srlf
SOCIÉTÉ
DE RÉANIMATION
DE LANGUE FRANÇAISE

Recommandations Formalisées d'Experts

Prise en charge du Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe (SDRA) de l'adulte à la phase initiale

RFE sous l'égide de la SRLF

Société de Réanimation de Langue Française

Management of early Acute Respiratory Distress Syndrome in adults

Auteurs : Laurent Papazian, Cécile Aubron, Laurent Brochard, Jean-Daniel Chiche, Alain Combes, Didier Dreyfuss, Jean-Marie Forel, Claude Guérin, Samir Jaber, Armand Mekontso-Dessap, Alain Mercat, Jean-Christophe Richard, Damien Roux, Antoine Vieillard-Baron, Henri Faure.

Coordonnateur d'experts : Laurent Papazian, Service de Médecine Intensive - Réanimation, Hôpital Nord, Chemin des Bourrely, 13015 Marseille ; laurent.papazian@ap-hm.fr

Organisateur : Henri Faure, Service de Médecine Intensive Réanimation, CHI Robert Ballanger, 93602 Aulnay-Sous-Bois, France ; Henri.Faure@ch-aulnay.fr

Groupe d'experts : Cécile Aubron (Brest), Laurent Brochard (Toronto), Jean-Daniel Chiche (Paris), Alain Combes (Paris), Didier Dreyfuss (Colombes), Jean-Marie Forel (Marseille), Claude Guérin (Lyon), Samir Jaber (Montpellier), Armand Mekontso-Dessap (Créteil), Alain Mercat (Angers), Jean-Christophe Richard (Annecy), Damien Roux (Colombes), Antoine Vieillard-Baron (Boulogne).

Groupe de Lecture : *Commission des Référentiels et de l'Évaluation de la SRLF : Max Guillot (Strasbourg), Naïke Bigé (Paris), Laetitia Bodet-Contentin (Tours), Rémi Bruyère (Bourg-en-Bresse), Charles Cerf (Suresnes), Julien Duvivier (Draguignan), Henri Faure (Aulnay-sous-Bois), Marion Grimaud (Paris), Sandrine Jean (Paris), Antoine Kimmoun (Vandœuvre-lès-Nancy), Erwan L'Her (Brest), Éric Mariotte (Paris), Virginie Maxime (Garches), Chirine Mossadegh (Paris), Élie Zogheib (Amiens).*

Texte validé par le conseil d'administration de la SRLF (20/12/2018).

Introduction

Le syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) est un processus inflammatoire atteignant les poumons induisant un œdème pulmonaire non-hydrostatique, riche en protéines. Les conséquences immédiates sont l'apparition d'une hypoxémie profonde, une diminution de la compliance pulmonaire ainsi qu'une augmentation du shunt intra-pulmonaire et de l'espace-mort. Au plan ultrastructural, on retrouve une inflammation aigüe de la barrière alvéolo-capillaire, une déplétion en surfactant et une baisse de l'aération pulmonaire.

La définition la plus récente du SDRA dite définition de Berlin, a été proposée par une groupe de travail sous l'égide de l'European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) (1). Le SDRA y est défini par la présence dans les 7 jours suivant une pathologie pulmonaire ou extra-pulmonaire aigüe de l'association d'une hypoxémie aigüe ($PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg) chez un patient ventilé avec une pression expiratoire positive (PEP) de 5 cmH_2O au moins, ainsi que d'infiltrats radiologiques bilatéraux non entièrement expliqués par une insuffisance cardiaque ou une surcharge volémique. La définition de Berlin distingue les SDRA selon le rapport PaO_2/FiO_2 en SDRA légers ($200 < PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg), SDRA modérés ($100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg) et SDRA sévères ($PaO_2/FiO_2 \leq 100$ mmHg).

Concernant l'épidémiologie du SDRA, de nombreuses informations récentes viennent de l'étude LUNG SAFE, une étude internationale, multicentrique, prospective réalisée dans 50 pays et ayant inclus plus de 29 000 patients (2). Durant l'étude, les admissions pour SDRA ont concerné 10,4% des patients de réanimation et 23,4% des malades ventilés. La mortalité hospitalière se situe à 40% environ, atteignant 45% des patients présentant un SDRA sévère (2-4). Elle augmente avec la sévérité du SDRA (2). De plus, des séquelles physiques, psychologiques et cognitives significatives avec une altération importante de la qualité de vie ont été rapportées jusqu'à 5 ans après le SDRA (5).

