significativement corrélée à la durée du sevrage ventilatoire ($\rho = 0,52$, $p < 0,01$). Dans une autre étude récente, l'augmentation du taux plasmatique de NT-pro BNP lors de l'échec de sevrage a été démontrée comme permettant de caractériser l'origine cardiogénique de cet échec [23].

Système automatisé de sevrage

Le Système automatisé de sevrage, initialement décrit sous le nom de NeoGanesh, puis commercialisé sous le nom de SmartCare (Evita XL, Dräger, Lubeck, Allemagne) est un système à base d'intelligence artificielle fonctionnant en boucle fermée, utilisé pour la prise en charge ventilatoire en réanimation et spécialement adapté pour le sevrage. Le système est basé sur l'intégration dans un ordinateur du raisonnement clinique ainsi que des données de la littérature. Il est dédié à la gestion de la ventilation en aide inspiratoire avec ou sans pression expiratoire positive (PEP) [24–26]. Le système automatisé de sevrage interprète les données cliniques en temps réel et contrôle l'assistance mécanique délivrée au patient intubé afin de le maintenir dans une zone de confort respiratoire. Il met en œuvre une stratégie thérapeutique qui diminue de manière graduelle le niveau d'assistance à un rythme dépendant de la tolérance du patient et évalue la capacité de ce dernier de respirer sans

assistance. Un tel système automatisé a l'avantage d'assurer une prise en charge continue 24 heures sur 24, avec adaptation permanente du niveau d'assistance et amélioration du confort du patient. Ce système a été montré récemment comme réduisant la durée du sevrage en comparaison avec le sevrage usuel [8]. Il est actuellement utilisé en pratique courante dans de nombreux centres et sera employé comme « standard » dans les deux groupes de notre étude. Cela permettra d'uniformiser la procédure de sevrage dans les deux groupes.

Méthodologie

Objectifs de la recherche

L'objectif principal de la recherche est de tester l'impact potentiel de la limitation des apports liquidiens et de l'administration de diurétiques selon la concentration de BNP sur le devenir du patient ventilé en réanimation au cours du sevrage.

Mode de recrutement

Les sujets recrutés seront des patients admis dans des services de réanimation médicale et/ou chirurgicale de centres hospitaliers universitaires participant au projet et remplissant les critères d'inclusion. Les centres participants sont les suivants : Henri-Mondor – Créteil, réanimation médicale (Pr L. Brochard, Dr A. Mekontso Dessap, Dr J. Devaquet, Dr A. Thille, Dr E. Vivier); Bichat – Paris, réanimation médicale (Pr B. Regnier, Dr L. Bouadma, Dr J. Aboab, Dr R. Sonnevile); Angers, réanimation médicale (Pr A. Mercat, Dr A. Kouatchet, Dr E. Lebas, Dr P. Asfar, Dr V. Souday, Dr C. Sargentini, Dr E. Frenoy, Dr Meziani, Dr M. Pierrot); Montpellier, réanimation chirurgicale (Pr S. Jaber, Dr G. Chanques, Dr M. Sebbane); Rouen, réanimation médicale (Pr G. Bonmarchand, Dr J.C. Richard, Dr K. Clabault, Dr G. Beduneau); Saint-Louis – Paris, réanimation médicale (Pr E. Azoulay, Dr M. Darmon); Barcelone (Pr J. Mancebo, Dr B. Cabello); Saint-Luc – Bruxelles, réanimation médicochirurgicale (Pr P.F. Laterre, Dr D. Castanares, Dr J. Roeseler, Pr Reynaert). Les centres français sont promus par l'Assistance publique–Hôpitaux de Paris. Dans les centres étrangers, l'étude se déroulera en conformité avec la législation nationale en vigueur.

