

ACADEMIE DE PARIS

Année 2017

MEMOIRE

Pour l'obtention du DES

D'Anesthésie-Réanimation

Coordonnateur : Monsieur le Professeur Benoît PLAUD

Par

Anne-Charlotte GIANINAZZI

Présenté et soutenu le 14 Septembre 2017

**Comparaison de dispositifs mécanique et électronique pour
prévenir la sous-pression du ballonnet des sondes
endotrachéales chez les patients ventilés en réanimation.**

Travail effectué sous la direction des docteurs Nicolas ADAM et Qin LU

Et validé par le Professeur LANGERON

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	3
RESUMÉ	4
INTRODUCTION	5
I. Les pneumopathies associées à la ventilation mécanique	5
a. Définition	5
b. Epidémiologie	5
c. Facteurs de risque et mécanismes	5
II. Mesures de prévention	6
III. Contrôle de la pression des ballonnets	7
a. Rationnel du contrôle strict de la pression ballonnet	7
b. Rationnel de l'étude	8
PATIENTS ET METHODES	9
I. Conception de l'étude	9
II. Population étudiée	9
a. Critères d'inclusion	9
b. Critères de non inclusion	9
III. Enregistrement des pressions ballonnets	10
a. Sondes endotrachéales	
b. Dispositifs de contrôle continu de la pression ballonnet	10
c. Matériels de prise de pression et logiciel Physiotrace®	10
d. Périodes d'enregistrement	12
e. Zones de pression	12
IV. Données collectées	12
V. Critères de jugement	13
a. Critère de jugement principal	13
b. Critères de jugement secondaires	13
VI. Analyses statistiques	14
a. Calcul du nombre de sujets nécessaire	14
b. Tests statistiques	14
RÉSULTATS	15
I. Caractéristiques des patients	15
II. Critère de jugement principal	18
III. Pourcentage de temps passé avec une pression ballonnet comprise entre 20 et 30 cmH ₂ O	18
IV. Comparaison des Coefficients de variation de pression du ballonnet	19
V. Nombre de patients ayant une pression ballonnet inférieure à 20 cmH ₂ O pendant au moins 5 secondes sur une période de 2 heures, en fonction du mode ventilatoire	21
VI. Pourcentage de temps passé entre 20 et 30 cmH ₂ O selon le mode ventilatoire	21
DISCUSSION	23
CONCLUSION	28
ANNEXES	29
BIBLIOGRAPHIE	32

LISTE DES ABREVIATIONS

PAVM: Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

VAC: Ventilation assistée contrôlée

VSAI: Ventilation spontanée avec aide inspiratoire

PEP: Pression expiratoire positive

IOT: Intubation oro-trachéale

CV: Coefficient de variation

Pbal: Pression du ballonnet

IGS2: Indice de gravité simplifié

SOFA: Sequential organ failure assessment

RASS : Richmond agitation-sedation scale

BPS : Behavioral pain scale

RESUMÉ

Introduction : Le maintien de la pression du ballonnet des sondes endotrachéales au-dessus de 20 cmH₂O permet de diminuer l'incidence des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique. Il existe plusieurs dispositifs permettant le contrôle continu de cette pression. Notre objectif était de montrer la supériorité d'un dispositif mécanique (Nosten®) par rapport à un dispositif électronique (Tracoe®) pour maintenir en permanence une pression > 20cmH₂O.

Matériels et méthodes : Etude prospective monocentrique en cross-over menée dans une unité de réanimation chirurgicale et après accord d'un comité de protection des personnes. Tous les patients majeurs, ventilés depuis au moins 12 heures étaient éligibles. Pour chaque patient, la pression du ballonnet était enregistrée via le logiciel Physiotrace® pendant 3 périodes consécutives de 2 heures : avec le régulateur Nosten®, avec le régulateur Tracoe®, et sans dispositif de régulation (période contrôle). Le critère de jugement principal était le nombre de patients ayant une pression du ballonnet < 20cmH₂O pendant plus de 5 secondes par période d'enregistrement.

Résultats : Sur 6 mois, 36 patients ont été étudiés. Le nombre de patients présentant une pression du ballonnet < 20cmH₂O pendant plus de 5 secondes était significativement diminué dans le groupe Nosten® (0%) par rapport aux groupes Tracoe® (47%) ($p < 0.0001$) et contrôle (64%) ($p < 0.0001$). Le temps passé avec une pression du ballonnet comprise entre 20 et 30cmH₂O était significativement plus important dans le groupe Nosten® que dans les autres groupes.

Conclusion : Le système mécanique Nosten® est supérieur au dispositif Tracoe® pour prévenir la survenue d'épisodes de sous-pressions.

INTRODUCTION

I. Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique

a. Définition

La pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) est définie par le CTINILS (comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins) comme toute pneumopathie survenant chez un malade dont la respiration est assistée par une machine, soit de manière invasive par un dispositif endotrachéal (sonde naso/orotrachéale ou canule de trachéotomie), soit de manière non invasive par l'intermédiaire d'un masque facial ou d'un autre procédé, dans les 48 heures précédant la survenue de l'infection. Les PAVM sont une des principales infections nosocomiales rencontrées en réanimation ¹.

b. Epidémiologie

Les données épidémiologiques concernant les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique restent limitées et disparates en raison de difficultés de standardisation des critères les définissant et du manque de comparabilité des populations entre les études ^{2,3}.

Selon les études, les PAVM ont une incidence qui varie de 8% à 28%. Elles sont grevées d'une mortalité importante allant de 10% à 30% ainsi que d'une morbidité élevée en relation avec une augmentation de la durée de ventilation mécanique, de la durée de séjour en réanimation et représentent des coûts importants liés aux soins ⁴⁻⁶.

c. Facteurs de risque et mécanismes

Parmi les facteurs de risque de PAVM, on distingue :

- Ceux liés aux patients, non modifiables, avec notamment : le sexe masculin, l'âge élevé, l'obésité, les antécédents de broncho-pneumopathie chronique obstructive, de diabète, de cirrhose ou d'insuffisance rénale chronique, la dénutrition, l'éthylisme chronique, les traitements immunosuppresseurs, la corticothérapie et enfin la gravité de

la maladie aiguë déterminée par un score APACHE (Acute Physiologic and Chronic Health Status) supérieur à 15 ⁷.

- Des facteurs de risque modifiables : l'intubation nasotrachéale, les réintubations⁸, l'administration d'antibiothérapie pour des infections extra pulmonaires ⁹ et enfin une pression du ballonnet < 20 cmH₂O ¹⁰.

Le principal mécanisme des PAVM est la survenue de micro-inhalations, définies par le passage de sécrétions de l'oropharynx vers les voies aériennes inférieures. L'infection est alors due à un déséquilibre entre les défenses immunitaires de l'hôte, l'importance de l'inoculum et la virulence du microorganisme. La présence du matériel de ventilation mécanique est responsable d'une lésion de l'arbre trachéo-bronchique, première barrière contre l'infection à laquelle se surajoute l'affection aiguë et les pathologies chroniques de l'hôte qui modifient la réponse de ce dernier au sepsis¹¹.

II. Mesures de prévention

La prévention des PAVM est devenue un enjeu majeur de santé publique au regard de la morbi-mortalité induite et des coûts élevés. En 2008, une conférence de consensus nationale a donné lieu à des recommandations ¹².

Outre les mesures d'hygiène standard, en particulier l'hygiène des mains par l'utilisation des produits hydro-alcooliques, et une politique raisonnée des antibiotiques, il est dorénavant recommandé d'assurer de façon pluriquotidienne une décontamination naso et oropharyngée par une solution antiseptique, de privilégier l'intubation orotrachéale et d'utiliser la ventilation non invasive (VNI) dans ses indications reconnues. Il est également préconisé de maintenir une pression du ballonnet (Pbal) entre 25 et 30 cmH₂O pour diminuer les micro-inhalations, de privilégier la position proclive et de décider d'un arrêt quotidien des sédations en s'appuyant sur l'évaluation régulière d'un score d'agitation/sédation ¹³⁻¹⁵.