Un des résultats les plus importants de l'étude LUNG SAFE a été que le SDRA n'était pas identifié comme tel par le clinicien en charge du patient dans près de 40% des cas (2). Cela était davantage le cas dans les formes légères de SDRA où seulement 51,3% des SDRA étaient identifiés (2). Au moment où l'ensemble des critères de SDRA étaient réunis, seulement 34% des patients étaient identifiés comme tels, laissant supposer que le traitement, en particulier la ventilation mécanique, était adapté avec retard (2). Ceci est la raison majeure pour laquelle ces RFE ne sont pas limitées aux seuls patients présentant un SDRA sévère mais visent à produire quelques recommandations pour l'ensemble des patients de réanimation soumis à une ventilation mécanique.

Concernant la prise en charge thérapeutique des patients présentant un SDRA, les résultats de l'étude LUNG SAFE suggèrent que les réglages ventilatoires utilisés ne respectaient pas entièrement les principes d'une ventilation protectrice (2). Ainsi, la pression de plateau (Pplat) n'était mesurée que chez 40,1% des patients ayant un SDRA (2). Deux-tiers seulement des patients pour lesquels la Pplat était reportée recevaient une ventilation mécanique protectrice (volume courant ≤ 8 mL/kg de poids prédit par la taille (PPT) et Pplat ≤ 30 cm H_2O) (2). L'analyse de l'étude LUNG SAFE montre également l'absence de relation entre la PEP et le rapport PaO_2/FIO_2 (2). En revanche il y avait une relation inverse entre la FIO_2 et la SpO_2, suggérant que les cliniciens utilisent plutôt la FIO_2 pour traiter l'hypoxémie. Enfin, le décubitus ventral n'était utilisé que chez 8 % des patients présentant un SDRA, et donc essentiellement en technique de « sauvetage » (2).

L'amélioration de la mortalité associée au SDRA au cours des 20 dernières années semble largement expliquée par la réduction des lésions induites par la ventilation mécanique (VILI). Les VILI sont essentiellement liées au volotraumatisme étroitement associée au « strain » et au « stress ». Le stress pulmonaire correspond à la pression transpulmonaire (pression alvéolaire – pression pleurale), et le strain au changement du volume pulmonaire rapporté à la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) du poumon lésé à PEP = 0. Le volotraumatisme correspond donc à l'excès généralisé de stress et de strain sur le poumon lésé (6-8). Des études scannographiques et des études physiologiques de grande qualité ont montré que les lésions pulmonaires étaient inégalement réparties avec des zones lésées ou atélectasiées coexistant avec des territoires alvéolaires aérés de structure proche de la normale (9). Le SDRA n'est pas une maladie mais un regroupement syndromique défini par des variables cliniques et paracliniques. Les stratégies de ventilation mécanique protectrice basées sur une approche physiopathologique ont montré leur intérêt dans l'amélioration du pronostic. La limitation des VILI vise ainsi à réduire le volotraumatisme (réduction du stress et du strain). La limitation des pressions a l'avantage théorique de réduire la surdistension des zones aérées en préservant l'état hémodynamique.

Les dernières recommandations d'experts de la SRLF datent de plus de 20 ans. Il devenait donc urgent de rafraichir ces données. L'objectif principal de ces RFE a été de volontairement limiter les sujets aux domaines les mieux étudiés de façon à fournir aux praticiens des recommandations solides avec un niveau d'agrément important entre experts. Certains aspects très importants de la prise en charge n'ont volontairement pas été abordés en raison de l'insuffisance de l'évaluation de leurs effets sur le pronostic (fréquence respiratoire, notion de « mechanical power », objectifs d'oxygénation, de pH, de PaCO2…). Le sujet a aussi été restreint à l'adulte et à la phase aigüe du SDRA (les premiers jours) et à la ventilation mécanique invasive.