Nombre prévu de patients et justification

Le nombre de sujets nécessaire a été estimé pour mettre en évidence une diminution d'au moins 40% de la durée de sevrage dans le groupe dont le sevrage est guidé par le BNP par rapport au groupe témoin. Dans une étude préalable, la durée de sevrage chez les patients ventilés avec le système automatisé de sevrage a été de $4,4 \pm 4,0$ jours. Considérant un écart-type de 4, un effectif de 125 patients par groupe devrait permettre de mettre en évidence cette diminution de 40% de la durée de sevrage avec un risque α à 5% et un risque β à 10% (puissance de 90%). Si on considère un écart-type un peu supérieur, par exemple égal à la moyenne (4,4), le nombre de sujets nécessaires est alors de 150 par

groupe. Il nous a donc semblé raisonnable de randomiser un effectif total de 300 patients (150 par groupe). Il sera théoriquement possible qu'un patient inclus ne soit pas randomisé, si le test d'aide inspiratoire ne se positive jamais. Bien que cette éventualité soit rare, nous avons supposé qu'elle puisse survenir dans un maximum de 20% des cas. Le nombre total de patients à inclure est donc de 375 patients. Aucune analyse intermédiaire n'est prévue.

Durée de participation et durée totale prévisionnelle

Le patient est suivi jusqu'à la sortie de l'hôpital ou bien jusqu'au soixantième jour après sa randomisation. La durée totale prévisionnelle de la recherche est de 18 à 36 mois.

Schéma et conduite de la recherche (Fig. 1)

Inclusion

Une vérification quotidienne systématique chez tous les patients hospitalisés en réanimation sous ventilation artificielle sera réalisée à la recherche des critères d'inclusion et de non-inclusion (Fig. 1).

Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- patient intubé sous ventilation mécanique depuis au moins 24 heures ;
- SpO₂ supérieure ou égale à 90% avec FiO₂ inférieure ou égale à 50% et PEP inférieure ou égale à 8 cm H₂O ;
- hémodynamique stable, sans vasopresseur (la dopamine inférieure ou égale à 10 µg/kg par minute et la dobutamine inférieure ou égale à 10 µg/kg par minute sont toutefois tolérées) ni remplissage vasculaire (défini comme la perfusion rapide d'au moins 500 mL de macromolécules ou 1000 mL de sérum physiologique) dans les 12 heures précédentes ;
- sédation interrompue ou abaissée durant les 48 heures précédentes (l'analgésie peut toutefois être poursuivie) ;
- état neurologique stable avec score de Ramsay inférieur ou égal à 5 ;
- température corporelle supérieure à 36,0 °C et inférieure à 39 °C ;
- consentement éclairé signé par le patient ou un proche ;
- couverture par la Sécurité sociale ou régime équivalent.

Critères de non-inclusion

Critères de non-inclusion définitifs. Les facteurs qui définissent les critères de non-inclusion définitifs sont les suivants :

- grossesse ou allaitement ;
- âge inférieur à 18 ans ;
- allergie connue au furosémide ou aux sulfamides ;
- trachéotomie à l'inclusion ;
- encéphalopathie hépatique ;
- œdème cérébral, hydrocéphalie aiguë ;

- myasthénie ou polyradiculonévrite aiguë (syndrome de Guillain-Barré) ;
- décision d'arrêt thérapeutique ;
- arrêt cardiaque prolongé avec pronostic neurologique réservé.

Critères de non-inclusion temporaires. Les critères de non-inclusion temporaires sont les suivants :

- extubation du patient programmée pour le jour même ;
- insuffisance ventriculaire droite aiguë (embolie pulmonaire, infarctus du ventricule droit) ;
- insuffisance rénale définie par l'une des anomalies suivantes : créatinine plasmatique supérieure à 180 µmol/L ou urée plasmatique supérieure à 25 mmol/L ou clairance de la créatinine inférieure à 30 mL par minute ou augmentation de plus de 25% de la créatinine plasmatique dans les 24 heures précédentes ;
- l'une des anomalies métaboliques suivantes :
 - natrémie supérieure à 150 mEq/L,
 - kaliémie inférieure à 3,5 mEq/L,
 - alcalose métabolique avec pH artériel supérieur à 7,5 ;
- injection de produit de contraste iodé dans les six heures précédentes.

L'existence de critères de non-inclusion temporaires n'exclut pas définitivement le patient. Ce dernier peut être inclus ultérieurement à la disparition des critères de non-inclusion temporaires.