III. Contrôle de la pression du ballonnet

a. Rationnel du contrôle strict de la pression du ballonnet

En dépit de recommandations pour maintenir la Pbal des sondes endotrachéales entre 25 et 30 cmH₂O, cet objectif est rarement atteint dans la plupart des réanimations¹⁶. Une enquête menée auprès de services de réanimation français en 2008 montrait que la surveillance pluriquotidienne de la Pbal était effectuée seulement dans un service sur deux¹⁷. Suivant les études, le pourcentage de temps avec une Pbal < 20 cmH₂O peut représenter jusqu'à 50% du temps^{18,19}. Lorsque la Pbal est surveillée régulièrement, 11% des pressions enregistrées sont inférieures à 20 cmH₂O. Cependant le maintien de la Pbal nécessite en moyenne huit interventions par jour, la plupart du temps pour regonfler le ballonnet¹⁹. En l'absence d'une surveillance régulière, la pression du ballonnet décroît rapidement avec le temps et devient inférieure à 20 cmH₂O en moins de 3 heures^{19,20}. Il devient dès lors difficile de maîtriser la Pbal en l'absence d'un dispositif permettant d'ajuster continuellement la pression. Il existe ainsi de nombreux dispositifs, issus de nombreux fabricants, permettant le contrôle continu de la Pbal. On distingue principalement deux types de dispositifs quels que soient les fabricants : les dispositifs électroniques et les dispositifs mécaniques. Plusieurs études démontrent que le nombre de patients présentant des sous pressions diminue lorsqu'un dispositif pneumatique^{21,22} ou électronique^{23,24} est utilisé. Plus important, il semble que ces dispositifs permettent de diminuer l'incidence des PAVM par rapport à un contrôle discontinu de la Pbal²⁵⁻²⁷.

Par ailleurs, la Pbal ne doit pas excéder 30 cmH₂O, pression au-delà de laquelle peuvent apparaître des lésions ischémiques de la muqueuse trachéales. Une étude ancienne montre en effet que lorsque la Pbal dépasse 30 cmH₂O, la perfusion de la muqueuse trachéale diminue puis est totalement interrompue au-dessus de 50 cmH₂O²⁸. Ce phénomène d'ischémie est responsable d'hémorragies et de l'apparition de lésions trachéales allant de l'œdème et de l'ulcération jusqu'à la sténose trachéale, la fistule oesotrachéale et la trachéomalacie^{29,30}. Là encore, l'emploi de dispositif de régulation de la Pbal permet de diminuer l'incidence des sur-pression du ballonnet,^{24,31}

b. Rationnel de l'étude

Il semble donc que l'utilisation de dispositif de régulation de pression permet un meilleur contrôle de la Pbal au cours du temps et limite les conséquences des sous-pressions (micro-inhalation, pneumopathie) et des sur-pressions (lésions d'ischémie trachéale). Malgré ces données, la dernière actualisation des recommandations américaines ne préconise pas l'utilisation ce type de dispositif en raison de l'absence d'impact sur d'autres critères tels que la durée de la ventilation mécanique ou la durée de séjour en réanimation ³².

De nombreux services de réanimation ont néanmoins adopté de tels systèmes de régulation de la Pbal. S'ils semblent présenter des bénéfices similaires par rapport à la surveillance intermittente de la Pbal, les données de la littérature suggèrent une supériorité des systèmes pneumatiques ³³. D'une part, les données issues des deux principales études randomisées montrent un maintien constant de la Pbal 98% du temps et 79% du temps respectivement avec un régulateur pneumatique ou électronique ^{24,27}. D'autre part, Une étude pilote menée sur 10 patients a comparé l'efficacité d'un système électronique (Tracoe®), à un système mécanique (Nosten®) et à la méthode manuelle au manomètre chez 10 patients et sur 3 périodes consécutives de 3 heures ³⁴. Cette étude montrait une tendance à la supériorité du système mécanique Nosten® dans la prévention des épisodes de sous-pressions.

L'objectif de notre étude était donc de démontrer la supériorité du système mécanique Nosten® par rapport au système électronique Tracoe® et à la méthode de référence au manomètre dans le maintien d'une pression du ballonnet constante.

PATIENTS ET MÉTHODES

I. Conception de l'étude

Il s'agit d'une étude en cross over, prospective et monocentrique, menée sur une période de 6 mois dans une unité de 14 lits du service de réanimation chirurgicale de la Pitié-Salpêtrière.

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique CPP-Ile-de-France-VI du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière ([Annexe 1](#)).

Une note d'information était remise aux patients ou aux proches et la non opposition était recherchée

II. Population étudiée

a. Critères d'inclusion

Tous les patients hospitalisés dans le service, ventilés pendant une période prévisible de plus de 12 heures via une sonde d'intubation orotrachéale ou une canule de trachéotomie étaient éligibles.

Les patients étaient inclus dans l'ordre d'entrée. Si deux patients étaient éligibles le même jour, le patient ayant la durée d'intubation la plus longue était inclus en premier.

b. Critères de non inclusion

N'étaient pas inclus les femmes enceintes, les patients mineurs, ceux nécessitant un sur-gonflage du ballonnet ($> 25 \text{ cmH}_2\text{O}$) pour maintenir l'étanchéité, les patients en limitation thérapeutique et ceux ayant une extubation prévue dans les 6 heures.

III. Enregistrement des pressions ballonnets

a. Sondes endotrachéales

Les sondes d'intubation orotrachéales utilisées dans cette étude possédaient un ballonnet en PVC, à haut volume et basse pression, de forme cylindrique (Super Safety Clear™, Rüschelit®, Teleflex Medical®, Wayne, PA, USA). Les canules de trachéotomies utilisées étaient pourvues d'un ballonnet en PVC, à haut volume et basse pression, de forme cylindrique. Les canules de trachéotomies n'étaient pas fenêtrées (canules traco twist non fenêtrée™, Tracoe medical GmbH®, Francfort, Allemagne).

b. Dispositifs de contrôle continu de la pression du ballonnet

Le système Nosten® (Leved®, Saint-Maur, France) est un dispositif constitué d'un bras de levier équipé d'une masse mobile de 500g à 1Kg qui exerce une pression constante sur un réservoir d'environ 200 ml d'air, connecté en permanence au ballonnet de la sonde d'intubation. Seule la force de gravitation et le positionnement de la masse exercent une pression. Le déplacement de la masse permet de régler très précisément la pression du ballonnet qui reste constante sans intervention extérieure. Il est réutilisable après une désinfection de surface réalisée entre chaque patient. Seul le "soufflet", non stérile, est à changer pour toute connexion à un nouveau patient ([Annexe 2](#)).

Le système Tracoe® (Tracoe medical GmbH®, Francfort, Allemagne) est un système électronique connecté au ballonnet et qui mesure en permanence la pression du ballonnet et l'ajuste automatiquement pour maintenir la pression à 25 cmH₂O ([Annexe 3](#)).

Le manomètre utilisé dans notre service (Cuff Pressure Manometer™, Microcuff GmbH®, Weinheim, Allemagne) permet, en le connectant à la tubulure du ballonnet de la sonde endotrachéale, d'ajuster manuellement la Pbal de manière discontinue.

c. Matériels de prise de pression et logiciel Physiotrace®

Le boîtier de mesure était constitué de 2 capteurs de pression :

- Un capteur de pression connecté au filtre du circuit de ventilation et permettant d'enregistrer la pression des voies aériennes.
- Un capteur de pression connecté au ballonnet de la sonde d'intubation et permettant de mesurer la pression de celui-ci.

Le module était équipé de 2 capteurs piézo-électriques différentiels pour la mesure des 2 pressions. Les 2 signaux étaient échantillonnés à 250 Hz (4 millisecondes de précision sur le calcul des temps) permettant de dépister instantanément une modification de pression.

Les capteurs de pression étaient reliés au filtre et au ballonnet grâce à des tubulures de perfusion, dont l'extrémité du côté de la poche de perfusion avait été coupée. Sur la « voie ballonnet », un robinet 3 voies était ajouté entre le ballonnet et la tubulure, ce qui permettait de regonfler le ballonnet sans désadapter le circuit de mesure, en tournant simplement le robinet.

Le boîtier était relié par un câble USB à un ordinateur possédant le logiciel Physiotrace® (Estaris monitoring, Lille, France), système d'acquisition et de traitement des signaux physiologiques, permettait d'enregistrer simultanément les pressions des voies aériennes et les pressions ballonnet en continu.

Ce logiciel permettait de mesurer ([Annexe 4](#)) :

- Le nombre de secondes avec une Pbal au-dessus de 30 cmH₂O
- Le nombre de secondes avec une Pbal entre 20 et 30 cmH₂O
- Le nombre de secondes avec une Pbal en dessous de 20 cmH₂O
- La pression ballonnet moyenne
- La pression ballonnet maximale
- La pression ballonnet minimale
- La pression de ventilation moyenne

Un fichier était créé pour chaque patient. Les enregistrements pouvaient par la suite être relus dans leur totalité.

d. Périodes d'enregistrement

Pour chaque patient, les pressions étaient enregistrées pendant 3 périodes consécutives de 2 heures à l'aide du logiciel Physiotrace®.

Les trois périodes étaient les suivantes:

- Une période contrôle: sans régulateur de pression
- Une période avec le régulateur Nosten®
- Une période avec le régulateur Tracoe®

L'ordre d'enregistrement était choisi de manière aléatoire par tirage au sort.