Méthode

Ces recommandations sont le résultat du travail d'un groupe d'experts réuni par la SRLF. Dans un premier temps, le comité d'organisation a défini les questions à traiter. Il a ensuite désigné les experts en charge de chacune d'entre elles. Les questions ont été formulées selon un format PICO (*Patients Intervention Comparaison Outcome*) après une première réunion du groupe d'experts. L'analyse de la littérature a été conduite selon la méthodologie GRADE (*Grade of Recommendation Assessment, Development and Evaluation*). Un niveau de preuve a été défini pour chacune des références bibliographiques citées en fonction du type et de la qualité méthodologique de l'étude. Un niveau global de preuve a été déterminé pour les différents critères de jugement. Les experts ont alors formulé des recommandations selon la méthodologie GRADE (Tableau 1).

Un niveau global de preuve élevé permettait de formuler une recommandation « forte » (il faut faire… GRADE 1+, il ne faut pas faire… GRADE 1-). Un niveau global de preuve modéré, faible ou très faible aboutissait à l'écriture d'une recommandation « optionnelle » (il faut probablement faire… GRADE 2+, il faut probablement ne pas faire… GRADE 2-). Lorsque la littérature était inexistante ou insuffisante, la question pouvait faire l'objet d'une recommandation sous la forme d'un avis d'experts (les experts suggèrent…). Les propositions de recommandations ont été présentées et discutées une à une lors d'une

deuxième réunion d'expert. Chaque recommandation a alors été évaluée par chacun des experts et soumise à leurs cotations individuelles à l'aide d'une échelle allant de 1 (désaccord complet) à 9 (accord complet). La cotation collective a été établie selon une méthodologie *GRADE grid*. Pour valider une recommandation sur un critère, au moins 50% des experts devaient exprimer un accord et moins de 20% un désaccord. Pour qu'un accord soit fort, au moins 70% des participants devaient exprimer un accord. En l'absence d'accord fort, les recommandations ont été reformulées et, de nouveau, soumises à cotation dans l'objectif d'aboutir à un consensus.

Synthèse des résultats

Le travail de synthèse des experts selon la méthode GRADE a abouti à l'élaboration de 15 recommandations et un protocole de soin (Tableau 2). Cinq d'entre elles comportent un niveau de preuve élevé (GRADE 1+ ou 1-), 3 un niveau de preuve faible (GRADE 2+ ou 2-). Et pour 7 autres, le niveau de preuve ne permettait pas d'utiliser la classification GRADE et correspondent à des avis d'experts. L'ensemble des recommandations et protocole de soins ont été validés par les experts avec un accord fort. Enfin, sur trois aspects de la prise en charge (pression motrice, ventilation spontanée précoce, ECCO2R), les experts ont conclu à l'absence de recommandation étayée possible en l'état actuel des connaissances.

Champ 1 : Evaluation de la prise en charge du SDRA

R1.1 - Les experts suggèrent de réévaluer au minimum toutes les 24 heures l'efficacité et la tolérance de l'ensemble des paramètres ventilatoires et des thérapeutiques associées à la prise en charge du SDRA.

AVIS D'EXPERTS

Argumentaire :

La réévaluation de l'efficacité et de la tolérance des réglages de la ventilation mécanique et des autres thérapeutiques est une pierre angulaire de la phase initiale de la prise en charge des patients avec SDRA. Comme cela est exposé dans ces RFE, le réglage de certains paramètres ventilatoires tels que la PEP dépend de leur efficacité et de la tolérance. Par ailleurs, l'indication de certaines thérapeutiques dépend de la sévérité du SDRA et ne seront mises en place qu'en cas de réponse insuffisante aux thérapeutiques de première intention.

Comme le montre la figure 1, les thérapeutiques déployées lors du SDRA dépendent de la sévérité de l'atteinte respiratoire. La décision de l'initiation de certaines thérapeutiques se fait après une phase de « stabilisation » (10). L'optimisation de la ventilation mécanique est la première étape de la prise en charge. Une réévaluation précoce de l'efficacité basée sur le rapport PaO2/FiO2 est nécessaire afin de discuter de la pertinence des curares et du décubitus ventral (Figure 1).