Test d'aide inspiratoire

Dès que le patient est inclus, un test d'aide inspiratoire sera réalisé de manière quotidienne, la positivité de ce test étant requise pour la randomisation. Le test d'aide inspiratoire est réalisé comme suit : le mode ventilatoire est changé en aide inspiratoire, sans modification du niveau de FiO₂ et de PEP. Le niveau d'aide initial est réglé supérieur ou égal à 10 cm H₂O et est ajusté pour obtenir un volume courant expiré minimum de 6 mL/kg de poids théorique et une fréquence respiratoire inférieure ou égale à 35 cycles par minute. Le niveau maximal de pression inspiratoire (niveau d'aide plus PEP) autorisé pour atteindre ces objectifs est de 30 cm H₂O. Le test sera interrompu avant 30 minutes en cas de détresse respiratoire ou d'instabilité hémodynamique. Le test est considéré positif si, après 30 minutes sans modification du niveau de pression inspiratoire, le patient reste cliniquement stable avec une fréquence respiratoire inférieure ou égale à 35 cycles par minute et un volume courant expiratoire supérieur ou égal à 6 mL/kg de poids théorique, sans désaturation (SpO₂ supérieure ou égale à 90% sous FiO₂ inférieure ou égale à 50% et PEP inférieure ou égale à 8). Lorsque les critères d'inclusion et de non-inclusion sont adéquats et si le test d'aide inspiratoire est positif, le patient peut être ventilé avec le système automatisé de sevrage (Evita XL), avec un niveau d'aide inspiratoire et de PEP initiaux similaires à ceux du test d'aide inspiratoire. Le patient est ensuite randomisé dans l'un des deux groupes (témoin ou interventionnel) sevrage usuel ou sevrage guidé par le BNP.