Au début de l'enregistrement, la pression ballonnet était réglée manuellement à l'aide d'un manomètre à 25 cmH₂O.

Le mode ventilatoire et le niveau de sédation étaient inchangés pendant les 3 périodes d'enregistrement. Si l'état du patient nécessitait un changement de mode ventilatoire ou de niveau de sédation pendant la période d'enregistrement, le patient était exclu de l'étude.

e. Zones de pression

Trois zones de P_{bal} étaient définies :

- Sous-pression = Pression Ballonnet < 20 cmH₂O
- Normo pression= Pression ballonnet entre 20 et 30 cmH₂O
- Surpression = Pression ballonnet > 30 cmH₂O

IV. Données collectées

Les données ont été colligées à partir de dossiers médicaux informatisés dans un fichier indépendant et anonymisé et comprenaient :

- Les données démographiques : l'âge, le sexe, les antécédents médicaux et chirurgicaux, la prise de traitements immunosuppresseurs, la présence d'une dénutrition, les motifs d'hospitalisation et de ventilation mécanique et les scores IGSII

(Indice de gravité simplifié) et SOFA (Sequential organ failure assessment). Etaient également relevées la durée de ventilation mécanique avant enregistrement, la survenue d'une PAVM et la mortalité en réanimation.

- Les données concernant la ventilation, relevées au début de l'enregistrement : Le type et la taille du dispositif de ventilation (sonde orotrachéale ou canule de trachéotomie), le repère de la sonde, le mode ventilatoire : ventilation assistée contrôlée (VAC) ou ventilation spontanée avec aide inspiratoire (VSAI), le niveau de pression expiratoire positive (PEP), la fréquence respiratoire, le volume courant, l'aide inspiratoire, les pressions de plateaux et de crête et la fraction inspirée d'oxygène.

- Les données concernant la sédation relevées au moment de l'inclusion : le type de sédation, le scores RASS (Richmond agitation-sedation scale), l'adaptation au respirateur selon le score BPS (Behavioral pain scale) et enfin la présence ou non d'efforts répétés de toux.

V. Critères de jugement

a. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était le nombre de patients ayant une pression ballonnet inférieure à 20 cmH₂O pendant 5 secondes ou plus sur une période d'enregistrement de 2 heures.

b. Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La comparaison du pourcentage de temps avec une Pbal comprise entre 20 et 30 cmH₂O sur la période d'enregistrement de 2 heures entre les 3 techniques.
- La comparaison des coefficients de variation (CV) des pressions de ballonnet entre les trois techniques ; $CV = [(P_{balmax} - P_{balmoy}) + (P_{balmoy} - P_{balmin})] / 2$
- La comparaison, pour chacun des trois systèmes, du nombre de patients présentant une Pbal < 20 cmH₂O pendant au moins 5 secondes en fonction du mode ventilatoire, VAC ou VSAI.

- La comparaison, pour chacune des trois techniques, du pourcentage de temps avec une Pbal comprise entre 20 et 30 cmH₂O selon le mode de ventilation, VAC ou VSAI.

VI. Analyses statistiques

a. Calcul du nombre de sujets nécessaires

Le critère de jugement principal était la comparaison du nombre de patients ayant un temps de pression du ballonnet < 20 cmH₂O pendant plus de 5 secondes sur la période d'enregistrement de 2 heures entre le régulateur Nosten® et le régulateur Tracoe®. En se basant sur une incidence de 5% pour une Pbal < 20 cmH₂O avec le régulateur Nosten®²⁷, un risque α de 5% et une puissance de 90%, 32 patients étaient nécessaires pour montrer une différence absolue de 30% entre les régulateurs Nosten® et Tracoe®³⁵.

b. Tests statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées sur le logiciel Sigmastat 3.5 (Systat®, USA). Les données démographiques des patients étaient exprimées en moyenne (écart-type) ou en pourcentage. Les variables continues étaient exprimées en moyenne (écart-type) ou en médiane (Interquartiles) selon la distribution des données. Les proportions étaient comparées par un test du Chi2 avec correction de Bonferroni. Les variables quantitatives entre contrôle, Nosten® et Tracoe® étaient comparées par un test non paramétrique de Friedman suivi d'une analyse post hoc par test de Tukey. Les variables quantitatives en fonction du mode ventilatoire VSAI ou VAC étaient analysées par un test non paramétrique de Mann-Whitney. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

RÉSULTATS

I. Caractéristiques des patients

Deux cent quarante-neuf patients ont été admis en réanimation sur une période de six mois. Parmi eux, 41 patients ont finalement été inclus dans l'étude. Cinq d'entre eux ont été secondairement exclus en raison d'une déconnection au dispositif (Figure 1).

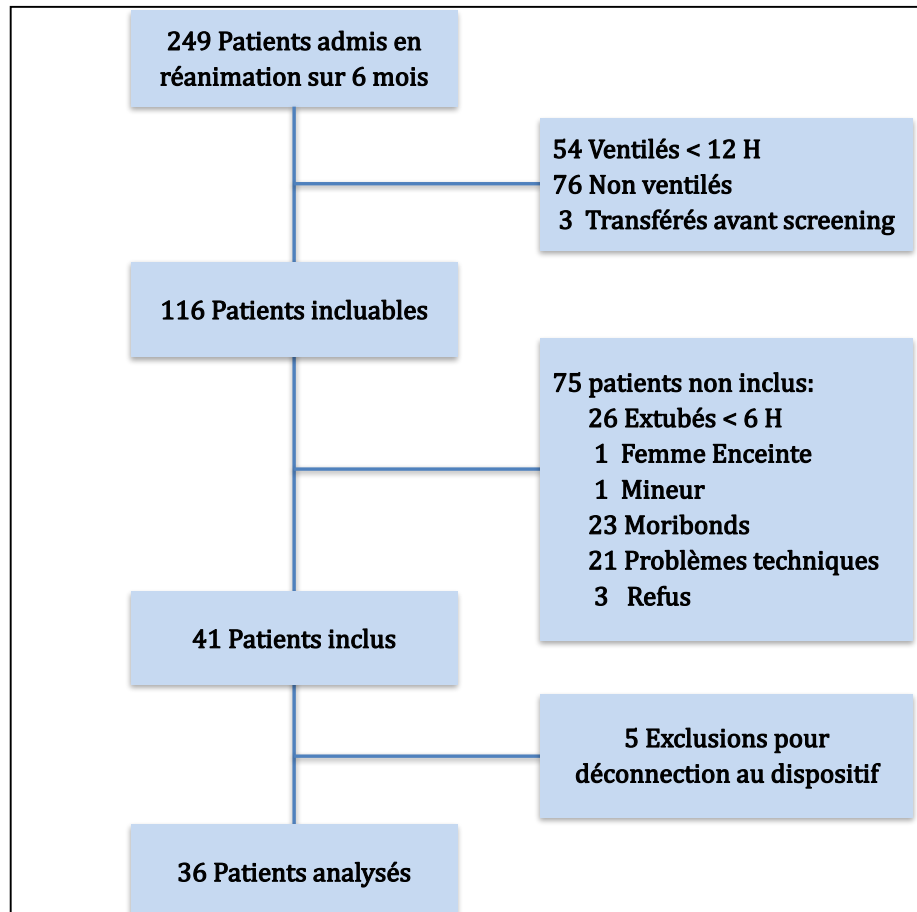


Figure 1 : Diagramme des flux

Aucun patient n'a nécessité de gonfler le ballonnet au-delà de 25 cmH₂O pour en maintenir l'étanchéité.

Les données démographiques sont résumées dans le [Tableau 1](#).

L'âge moyen était de 62 ans, l'IGS2 moyen était de 52 et la mortalité en réanimation était de 28%.

Seul un patient était ventilé à l'aide d'un dispositif de trachéotomie, les autres patients étaient ventilés par sonde d'intubation orotrachéale. Sur les 36 patients, 21 étaient ventilés en VAC au moment de l'inclusion, contre 15 en VSAI.

Le délai médian de jours de ventilation au moment de l'inclusion était de 4 jours.

L'hypnotique majoritairement utilisé était le midazolam (61% des cas) en association avec du sufentanil (78% des cas).

Le score RASS moyen était de -1,2 ($\pm$ 2,0).

Parmi les 36 patients, 10 (28%) présentaient des épisodes de désadaptation au respirateur et 6 (17%) des efforts de toux répétés.

Enfin 13 patients (36%) ont présenté une ou plusieurs PAVM avec, comme germe le plus fréquemment retrouvé, le *Pseudomonas aeruginosa*.