La tolérance des thérapeutiques, médicamenteuses ou techniques, doit aussi être régulièrement réévaluée. Les différentes recommandations abordent les principaux problèmes de tolérance propres aux thérapeutiques qu'elles

discutent. La littérature disponible en faveur de telles pratiques est pauvre, celles-ci étant guidées par le bon sens clinique.

Les données validant le bénéfice d'une réévaluation régulière des patients ventilés en réanimation pour un SDRA de même que celles en décrivant les modalités sont modestes. Une étude observationnelle monocentrique a ainsi montré l'intérêt d'une évaluation systématique de la mécanique respiratoire au cours du SDRA à la phase initiale (majoritairement dans les 48 premières heures) (11). Dans cette étude, l'évaluation de la mécanique passive du poumon et de la cage thoracique, de la réponse à la PEP et du dérecrutement alvéolaire motivait une modification des paramètres ventilatoires chez la majorité des patients (41 des 61 patients analysés). Ces modifications étaient associées à une amélioration de la pression de plateau (-2 cmH2O en moyenne), de la pression motrice (-3 cmH2O en moyenne) et de l'index d'oxygénation (11).

Il est difficile de définir une fréquence de réévaluation des paramètres ventilatoires et des traitements médicamenteux dans le cadre du SDRA. Il semble qu'une fréquence au moins similaire à celle proposée pour l'évaluation des critères de sevrabilité du ventilateur (quotidienne) soit raisonnable (12). Il est probable qu'une fréquence de réévaluation plus élevée à la phase initiale d'un SDRA sévère soit néanmoins souhaitable.

Champ 2 : Gestion du volume courant

Réglage du volume courant

R2.1.1 – Il faut utiliser un faible volume courant autour de 6 ml/kg de poids prédit par la taille (PPT) comme première approche pour les patients ayant des SDRA reconnus, en l'absence d'acidose métabolique sévère, y compris avec SDRA léger, dans le but de diminuer la mortalité.

GRADE 1+, ACCORD FORT

R2.1.2 – Les experts suggèrent une approche similaire pour tous les patients soumis à une ventilation mécanique invasive et sous sédation en réanimation étant donné le taux élevé de non-reconnaissance du SDRA et l'importance d'une protection pulmonaire appliquée rapidement.

AVIS D'EXPERTS

Argumentaire :

Pour contrôler des augmentations potentiellement délétères de PaCO2 (qui augmentent la pression artérielle pulmonaire), une fréquence respiratoire relativement élevée devrait être adoptée en première instance entre 25 et 30 cycles/min. Une fréquence trop élevée expose cependant au risque d'hyperinflation dynamique et augmente également à chaque minute l'exposition à des insufflations potentiellement à risque. Ainsi, une PaCO2 inférieure à 50 mmHg est en général acceptable. Une réduction de l'espace mort instrumental est également appropriée et un humidificateur chauffant utilisé en première intention.

Le PPT devrait être calculé pour chaque patient à l'admission en fonction de la taille, et du sexe.

Le volume courant (Vt) délivré va induire une augmentation de pression à partir de la pression expiratoire positive (PEP), imposant donc une surveillance de la pression de plateau qui doit être maintenue inférieure à 30 cmH20.