Annexe : Déroulement de l'étude

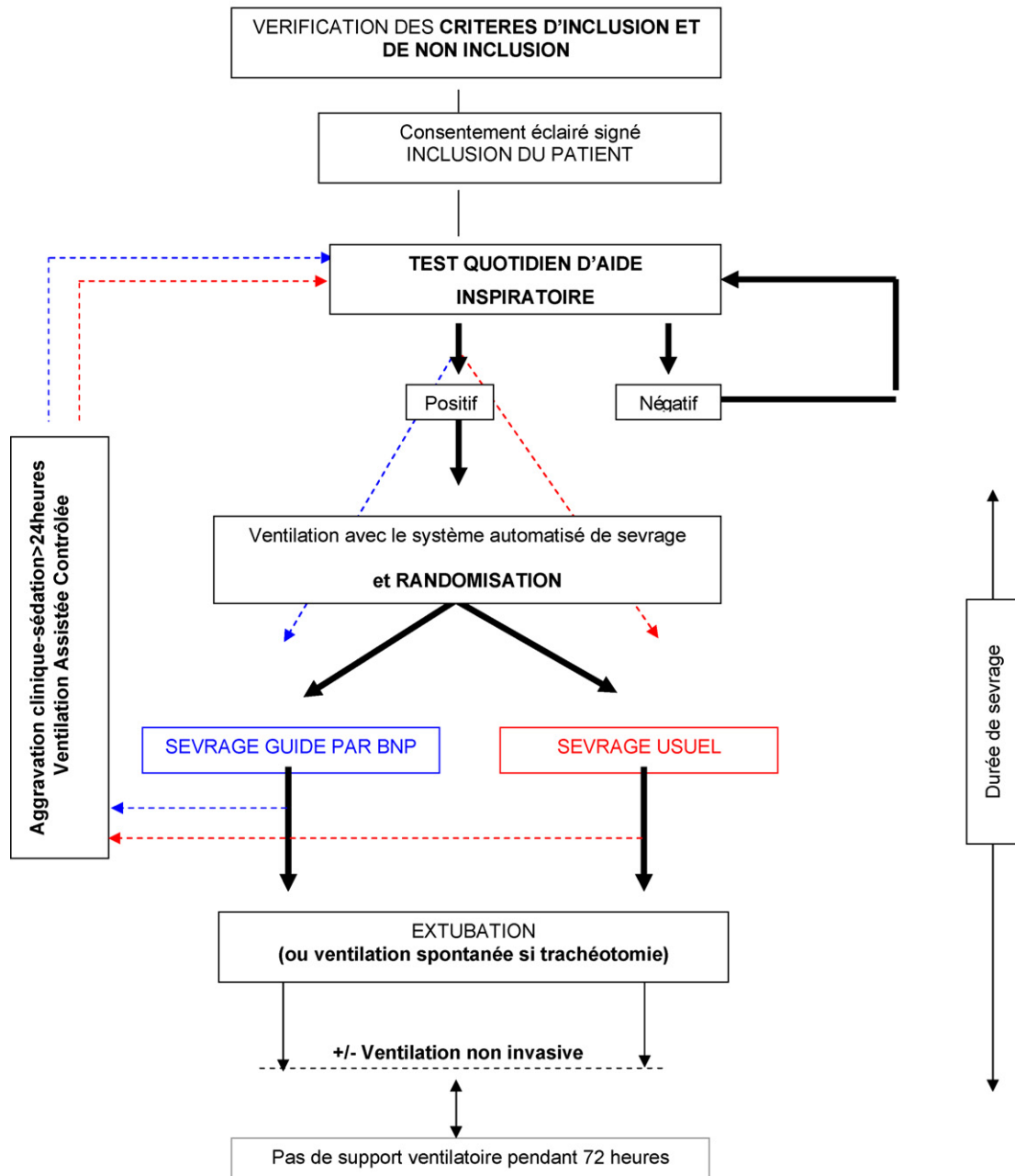


Figure 1 Déroulement de l'étude.

Randomisation

La randomisation par bloc sera stratifiée sur le centre et sur la présence de dysfonction cardiaque systolique connue (fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 45%), de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou aucun de ces facteurs. En cas de présence des deux facteurs, la bronchopneumopathie chronique obstructive sera prise en considération en priorité. La randomisation sera centralisée au niveau d'un prestataire institutionnel.

Dosage du BNP

Dès la randomisation réalisée, un échantillon de sang artériel sera collecté tous les matins pour dosage du BNP, tant que le patient est sous système automatisé de sevrage. Le dosage du BNP s'effectuera à l'aide d'un test d'immunofluorescence (Triage BNP Test, Biosite). Ce test sera réalisé dans le service de Réanimation à l'aide d'un appareil de mesure Triage MeterPlus. La technique de dosage est simple et consiste à déposer un échantillon de sang total dans l'appareil qui réalise alors de manière auto-

matisée le dosage du BNP en 15 minutes. Deux appareils seront fournis pour chaque service. Le premier, avec affichage et édition du résultat de BNP, servira au dosage dans le groupe interventionnel. Le second, sans affichage ni édition du résultat de BNP, servira au dosage dans le groupe témoin. Les résultats des dosages de BNP de ce second groupe ne seront donc pas accessibles au clinicien pendant l'étude, mais seront régulièrement téléchargés de la mémoire de l'appareil par l'ingénieur de recherche. Les patients du groupe interventionnel recevront des diurétiques selon la concentration sanguine de BNP du jour en question.

Restriction hydrosodée et traitement diurétique

Groupe témoin

Tous les traitements, y compris les diurétiques, sont à la discrétion du clinicien, selon la prise en charge usuelle.

Groupe interventionnel

La prise en charge hydroélectrolytique est comme suit :

- les apports liquidiens sont limités : la perfusion de base est maintenue inférieure ou égale à 500 mL/24 heures, la nutrition entérale est maintenue inférieure ou égale à 1000 mL/24 heures, pas d'administration de sel ou de solutés salés en dehors de la nutrition et des médicaments, tous les apports salés sont réduits au strict nécessaire y compris pour les médicaments ;
- si le taux de BNP du jour en question est supérieur ou égal à 200 pg/mL, le furosémide (Lasilix[®], solution injectable), est administré (en bolus intraveineux, toutes les trois heures) avec un objectif de diurèse de 4,5 à 9 mL/kg par trois heures (Tableau 1).

La réduction des apports liquidiens et l'administration des diurétiques (selon la concentration de BNP) sont poursuivis au moins 24 heures après l'extubation (ou la déconnexion du ventilateur pour les patients trachéotomisés). Ensuite, la gestion des apports liquidiens et l'administration des diurétiques est laissée à la discrétion du médecin.