			N=36
Données démographiques	Age (années)		61,5 ± 17,9
	Sexe masculin		25 (69)
	IMC (Kg/m ²)		26,2 ± 4,9
	IGS 2		56 ± 20,4
	SOFA		9,0 ± 4,3
	Décès		10 (28,7)
Motifs de ventilation mécanique *	Post opératoire		20 (55,6)
	Décompensation cardiaque		9 (25)
	Décompensation BPCO		2 (5,6)
	Pneumopathie		11 (30,6)
	SDRA		3 (8,3)
	Traumatisme thoracique		5 (13,9)
	Défaillance neurologique		19 (52,8)
	Défaillance multiviscérale		10 (27,8)
Caractéristiques ventilatoires	Dispositifs endotrachéaux	Trachéotomie	1 (2,8)
		IOT	35 (97,2)
	Modes ventilatoires	VAC	21 (58,3)
		VSAI	15 (41,7)
	Paramètres ventilatoires	Durée de VM avant inclusion (jours)	4 [2 - 7,75]
		Taille sonde	7,6 ± 0,3
		Repère (cm)	23,3 ± 1,4
		PEP (cmH ₂ O)	6,3 ± 1,2
		FR (c/min)	23,5 ± 5,4
		FIO ₂	43,25 ± 10,2
		VT (ml/Kg)	6,3 ± 1,3
		AI (cmH ₂ O)	12,3 ± 3,1
		Pression de plateau (cmH ₂ O)	18,5 ± 4,8
		Pression de crête (cmH ₂ O)	24,6 ± 6,3
Sédation	Patients sédatisés		23 (63,9)
	RASS		-1,2 ± 2,0
	Adapté au respirateur		30 (83,3)
	% Patients ayant ≥ 1 Episode(s) d'agitation		6 (16,7)
	% Patients ayant ≥ 1 Effort(s) de toux		6 (16,7)
Complications liées à la VM	PAVM		13 (36,1)
	Ballonnet poreux		1 (2,8)

Tableau 1 : Données démographiques des patients. Données exprimées en Nombre (%) ou en Moyenne ± Ecart type ou en Médiane [interquartile 25-75] * Un patient pouvait avoir plusieurs motifs de ventilation mécanique

II. Critère de jugement principal

Le nombre de patients ayant présenté une $P_{bal} < 20 \text{ cmH}_2\text{O}$ était respectivement de 0 (0%) dans le groupe Nosten®, 17 (47%) dans le groupe au Tracoe® et 23 (64%) dans le groupe contrôle (Tableau 2). Il existait une différence significative entre les groupes Nosten® et Tracoe® d'une part ($p < 0,0001$) et entre les groupes Nosten et contrôle d'autre part ($p < 0,0001$). En revanche, on ne retrouvait pas de différence entre les groupes Tracoe® et contrôle ($p = 0,23$).

	NOSTEN	TRACOE	CONTRÔLE
Nombre de patients (%) ayant une $P_{bal} < 20 \text{ cmH}_2\text{O}$ pendant au moins 5 secondes sur 2 heures	0 (0%)*, **	17 (47%)	23 (64%)

Tableau 2 : Nombre de patients présentant une $P_{bal} < 20 \text{ cmH}_2\text{O}$ pendant au moins 5 secondes sur une période d'enregistrement de 2 heures. * Nosten® vs Tracoe® : $p = 0,000003$, ** Nosten® vs Contrôle : $p = 0,00000001$.

III. Pourcentage de temps pendant lequel la P_{bal} est comprise entre 20 et 30 cmH_2O

Avec le système Nosten®, la P_{bal} était comprise entre 20 et 30 cmH_2O pendant 99,98% du temps. Avec le système Tracoe®, les objectifs des pressions étaient atteints pendant 99,86% du temps et ils ne l'étaient que pendant 95,45% du temps dans le groupe contrôle (Tableau 3).

Il existait une différence significative entre les groupes Nosten® et Tracoe® d'une part et entre les groupes Nosten® et contrôle d'autre part ($p < 0,05$). En revanche, il n'existait pas de différence significative entre les groupes Tracoe® et contrôle (Figure 2).

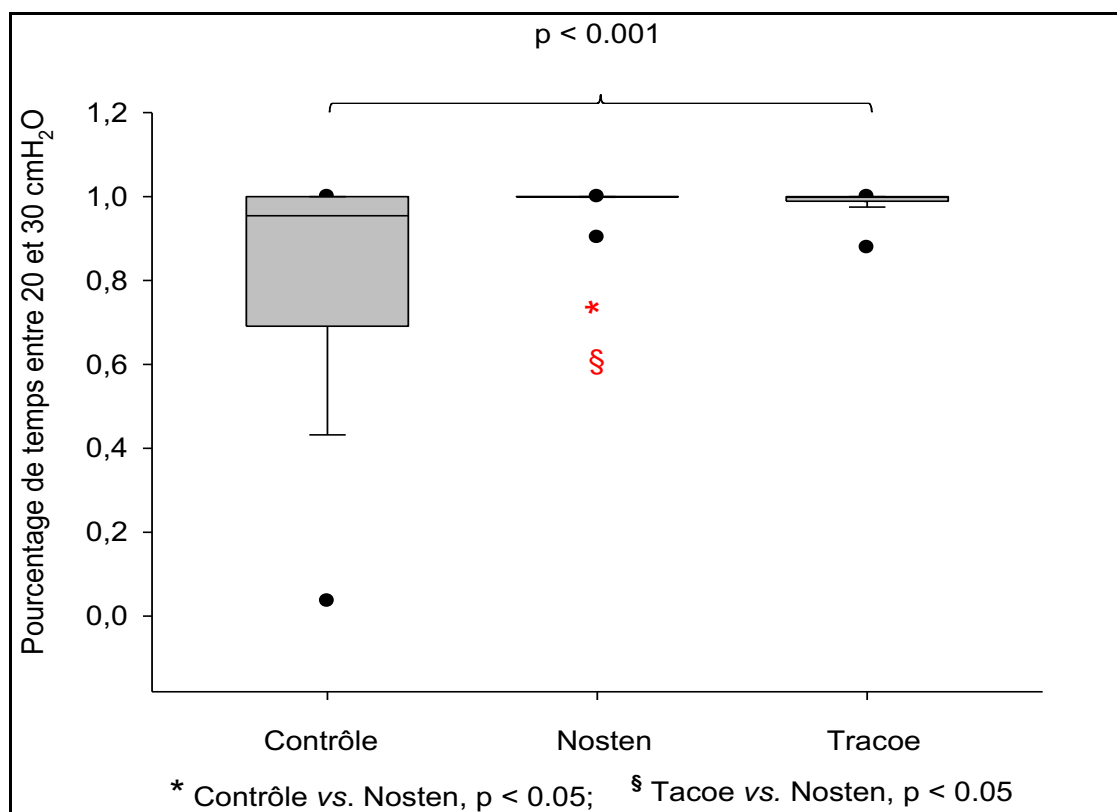


Figure 2 : Box Plot-Comparaison du pourcentage de temps pendant lequel la Pbal est comprise entre 20 et 30 cmH₂O en fonction des différents systèmes de contrôle de pression des ballonnets. p global $< 0,01$. * Nosten® vs Tracoe® : $p < 0,05$. § Nosten® vs Contrôle $p < 0,05$. Tracoe® vs Contrôle : $p > 0,05$

IV. Comparaison des Coefficients de variation de pression du ballonnet

Les CV étaient respectivement de 2,26 [1,0 ; 5,2] dans le groupe Nosten®, de 7,0 [2,8 ; 15,1] dans le groupe Tracoe® et de 9,7 [3,2 ; 22,1] dans le groupe contrôle (Tableau 3).

Le CV était significativement plus bas dans le groupe Nosten® par rapport aux groupes Tracoe® et manuel ($p < 0,05$). En revanche il n'existe pas de différence significative entre le système Tracoe® et le système manuel (Figure 3).