Les cliniciens doivent être conscients des risques potentiels des faibles volumes courants, comme les dyssynchronies et les double-déclenchements. Des recommandations concernant la réduction des pressions et volumes ont été faites dès la fin des années 1980. Celles-ci étaient basées sur des données expérimentales et des données physiologiques cliniques (13-16). Plusieurs essais cliniques randomisés avec des effectifs relativement faibles ont été effectués dans les années 1990 et n'ont pas trouvé un bénéfice de survie avec de faibles volumes courant (17, 18). Un manque de puissance peut bien sûr avoir été l'explication à ces résultats négatifs; on peut aussi noter que ces essais ne visaient pas à obtenir le contrôle de la PaCO2, ce qui a pu participer à avoir des effets délétères de l'acidose hypercapnique dans les bras utilisant la réduction du volume courant. Bien que l'évidence clinique ne soit pas facile à démontrer, l'hypercapnie a des effets secondaires incontestables (19) comme l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires, qui peuvent influencer négativement le pronostic. En 2000, l'étude ARMA gérée par le réseau ARDS Network aux Etats-Unis a réalisé et publié une étude clé, comparant une stratégie de protection pulmonaire utilisant un volume courant «faible», en moyenne environ 6 ml/kg de PPT, une Pplat limitée à 30 cmH2O et une fréquence respiratoire pouvant aller jusqu'à 35 respirations/ min, à une stratégie de non-protection utilisant un volume courant de 12 ml/kg de PPT (1). L'utilisation du poids prédit par la taille a été une innovation importante pour essayer de mieux adapter les volumes au volume prévu du poumon. Cette étude proposant une augmentation de la fréquence respiratoire, entrainait une ventilation à faible volume qui n'était associée qu'à une augmentation minime de la PaCO2, résultat qui a pu avoir contribué aux bienfaits de ce bras. Une réduction de 25% du risque relatif de mortalité a été observée, soit une diminution de 40% à 30% de mortalité absolue. Cette étude a eu un impact énorme sur la pratique clinique. Cette étude n'a pas été la première à utiliser les faibles volumes avec succès comme cela a été proposé plus tôt par Amato et al dans une étude bi-centrique, mais le faible volume courant était combiné à des niveaux plus élevés de PEP avec l'idée de réduire la pression motrice (20). D'autres études ont utilisé la même approche qu'Amato et al avec des avantages similaires sur la mortalité (21). Des méta-analyses des études testant le volume courant réduit ont été réalisées, mais incluant souvent des études assez hétérogènes (22). La plus récente comprenait sept essais randomisés portant sur 1481 patients (23). L'analyse a conclu qu'il y avait une plus faible mortalité associée à une ventilation avec volume réduit en analyse primaire (rapport de risque 0,80 [0,66, 0,98]) et trouvait une relation significative entre le degré de réduction du volume courant et l'effet de réduction de mortalité. Cependant, lorsque les études qui combinaient des niveaux élevés de PEP et de faibles volumes ont été exclues, l'effet du volume courant réduit n'était qu'une tendance, non strictement significative (0,87 [0,70, 1,08]). Cela suggère, selon les auteurs, mais ne prouve pas définitivement, que les volumes courants réduits diminuent significativement la mortalité au cours du SDRA. Dans une étude observationnelle ont été identifiés de façon prospective 482 patients atteints de SDRA pour lesquels 11 558 paramètres de ventilation étaient disponibles (24). Les auteurs ont comparé les patients avec des volumes de 6,5 ml/kg PPT ou moins, à l'admission, aux patients avec volume > 6,5 (68% des patients). Ils ont constaté qu'après ajustement pour les facteurs confondants connus, une augmentation de 1 ml/kg de poids prédit par la taille dans le réglage du volume initial était associée à une augmentation de 23% du risque de mortalité en

réanimation (rapport de risque, 1,23; 95% intervalle de confiance, 1,06 – 1,44; P = 0,008) (24). Une augmentation secondaire du volume courant était également associée à une augmentation du risque de mortalité mais les risques d'un premier volume courant trop élevé en termes de mortalité étaient plus élevés que les l'effet des volumes suivants (24). Dans l'étude LUNG SAFE (2), le volume courant ne semblait pas être un facteur significatif de mortalité ; cependant, l'étendue des niveaux de volumes utilisés était limitée (25) : cela suggère l'adoption très fréquente d'un 'certain degré' de protection pulmonaire, mais avec très peu de patients au-dessus de 10 ou en dessous de 6 ml/kg. Il n'y avait pas de différence de survie chez les patients dont le volume était égal ou supérieur à la valeur médiane de 7,1 ml/kg/PP (25). En outre, il peut y avoir un effet potentiellement confondant de l'utilisation de volumes courants plus faibles chez les patients les plus sévères, ce qui est difficile à analyser complètement dans des données purement observationnelles (25). Dans toutes les analyses, cependant, les pressions (crête, plateau, pression motrice et PEP) avaient un poids plus significatif dans le pronostic que le volume (25).