Gestion des troubles hydroélectrolytiques

Dans le groupe témoin, l'utilisation des diurétiques est possible ; elle se fait alors selon la pratique clinique habituelle et la gestion des éventuels troubles hydroélectrolytiques est laissée à l'appréciation du clinicien. Le but du groupe

interventionnel étant de formaliser l'administration des diurétiques à un stade précoce du sevrage, nous décrivons l'attitude à adopter dans ce groupe comme suit :

- la surveillance biologique comprendra la réalisation quotidienne (voire plus, si nécessaire) d'un ionogramme sanguin (sodium, potassium, urée et créatinine), ainsi que des gaz du sang artériels ;
- en cas d'alcalose métabolique, administrer en plus du furosémide de l'acétazolamide (Diamox[®]) en l'absence de contre-indication ;
- en cas de kaliémie inférieure à 4,5 mEq/L sous diurétiques, supplémentation potassique et supplémentation en magnésium systématique ;
- en cas de doublement de l'urée plasmatique pendant le traitement diurétique ou d'oligurie (diurèse inférieure à 6 mL/kg par 12 heures) malgré la dose maximale de diurétiques : suspendre l'administration des diurétiques et envisager la réalisation d'une échocardiographie et l'administration de dobutamine si dysfonction systolique ;
- en cas de natrémie supérieure à 150 mEq/L, les apports de base peuvent être augmentés à plus de 500 mL/24 heures, à condition qu'il s'agisse d'eau ou de solutions hypotoniques (pas d'apport salé) ;
- en cas d'injection de produit de contraste iodé, l'apport de sérum physiologique est conseillé avant l'examen et l'administration de diurétiques est suspendue six heures avant l'examen et six heures après l'examen.

En cas d'aggravation clinique

Toute procédure qui requiert la sédation et toute aggravation respiratoire (fréquence respiratoire supérieure à 40 par minute, hypoxémie (nécessité de FiO₂ supérieure à 60 % et PEP supérieure à 8 cm H₂O pour obtenir une SpO₂ supérieure ou égale à 90 %), imposent le retour en ventilation contrôlée, avec réévaluation quotidienne (tests d'aide inspiratoire). En ventilation contrôlée, le dosage du BNP n'est plus nécessaire. Lorsque le test d'aide inspiratoire redevient positif, le patient sera de nouveau ventilé avec le système automatisé de sevrage. Durant la ventilation mécanique, le diagnostic de pneumopathie acquise sous ventilation se fera sur la base d'un prélèvement pulmonaire ou bien de critères cliniques prédéfinis.

Prise en charge ventilatoire

Trachéotomie

La trachéotomie est autorisée après l'inclusion le cas échéant. Une recommandation générale d'attendre le dixième jour après inclusion est suggérée aux investigateurs. En cas de trachéotomie, les paramètres du système automatisé de sevrage seront adaptés.

Extubation

Lorsque le système automatisé de sevrage déclare le patient prêt pour la séparation, il faut vérifier les autres critères nécessaires requis suivants pour l'extubation :

Tableau 1 Algorithme d'administration des diurétiques en fonction de la concentration de BNP dans le groupe interventionnel.

Dose initiale de furosémide (mg)	Diurèse mL/kg/3 heures	Doses suivantes de furosémide (mg)
20	< 4,5	30
	4,5–6	20
	6–7,5	15
	7,5–9	10
	≥ 9	0

- SpO₂ supérieure ou égale à 90 % avec FiO₂ inférieure ou égale à 40 % et PEP inférieure ou égale à 5 cmH₂O ;
- stabilité hémodynamique ;
- score de Ramsay inférieur ou égal à 3, sédation arrêtée ou minimale (les traitements antalgiques peuvent être poursuivis) ;
- toux audible spontanément ou lors d'une aspiration ;
- nécessité de moins de trois aspirations durant les quatre dernières heures ;
- pas de procédure nécessitant la sédation ni d'intervention chirurgicale programmée.

En présence de l'ensemble des critères d'extubation, celle-ci est réalisée dans les plus brefs délais.

Post-extubation

L'utilisation de la ventilation non invasive (VNI) en post-extubation est autorisée et son indication finale (prophylactique ou curative) est laissée à la discrétion du clinicien. Le système automatisé de sevrage ne sera pas utilisé pour la VNI. Les critères de réintubation sont les suivants :

- détresse respiratoire avec SpO₂ inférieure à 85 %, fréquence respiratoire supérieure à 35 par minute, pH inférieur à 7,30 ou encombrement majeur ;
- état de choc (PAS inférieure à 90 mmHg en dépit d'un remplissage vasculaire supérieur ou égal à 1000 mL ou nécessité de vasopresseurs) ;
- coma (Coma Glasgow Scale inférieur à huit ou baissant de plus de deux points par rapport au score en post-extubation immédiat).