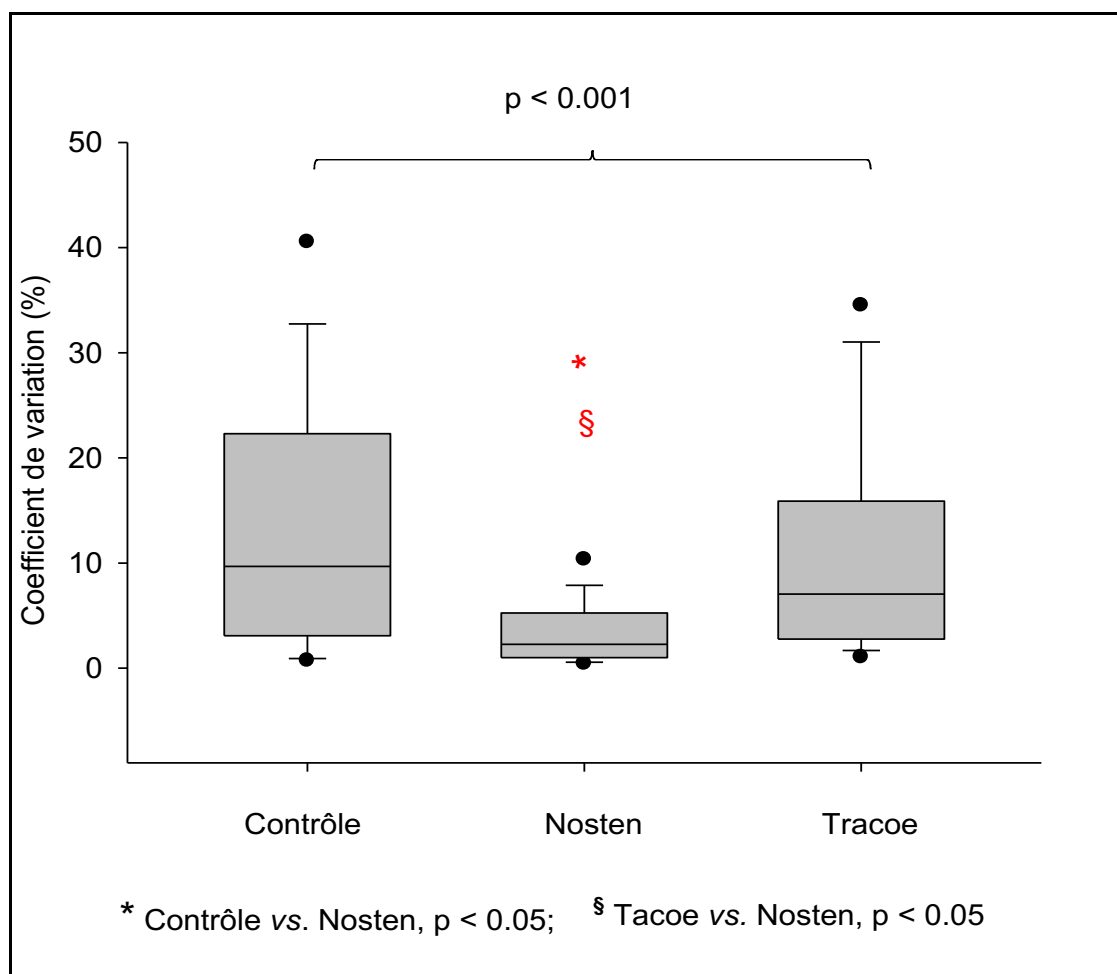


Figure 3 : Box Plot- Comparaison des coefficients de variation (CV) de la Pbal entre les trois dispositifs. p global < 0,01. § Nosten® vs Tracoe® : p<0,05. * Nosten® vs Contrôle p<0,05. Tracoe® vs Contrôle : p>0,05

	NOSTEN	TRACOE	CONTRÔLE
% de temps avec Pbal entre 20 et 30 cmH ₂ O	99,98 [99,94;100]*, **	99,86 [98,90;99,98]	95,45 [69,12;99,98]
% de temps avec Pbal < 20 cmH ₂ O	0,00 [0,00;0,01]*, **	0,05 [0,00;0,17]	0,07 [0,00;29,6]
% de temps avec Pbal > 30 cmH ₂ O	0,00 [0,00;0,00]*, **	0,01 [0,00;0,45]	0,26 [0,00;3,54]
Coefficient de Variation	2,26 [1,0 ; 5,2]*, **	7,0 [2,8 ; 15,1]	9,7 [3,2 ; 22,1]

Tableau 3 : Médiane [interquartile 25-75] du pourcentage de temps pendant lequel la Pbal était comprise entre 20 et 30 cmH₂O, < 20 cmH₂O et > 30 cmH₂O et Coefficient de variation de la Pbal = [(Pbalmax-Pbalmin) + (Pbalmoy-Pbalmin)] / 2 * p < 0,05 versus Tracoe®, ** p < 0,05 versus Contrôle.

V. Nombre de patients ayant une pression ballonnet inférieure à 20 cmH₂O pendant au moins 5 secondes sur une période de 2 heures, en fonction du mode ventilatoire

Aucun patient n'a présenté de sous-pression avec le système Nosten® quel que soit le mode ventilatoire (Tableau 4).

Avec le système Tracoe®, 5 patients sur 15 (33%) ont présenté, en VSAI, une Pbal < 20 cmH₂O pendant au moins 5 secondes sur une période d'enregistrement de 2 heures et 12 patients sur 21 (57%) en VAC. Il n'existait pas de différence significative entre les deux modes ventilatoires (p=0,15)

Enfin, dans le groupe contrôle, 5 patients sur 15 (60%) présentaient, en VSAI, une Pbal < 20 cmH₂O pendant plus de 5 secondes sur une période d'enregistrement de 2 heures et 14 patients sur 21 (66%) en VAC. Il n'existait pas de différence significative entre les deux modes ventilatoires (p=0,68).

	Nombre de patients avec Pbal <20 cmH ₂ O pendant ≥ 5 secondes sur une période de 2H	
	en VAC	en VSAI
NOSTEN	0 (0%)	0 (0%)
TRACOE	12 (57%)	5 (33%)
CONTRÔLE	14 (66%)	5 (60%)

Tableau 4 : Comparaison du nombre de patients ayant une Pbal <20 cmH₂O pendant au moins 5 secondes sur un enregistrement de 2 heures, en fonction du mode ventilatoire, VAC ou VSAI, pour chacun des trois dispositifs

VI. Pourcentage de temps passé entre 20 et 30 cmH₂O selon le mode ventilatoire

En VAC, les pressions des ballonnets étaient dans 100% du temps comprises entre 20 et 30 cmH₂O avec le système Nosten® contre 99,98% du temps en VSAI.

Avec le dispositif Tracoe®, les pressions étaient dans les limites fixées dans 99,77% du temps en VAC et dans 99,98% du temps en VSAI.

Enfin avec la technique de contrôle manuel, les pressions étaient comprises entre 20 et 30 cmH₂O dans 94,49% du temps en VAC et dans 96,41% du temps en VSAI.

Le mode ventilatoire (VAC ou VSAI) n'influe pas sur le pourcentage de temps pendant lequel la P_{bal} était comprise entre 20 et 30 cmH₂O que ce soit avec le dispositif Nosten® (p =0,398), avec le système de contrôle manuel (p= 0,949) ou avec le système Tracoe® (p=0,05)

	% de temps passé entre 20 et 30 cmH ₂ O	
	en VAC	en VSAI
NOSTEN	100 [99,98-100]	99,98 [99,95-100]
TRACOE	99,77 [98,61-99,95] *	99,98 [99,82-99,98]
CONTRÔLE	94,49 [67,13-99,98]	96,41 [75,20-99,98]

Tableau 5 : Comparaison du pourcentage de temps passé entre 20 et 30 cmH₂O en fonction du mode ventilatoire VAC et VSAI, pour chacun des trois dispositifs. Médiane [interquartiles 25-75] * Tracoe VAC versus VSAI : $p \leq 0,05$

DISCUSSION

Cette étude prospective en cross over confirme l'hypothèse selon laquelle le système de contrôle continu mécanique Nosten® est supérieur au système électronique Tracoe® et à la technique de référence au manomètre pour maintenir une pression ballonnet au-dessus de 20 cmH₂O. En effet, aucun des 36 patients n'a présenté d'épisode de pression inférieure à 20 cmH₂O sur une période d'enregistrement de deux heures contre 47% des patients pour le dispositif Tracoe® et 63% des patients pour la technique de référence au manomètre.

Cette supériorité du système Nosten® est également retrouvée sur les critères de jugement secondaires. Il semble que la Pbal subisse moins de variation avec Nosten® comme en témoignent le faible coefficient de variation et l'importance du temps avec une Pbal comprise entre 20 et 30 cmH₂O (99,98%). Ces données sont en accord avec celles de la littérature. Nseir et al, ²⁷ retrouvaient moins de 4% d'épisodes de sous-pression avec Nosten® et des données similaires concernant le maintien de Pbal constante entre 20 et 30 cmH₂O.

Nous avons basé le calcul du nombre de sujets nécessaire sur l'étude de Nseir et al, ²⁷ et nous constatons un taux plus faible que dans leur étude. Nseir et al, ont rapporté tout épisode de Pbal inférieur à 20 cmH₂O, sans notion de durée (la précision avec le logiciel Physiotrace® est de l'ordre de la milliseconde) ce qui explique probablement cette différence.