Pression de plateau

R2.2.1 – Une fois le Vt réglé autour de 6 ml/kg de poids prédit par la taille, il faut monitorer de façon continue la pression de plateau et faire en sorte qu'elle ne dépasse pas 30 cmH2O afin de réduire la mortalité.

GRADE 1+, ACCORD FORT

R2.2.2 - Les experts suggèrent de ne pas augmenter le Vt lorsque la pression de plateau est très inférieure à 30 cmH2O en dehors d'une hypercapnie importante persistant malgré la réduction de l'espace-mort instrumental et l'augmentation de la fréquence respiratoire.

AVIS D'EXPERTS

Argumentaire :

Volume courant, pression de plateau et pression motrice sont étroitement liés (Compliance statique = Vt/Pplat-PEPtot) et participent tous au VILI. La ventilation mécanique doit limiter le VILI permettant ainsi de limiter la mortalité. Même si le VILI a été initialement observé lors de l'application d'une pression de plateau élevée avec un haut volume courant (16), l'agression pulmonaire est moindre pour la même pression de plateau élevée lorsque le volume courant est diminué, condition obtenue grâce à l'utilisation d'une compression thoracique (13), situation rencontrée chez l'obèse.

L'étude LUNG SAFE a rapporté que 60% des patients ventilés pour un SDRA n'ont pas de surveillance de la pression plateau et qu'une proportion non négligeable de patients, bien que ventilés avec un volume courant inférieur à 8 ml/kg de PPT, avait une pression de plateau supérieure à 30 cmH2O, surtout d'ailleurs parmi les SDRA modérés à sévères (2). Une étude ancillaire de LUNG SAFE a montré que la pression de plateau qui fait partie des facteurs modifiables par le réanimateur a une forte corrélation positive avec la mortalité (25). Une pression de plateau élevée (Pplat) est un facteur de risque indépendant de mortalité, puisqu'elle reflète soit une sévérité importante (associée à une compliance pulmonaire effondrée) soit une ventilation mécanique inadéquate (26).

La seule façon de pouvoir surveiller de façon courante la pression de plateau est de ventiler le patient avec une pause télé-inspiratoire dont la durée ne doit pas être trop longue pour permettre facilement l'augmentation éventuelle de la fréquence respiratoire, mais pas trop courte pour permettre au respirateur de mesurer la pression. Ainsi, une pause de 0,2 à 0,3 secondes doit systématiquement être appliquée lors du réglage du ventilateur.

Chez un patient donné, la pression de plateau est un mauvais reflet de la distension pulmonaire (27). C'est particulièrement vrai chez le patient ayant une anomalie de compliance de la paroi thoracique comme le patient obèse. La relation entre la pression de plateau et la mortalité ou le risque de barotraumatisme est d'ailleurs moins claire chez ces patients (28) ce qui pourrait suggérer une tolérance à des pressions de plateau un peu supérieures à 30 cmH2O à condition que le volume courant soit bien réduit pour limiter le VILI (13). Dans tous les cas, la pression de plateau n'est plus associée à la survenue d'un barotraumatisme quand elle est limitée en-dessous de 30 cmH2O.

Cinq études contrôlées et randomisées ont comparé une stratégie de petit volume courant et pression de plateau limitée avec une stratégie utilisant un volume courant et une pression de plateau plus élevés (1, 17, 18, 20, 29). Une diminution significative de la mortalité dans le groupe limitation du volume et de la pression n'était observée que dans les 2 études (1, 20) où la différence de pression de plateau était particulièrement importante entre les 2 stratégies testées. En regroupant ces 5 études, on retrouve une relation forte entre pression de plateau et mortalité (30). Dans une étude récente faite chez 478 patients, une valeur seuil de pression de plateau de 29 cmH2O était identifiée, au-delà de laquelle la mortalité hospitalière augmentait (31). Même chez les patients ventilés avec une pression motrice inférieure à 19 cmH2O, une pression de plateau strictement en dessous de 30 cmH2O permettait un gain de mortalité significatif, effet plus important qu'une pression motrice en-dessous de 19 cmH2O alors que la pression de plateau était déjà en-dessous de 30 cmH2O (31). Ces résultats ont été validés dans la même étude dans une cohorte différente de 300 patients (31).