La décision finale de réintubation est prise par le clinicien. En cas de détresse respiratoire après extubation nécessitant la réintubation, le patient sera reventilé avec un système autre que le système automatisé de sevrage. Le critère de jugement étant dans ce cas atteint, le suivi clinique sera poursuivi jusqu'à j60, mais la prise en charge ventilatoire et hydroélectrolytique sera alors effectuée à la discrétion du clinicien.

Sédation et analgésie

Durant la ventilation sous système automatisé de sevrage, la sédation sera arrêtée chaque fois que cela est possible, et à défaut minimale. L'analgésie peut être poursuivie. L'objectif est d'obtenir un score de Ramsay de 2 à 3.

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation concernent l'impact potentiel de la limitation des apports liquidiens et de l'administration de diurétiques selon la concentration de BNP sur le devenir du patient ventilé en réanimation lors du sevrage.

Critère principal de jugement

Durée du sevrage de la ventilation invasive calculée comme le délai entre la randomisation et l'extubation réussie :

patient vivant et sans réintubation dans les 72 heures suivant l'extubation.

Critères secondaires de jugement

Les critères secondaires de jugement sont les suivants :

- durée totale du sevrage de la ventilation invasive et non invasive, durée totale de ventilation mécanique ;
- durée de séjour en réanimation, durée de séjour à l'hôpital, nombre de complications en réanimation, nombre de sevrages prolongés (supérieur à 15 jours), nombre de pneumopathies nosocomiales, nombre d'extubations avec succès, taux de complications de l'extubation ;
- coût du séjour en réanimation, coût du séjour à l'hôpital ;
- mortalité en réanimation, mortalité au sixième jour après la randomisation.

Analyse statistique

Analyse principale

Analyse descriptive

L'analyse descriptive des données permettra de comparer les groupes en termes de paramètres démographiques, de caractéristiques initiales (scores de sévérité, diagnostic principal...) et de caractéristiques à l'inclusion. À cette étape, seules des statistiques descriptives seront utilisées (médianes, moyennes, écart-types, pourcentages...).

Comparaisons des durées de sevrage ventilatoire

L'analyse sera réalisée en intention de traitement : tout malade randomisé dans le protocole sera considéré comme appartenant à son groupe d'origine, que la procédure assignée par le tirage au sort ait finalement été réalisée ou non. La durée de sevrage ventilatoire sera comparée entre les deux groupes par un test non paramétrique de Mann-Whitney. Une analyse de survie selon la méthode de Kaplan-Meier sera utilisée pour comparer les courbes de sevrage au cours du temps, un modèle de Cox sera réalisé pour analyser l'effet de l'intervention après ajustement sur les paramètres de stratification.

Analyses secondaires

Les critères secondaires seront également comparés entre les deux groupes selon les procédures statistiques habituelles. On recherchera également les facteurs indépendamment associés au devenir par des modèles de régression multivariés (modèle de Cox), en utilisant le groupe de traitement comme covariante. Une analyse du critère de jugement principal sera menée dans les sous-groupes préalablement définis (BPCO et dysfonction cardiaque systolique). Les tests seront bilatéraux, et une valeur de *p* inférieure à 0,05 sera considérée comme statistiquement significative.

Évaluation des coûts

Les coûts seront estimés du point de vue de l'hôpital pour la durée de l'hospitalisation index des patients. Seuls les coûts directs hospitaliers seront considérés. Les variables qui seront utilisées pour l'estimation des coûts sont les durées d'hospitalisation en réanimation et en service conventionnel, les durées de ventilation, les actes chirurgicaux ou interventionnels, les consommations de produits sanguins. La valorisation utilisera les données de la comptabilité analytique du service de réanimation, la valorisation des actes dans la CCAM et les tarifs hospitaliers. L'analyse statistique estimera les différences de coûts entre groupes et cherchera à identifier les facteurs cliniques et biologiques prédictifs des coûts.