Concernant le dispositif électronique Tracoe®, notre étude révèle que malgré le maintien de la Pbal entre 20 et 30 cmH₂O pendant 99,86% du temps, presque un patient sur deux (47%) présentait une Pbal inférieure à 20 cmH₂O pendant au moins 5 secondes sur 2 heures. Il semble que le système Tracoe® soit responsable d'importantes variations de la Pbal, comme en témoigne le coefficient de variation élevé. Une étude in vitro ³⁵ avait déjà mis en évidence de nombreux épisodes de sous-pressions avec le dispositif Tracoe®, attribués à une surcompensation des épisodes de sur-pressions. Le temps de réaction du système Tracoe® semble plus élevé que celui du système Nosten® ce qui entraîne des amplitudes importantes de variation de pression pour obtenir le maintien d'une pression moyenne à 20 cmH₂O. Cette

hypothèse est parfaitement illustrée par l'analyse des tracés obtenus à l'aide du logiciel Physiotrace®.

En effet, bien que la pression moyenne du ballonnet soit maintenue constante, il existe de nombreux épisodes de déflations faisant suite à une sur-pression (par exemple lors d'un effort de toux ou lors d'une aspiration endotrachéale) (Figures 4 et 5).

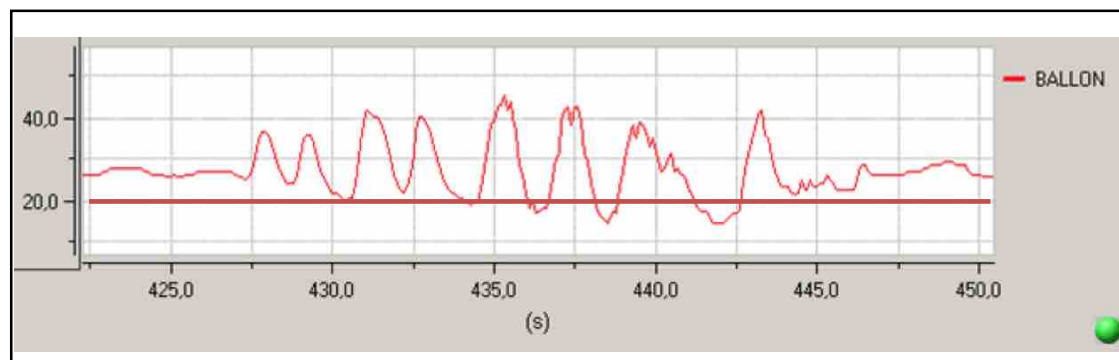


Figure 4 : Dysrégulation par le système électronique (Tracoe®) : surcompensations des surpressions responsable de sous pressions < 20 cmH₂O

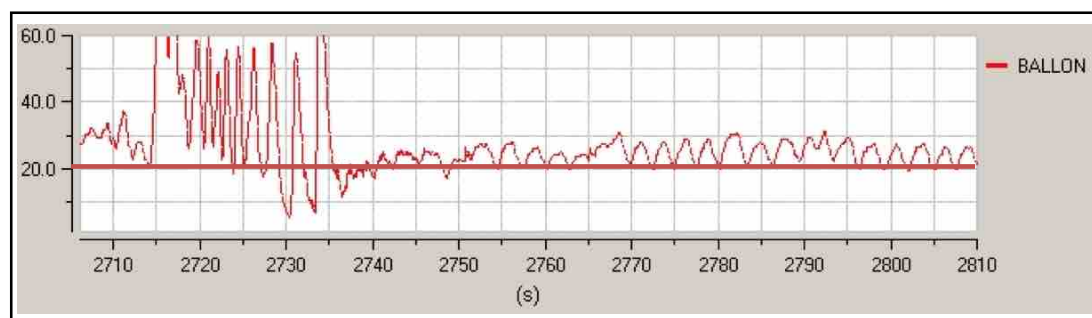


Figure 5 : Dysrégulation par le système électronique (Tracoe®) : surcompensations des surpressions lors d'un effort de toux, responsable de sous pressions < 20 cmH₂O

Quant au contrôle discontinu de la pression du ballonnet via un manomètre, notre étude révèle que près de deux tiers des patients présentent des épisodes prolongés de sous-pression. Nseir et al, et Jaillette et al, ^{22,27} retrouvaient des résultats comparables avec respectivement 55% et 68% des patients avec un ou plusieurs épisodes de Pbal inférieure à 20 cmH₂O. Outre ces phénomènes de déflation, nos résultats retrouvaient d'importantes variations de pression dont le coefficient de variation élevé et l'analyse des tracés en sont les témoins. La figure 6 illustre bien les variations des pressions du ballonnet lors de variations importantes de pressions dans

les voies aériennes des patients. Ces dernières semblaient être d'avantage présentes chez les patients agités et désadaptés.

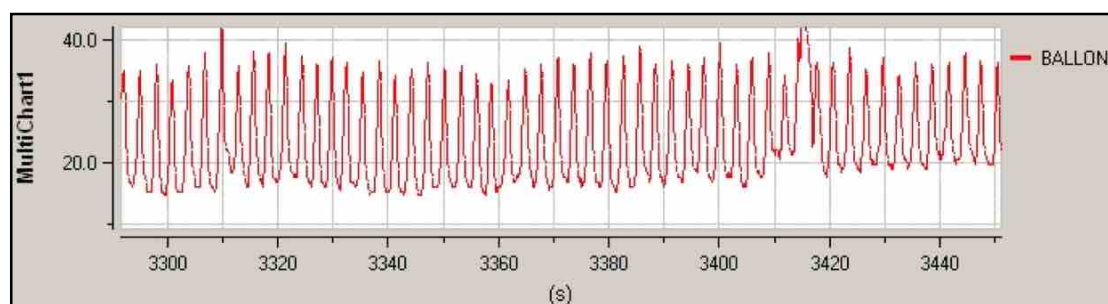


Figure 6 : Contrôle au manomètre : Sur et sous pression lors des efforts respiratoires d'un patient

Enfin, l'analyse de l'un des tracés retrouvait une déflation progressive probablement en rapport avec un ballonnet de la sonde d'intubation poreux et responsable d'un temps prolongé avec une pression inférieure à 20cmH₂O (Figure 7). Chez ce même patient, la Pbal ne diminuait pas au cours du temps avec les systèmes de régulation Tracoe® ou Nosten®.

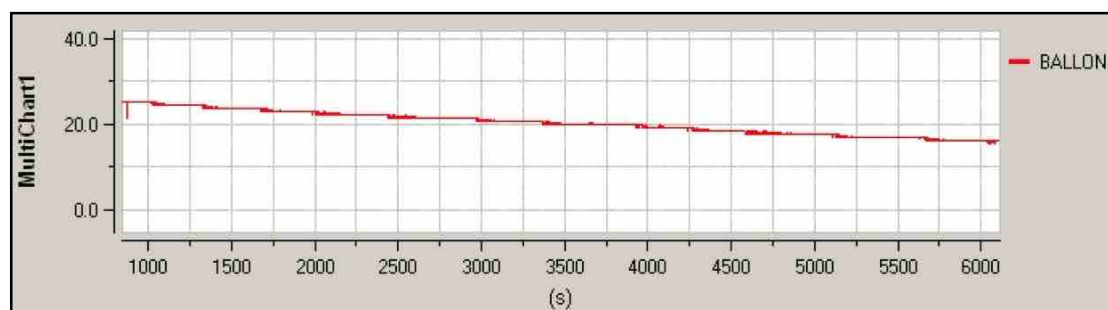


Figure 7 : Contrôle au manomètre : Déflation progressive

La littérature rapporte deux principaux facteurs de risques indépendants de sous-pressions¹⁸ : La ventilation prolongée et l'absence de sédation. Chez les patients ventilés en VSAI, la sédation est souvent réduite ou absente. Nous voulions tester l'hypothèse de l'augmentation de fréquence de sous-pression en mode VSAI. Cette hypothèse n'a pas pu être confirmée par les résultats, probablement due au manque de puissance de l'étude, notre calcul d'effectif n'ayant pas été fait sur ce critère.

Cette étude présente cependant un certain nombre de limites. Ainsi, nous retrouvons un taux de patients présentant une Pbal inférieure à 20 cmH₂O de 0%, contrairement à Nseir et al,²⁷ dont le taux était de 3 à 4%. Comme discuté en amont, il y a une différence de définition de la sous pression du ballonnet entre cette étude et la nôtre. Il n'existe pas de consensus pour définir la durée nécessaire d'une Pbal inférieure à 20cmH₂O pour en faire une sous pression du ballonnet. La plupart des auteurs prennent en compte chaque épisode de sous-pression y compris ceux inférieurs à 1 seconde^{18,24,27}. Il nous est apparu nécessaire de fixer un seuil cliniquement pertinent, ne pouvant être assimilé à un artéfact et pouvant avoir un réel impact sur la survenue de micro-inhalations. Une déflation de 5 secondes sur une période de 2 heures pourrait correspondre à 1 minute sur une période de 24 heures ce qui nous semblait être un délai cliniquement pertinent. Nous reconnaissons néanmoins qu'il s'agit d'une définition totalement arbitraire.