Aspects éthiques, réglementaires et financiers

Conformément à la loi, le consentement sera recueilli auprès du patient ou d'un de ses proches. Dans ce dernier cas, un consentement de poursuite sera recherché auprès du patient dès qu'il est en mesure de le donner. Un comité indépendant de surveillance est prévu qui effectuera le suivi prospectif des éventuels événements indésirables graves. Sa composition est la suivante : Pr Jean-Louis Teboul (CHU de Bicêtre, Kremlin-Bicêtre), Pr Antoine Vieillard-Baron (CHU Ambroise-Paré, Boulogne), Pr Jean Chastre (CHU Pitié-Salpêtrière). En accord avec la loi, le protocole a été soumis et approuvé par le Comité de protection des personnes Ile-de-France-IX. La recherche est encadrée selon la procédure opératoire standard de l'AP-HP promoteur. L'étude est financée par le Comité national de la recherche clinique dans le cadre du Programme hospitalier de recherche clinique national 2005. L'étude est enregistrée dans la base du National Institute of Health (NIH), accessible à l'adresse suivante : <http://clinicaltrials.gov>.

Références

- [1] Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998;129:433–40.
- [2] Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:877–84.
- [3] Esteban A, Alia I, Ibanez J, Benito S, Tobin MJ, The Spanish Lung Failure Collaborative Group. Modes of mechanical ventilation and weaning. A national survey of Spanish hospitals. *Chest* 1994;106:1188–93.
- [4] Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest* 1997;112:186–92.
- [5] Esteban A, Alia I, Gordo F, Fernandez R, Solsona JF, Vallverdu I, et al., The Spanish Lung Failure Collaborative Group. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:459–65.
- [6] Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, Burke HL, Smith AC, Kelly PT, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 1996;335:1864–9.
- [7] Kollef MH, Shapiro SD, Silver P, St John RE, Prentice D, Sauer S, et al. A randomized, controlled trial of protocol-directed versus physician-directed weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1997;25:567–74.
- [8] Lellouche F, Mancebo J, Jolliet P, Roeseler J, Schortgen F, Dojat M, et al. A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:894–900.
- [9] Alsous F, Khamiees M, DeGirolamo A, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock: a retrospective pilot study. *Chest* 2000;117:1749–54.
- [10] Epstein CD, Peerless JR. Weaning readiness and fluid balance in older critically ill surgical patients. *Am J Crit Care Med* 2006;15:54–64.
- [11] Upadya A, Tilluckdharry L, Muralidharan V, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Fluid balance and weaning outcomes. *Intensive Care Med* 2005;31:1643–7.
- [12] Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Esteban A, Epstein SK, Arabi Y, Apezteguia C, et al. Risk factors for extubation failure in patients following a successful spontaneous breathing trial. *Chest* 2006;130:1664–71.
- [13] Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:990–8.
- [14] Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, Dupont WD, Morris JA, Bernard GR. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2002;30:2175–82.
- [15] Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, de Boisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564–75.
- [16] Lemaire F, Teboul JL, Cinotti L, Giotto G, Abrouk F, Steg G, et al. Acute left ventricular dysfunction during unsuccessful weaning from mechanical ventilation. *Anesthesiology* 1988;69:171–9.
- [17] de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316–22.
- [18] Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998;135:825–32.
- [19] Friedl W, Mair J, Thomas S, Pichler M, Puschendorf B. Relationship between natriuretic peptides and hemodynamics in patients with heart failure at rest and after ergometric exercise. *Clin Chim Acta* 1999;281:121–6.
- [20] Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N, et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:386–91.
- [21] Matsumoto A, Hirata Y, Momomura S, Suzuki E, Yokoyama I, Sata M, et al. Effects of exercise on plasma level of brain natriuretic peptide in congestive heart failure with and without left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1995;129:139–45.
- [22] Mekontso-Dessap A, de Prost N, Girou E, Braconnier F, Lemaire F, Brun-Buisson C, et al. B-type natriuretic peptide and weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2006;32:1529–36.
- [23] Grasso S, Leone A, De Michele M, Anaclerio R, Cafarelli A, Ancona G, et al. Use of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to detect acute cardiac dysfunction during weaning failure in

- difficult-to-wean patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 2007;35:301–3.
- [24] Dojat M, Harf A, Touchard D, Laforest M, Lemaire F, Brochard L. Evaluation of a knowledge-based system providing ventilatory management and decision for extubation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:997–1004.
- [25] Dojat M, Harf A, Touchard D, Lemaire F, Brochard L. Clinical evaluation of a computer-controlled pressure support mode. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1161–6.
- [26] Dojat M, Pachet F, Guessoum Z, Touchard D, Harf A, Brochard L. NeoGanesh: a working system for the automated control of assisted ventilation in ICUs. *Artif Intell Med* 1997;11:97–117.