De plus, le logiciel Physiotrace® ne nous permettait pas de distinguer le nombre d'épisodes de sous-pression sur cette durée de 5 secondes et il n'existe pas dans la littérature d'étude qui compare l'impact de nombreux et courts épisodes de déflation à un épisode unique et prolongé.

Quant au choix de périodes d'enregistrement de 2 heures, il reposait sur la nécessité de réaliser l'ensemble des mesures pour un patient donné sur une journée. En effet, seules deux personnes étaient habilitées à faire ces enregistrements et mesures. Ceci engendre un biais de sélection car certains patients n'ont pas été inclus lorsque les investigateurs n'étaient pas sur place. Cela engendre également un biais de mesure puisque la répartition temporelle des variations de pression n'est pas linéaire. Un enregistrement plus long ou plus court pourrait ne pas donner les mêmes résultats. Néanmoins, il est difficile de conserver des conditions d'enregistrements uniformes sur un même patient sur des durées plus longues. Ainsi, les modifications de mode ventilatoire, de paramètres ventilatoires, les extubations, transports ou prélèvements respiratoires sont autant de phénomènes qui peuvent biaiser le recueil de données. Les principales études sur le sujet comparent les dispositifs sur des durées plus longues (habituellement 24h) mais ce sont des études en groupes parallèles^{24,25,27} ; la nôtre était en cross-over.

Enfin, cette étude était uniquement destinée à tester la performance de deux outils de contrôle de la pression du ballonnet. Il existe différents modèles de

régulateurs mécaniques et électroniques de la pression du ballonnet et nos résultats ne sont pas généralisables à tous les dispositifs existants. Même si les résultats tendent à montrer que le dispositif mécanique Nosten® est supérieur au dispositif électronique Tracoe®, le système Nosten® est un dispositif onéreux et sa supériorité clinique reste à prouver sur des critères de jugement plus pertinents cliniquement. La réalisation d'études randomisées et contrôlées comparant les deux systèmes et testant la diminution des PAVM, la durée de la ventilation mécanique ou encore la durée de séjour sera nécessaire avant sa généralisation.

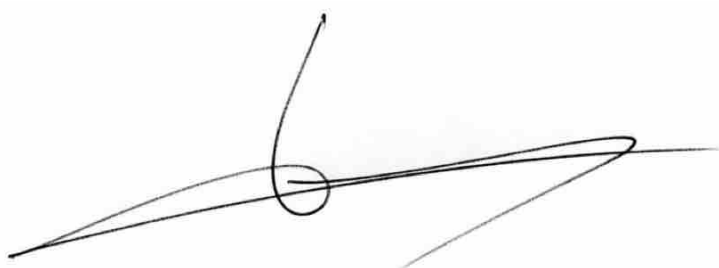
Dans cette optique et depuis août 2015 est lancée une étude multicentrique ayant pour objectif de déterminer si le système Nosten® permet de diminuer ou non l'incidence des pneumopathies liées à la ventilation mécanique : « Simple Mechanical Device to Control Pressure in the Balloon of the Endotracheal Tube to Prevent Ventilator-acquired Pneumonia (PAV-PROTECT) » (NCT02514655).

Nos résultats et ceux de cette nouvelle étude, s'ils venaient à être confirmés, pourraient être à l'origine d'une modification des recommandations qui ne préconisent pas, à l'heure actuelle, l'utilisation de système de contrôle continu de la pression des ballonnets pour prévenir les PAVM.

CONCLUSION

Cette étude prospective en cross over a montré la supériorité du système de contrôle continu mécanique Nosten® par rapport au dispositif électronique Tracoe® et à la technique de référence au manomètre pour maintenir une pression ballonnet au-dessus de 20 cmH₂O.

Le maintien de la pression des ballonnets des sondes d'intubation au-dessus de 20 cmH₂O permet de diminuer l'incidence des pneumopathies associées à la ventilation mécanique. Ces dernières sont grevées d'une morbi-mortalité importante et si ces résultats venaient à être confirmés, ils pourraient donner lieu à une modification des recommandations et à la généralisation des dispositifs mécaniques de contrôle continu de la pression des ballonnets.



Professeur Olivier Langeron

ANNEXES

CPP - Ile-de-France VI Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

Président : Nathalie BRION

Vice-Président : Christophe DEMONFAUCON

Magali BOUVIER - Laurent CAPELLE - Micheline DENANCE - Marie-Hélène FIEVET - Anne-Marie FONCELLE - Marie GICQUEL-BENADE - Clarisse GOUDIN - Gilles HUBERFELD - Nathalie JOUNIAUX-DELBEZ - Annie LE FRANC - Christiane LOOTENS - Marie-Cécile MASURE - Michèle MEUNIER-ROTIVAL - Anne-Laure MORIN - Thang NGUYEN - Benoît ROUSSEAU - Alexia SAVIGNONI - Marie-Pascale SCHULLER - Sophie TEZENAS DU MONTCEL - Dominique VARIN

Dr Nicolas ADAM
Réanimation chirurgicale du Pr O. LANGERON
Département d'anesthésie

Pitié-Salpêtrière

Paris, le 30 septembre 2016

Objet : Cadre réglementaire de l'étude

Cher Confrère,

Lors de la séance 28 septembre 2016, le comité a examiné votre projet d'étude intitulé :
« Etude prospective, randomisée, contrôlée, monocentrique, en cross over comparant différents dispositifs de mesure de pressions de ballonnet de sondes d'intubation... ». Il s'agit d'une étude observationnelle qui n'entre pas dans le cadre de la loi de recherche biomédicale, par conséquent le CPP ne voit aucune objection à sa réalisation.

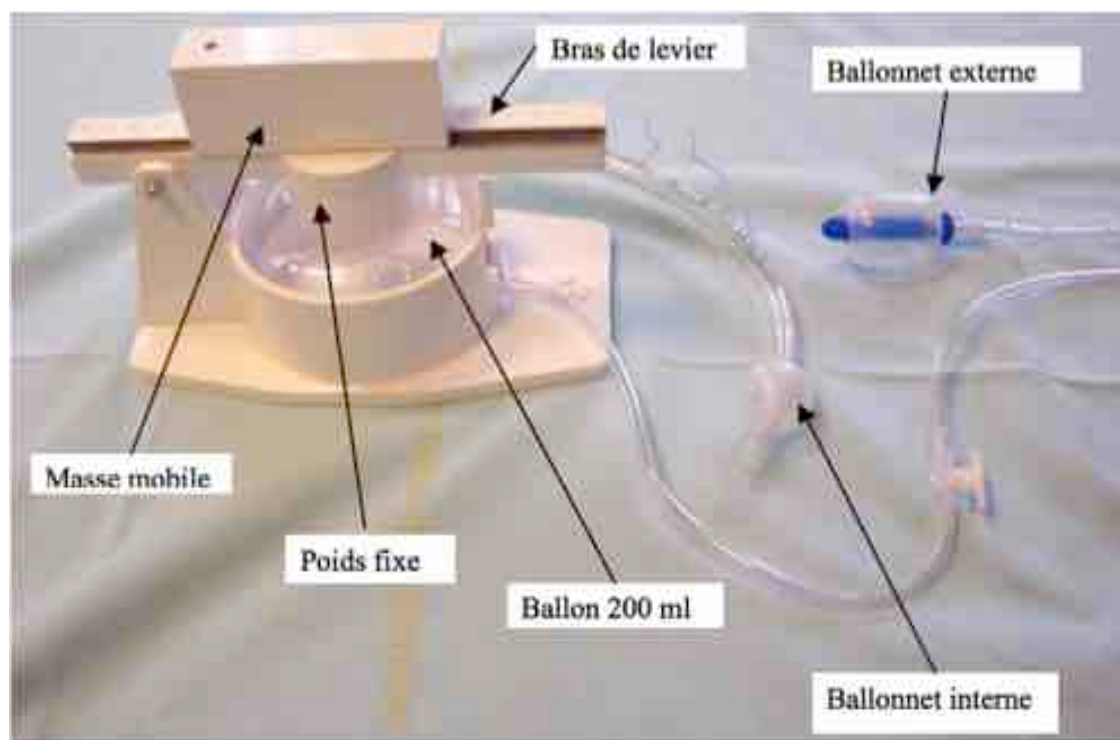
Je vous prie d'agréer, Cher Confrère, mes salutations distinguées.



La Présidente
Pr BRION Nathalie

4, Bâtiment de La Force -47, Boulevard de l'Hôpital 75651 Paris Cedex 13
Tél : 01 42 16 16 83 Fax : 01 42 16 27 15

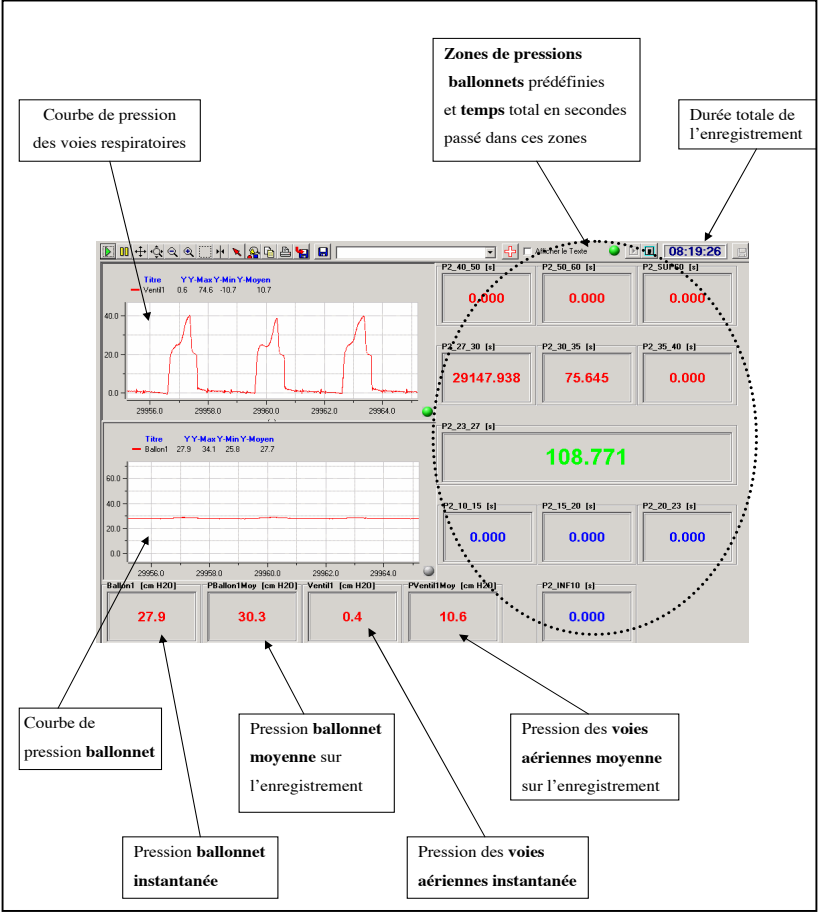
Annexe 1 : Avis du CPP Ile-de-France VI



Annexe 2 : Système Nosten®



Annexe 3 : Système Tracoe®



Annexe 4 : Logiciel Physiotrace ®

BIBLIOGRAPHIE

1. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama* 2009;302:2323-9.
2. Novosel TJ, Hodge LA, Weireter LJ, et al. Ventilator-associated pneumonia: depends on your definition. *Am Surg* 2012;78:851-4.
3. Skrupky LP, McConnell K, Dallas J, Kollef MH. A comparison of ventilator-associated pneumonia rates as identified according to the National Healthcare Safety Network and American College of Chest Physicians criteria. *Critical care medicine* 2012;40:281-4.
4. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002;165:867-903.
5. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999;159:1249-56.
6. Alp E, Guven M, Yildiz O, Aygen B, Voss A, Doganay M. Incidence, risk factors and mortality of nosocomial pneumonia in intensive care units: a prospective study. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials* 2004;3:17.
7. Bonten MJ. Healthcare epidemiology: Ventilator-associated pneumonia: preventing the inevitable. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2011;52:115-21.
8. Torres A, Aznar R, Gatell JM, et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *The American review of respiratory disease* 1990;142:523-8.
9. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *Jama* 1996;275:308-14.
10. Rello J, Sonora R, Jubert P, Artigas A, Rue M, Valles J. Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1996;154:111-5.
11. Diaz E, Rodriguez AH, Rello J. Ventilator-associated pneumonia: issues related to the artificial airway. *Respiratory care* 2005;50:900-6; discussion 6-9.
12. Societe francaise d'anesthesie et de r, Societe de reanimation de langue f. [Prevention of hospital-acquired sepsis in intensive care unit (except cross transmission and neonate)]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation* 2009;28:912-20.
13. American Thoracic S, Infectious Diseases Society of A. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005;171:388-416.
14. Bouadma L, Mourvillier B, Deiler V, et al. A multifaceted program to prevent ventilator-associated pneumonia: impact on compliance with preventive measures. *Critical care medicine* 2010;38:789-96.
15. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infection control and hospital epidemiology* 2014;35 Suppl 2:S133-54.

16. Talekar CR, Udy AA, Boots RJ, Lipman J, Cook D. Tracheal cuff pressure monitoring in the ICU: a literature review and survey of current practice in Queensland. *Anaesthesia and intensive care* 2014;42:761-70.
17. E. Bertholet LB, I. Camilattoc, K. Clabaultd, X. Delabranhec,, S. Draye LF, I. Hauchardd, C. Ledroitg, I. Leliash, V. Lombardoi, Y. Maetensj, A. Roche, F. Schortgenk*, S. Soing-Altrachk,, A. Soury-Lavergnef CdcsidlS. Prévention des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) : résultats de l'enquête de la SRLF 2008. *Réanimation* 2010;19:366-73.
18. Nseir S, Brisson H, Marquette CH, et al. Variations in endotracheal cuff pressure in intubated critically ill patients: prevalence and risk factors. *European journal of anaesthesiology* 2009;26:229-34.
19. Sole ML, Su X, Talbert S, et al. Evaluation of an intervention to maintain endotracheal tube cuff pressure within therapeutic range. *American journal of critical care : an official publication, American Association of Critical-Care Nurses* 2011;20:109-17; quiz 18.
20. Motoyama A, Asai S, Konami H, et al. Changes in endotracheal tube cuff pressure in mechanically ventilated adult patients. *Journal of intensive care* 2014;2:7.
21. Farre R, Rotger M, Ferre M, Torres A, Navajas D. Automatic regulation of the cuff pressure in endotracheally-intubated patients. *The European respiratory journal* 2002;20:1010-3.
22. Jaillette E, Zerimech F, De Jonckheere J, et al. Efficiency of a pneumatic device in controlling cuff pressure of polyurethane-cuffed tracheal tubes: a randomized controlled study. *BMC anesthesiology* 2013;13:50.
23. Rouze A, De Jonckheere J, Zerimech F, et al. Efficiency of an electronic device in controlling tracheal cuff pressure in critically ill patients: a randomized controlled crossover study. *Annals of intensive care* 2016;6:93.
24. Valencia M, Ferrer M, Farre R, et al. Automatic control of tracheal tube cuff pressure in ventilated patients in semirecumbent position: a randomized trial. *Critical care medicine* 2007;35:1543-9.
25. Lorente L, Lecuona M, Jimenez A, et al. Continuous endotracheal tube cuff pressure control system protects against ventilator-associated pneumonia. *Critical care* 2014;18:R77.
26. Nseir S, Lorente L, Ferrer M, et al. Continuous control of tracheal cuff pressure for VAP prevention: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Annals of intensive care* 2015;5:43.
27. Nseir S, Zerimech F, Fournier C, et al. Continuous control of tracheal cuff pressure and microaspiration of gastric contents in critically ill patients. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2011;184:1041-7.
28. Seegobin RD, van Hasselt GL. Endotracheal cuff pressure and tracheal mucosal blood flow: endoscopic study of effects of four large volume cuffs. *British medical journal* 1984;288:965-8.
29. Brichet A, Verkindre C, Ramon P, Marquette CH. [Post-intubation tracheal stenosis]. *Revue des maladies respiratoires* 1999;16:685-92.
30. Nseir S, Duguet A, Copin MC, et al. Continuous control of endotracheal cuff pressure and tracheal wall damage: a randomized controlled animal study. *Critical care* 2007;11:R109.

31. Duguet A, D'Amico L, Biondi G, Prodanovic H, Gonzalez-Bermejo J, Similowski T. Control of tracheal cuff pressure: a pilot study using a pneumatic device. *Intensive care medicine* 2007;33:128-32.
32. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2016;63:e61-e111.
33. Jaillette E, Martin-Loeches I, Artigas A, Nseir S. Optimal care and design of the tracheal cuff in the critically ill patient. *Annals of intensive care* 2014;4:7.
34. Brisson HB, B. ; Lu, Q. ; Rouby, J.J. . Comparison of two automated endotracheal cuff pressure regulators device in intubated critically ill patients: mechanical and electronic. *Intensive care medicine* 2011;37:296.
35. Weiss M, Doell C, Koepfer N, Madjdpour C, Woitzek K, Bernet V. Rapid pressure compensation by automated cuff pressure controllers worsens sealing in tracheal tubes. *British journal of anaesthesia* 2009;102:273-8.