Pression motrice

R2.3 – Aucune donnée ne permet d'émettre de recommandation sur un réglage du respirateur fondé uniquement sur la limitation de la pression motrice. Cette limitation peut être envisagée en complément de la limitation de la pression de plateau dans certains cas particuliers.

PAS DE RECOMMANDATION

Argumentaire :

Une étude a évalué de façon rétrospective l'influence de la pression motrice sur le pronostic en réalisant une analyse statistique extrêmement complexe de neuf études randomisées contrôlées sur la stratégie ventilatoire (comparaison de différentes valeurs de volume courant et de PEP, au cours du SDRA) (32). Les auteurs concluaient que la pression motrice était le meilleur élément prédictif de la mortalité au cours de ces études. Néanmoins, ainsi que les auteurs le reconnaissaient eux-mêmes, il s'agissait d'une étude rétrospective sur des études qui elles-mêmes n'avaient pas pour but premier d'examiner l'intérêt de la pression motrice. Aucune étude randomisée n'est venue corroborer depuis l'intérêt de la limitation de la pression motrice. Par contre, les résultats de l'étude

observationnelle LUNG SAFE (2, 25) n'ont pas démontré de supériorité manifeste de la pression motrice par rapport à la pression de plateau comme prédicteur du risque de mortalité. Il en était de même lorsque les données de deux études ayant démontré l'amélioration de survie au cours du SDRA (par la curarisation et par le décubitus ventral) étaient combinées (33). La prudence vis à vis du rôle de la pression motrice est d'autant plus de mise que d'autres études ont révélé quelques données inquiétantes pour la validité de ce concept physiologique. Contrairement à la pression de plateau qui traduit la distension pulmonaire dynamique et statique, la pression motrice traduit uniquement la distension dynamique. Une étude randomisée contrôlée sur le niveau de PEP (34) (qui a montré qu'un « plus haut niveau » était associé à une mortalité plus élevée) semble remettre en question la valeur prédictive de la pression motrice. En effet, la pression de plateau était plus basse dans le groupe (« plus basse PEP ») qui mourait le moins tandis que la pression motrice était plus basse dans le groupe (« plus haute PEP ») qui mourait le plus (34).

L'analyse d'une série de patients présentant un cœur pulmonaire aigu au cours de la ventilation du SDRA (35) suggère que lorsque la pression de plateau est maintenue suffisamment basse (<27cmH2O), la pression motrice est prédictive de la survenue du cœur pulmonaire et de la mortalité. Une étude randomisée qui voudrait démontrer la valeur prédictive de la pression motrice devrait donc limiter la pression de plateau à moins de 30 voire de 28 cmH2O dans les deux groupes. Compte tenu du fait qu'elle devrait aussi limiter le volume courant à 6 ml/kg, le seul réglage du ventilateur qui changerait serait la valeur de la PEP. Cela reviendrait donc à comparer deux niveaux de PEP au cours d'une ventilation à pression de plateau limitée. C'est exactement ce qu'a fait l'étude EXPRESS qui s'est révélée négative (36).

D'un point de vue pragmatique, il vaudrait mieux d'abord s'attacher à mesurer et limiter simplement la pression de plateau, ce que LUNG SAFE (2) a clairement démontré comme insuffisamment réalisé.

C'est uniquement après avoir limité suffisamment la pression de plateau que l'on peut envisager une limitation de la pression motrice dans le cas où la compliance pulmonaire très altérée obligerait à utiliser une PEP insuffisante à assurer une oxygénation correcte (par exemple dans le cas où une PEP à 6-8cmH2O et un volume courant à 6 ml/kg génèreraient une pression de plateau avoisinant 30 cmH2O chez un malade restant hypoxémique). Dans ce cas, il peut être utile de diminuer la pression motrice en limitant encore plus le volume courant tout en augmentant la PEP si cette manœuvre est bien tolérée au plan hémodynamique.

Champ 3 : Gestion du recrutement alvéolaire

Pression expiratoire positive

R3.1.1 – La PEP est un élément indispensable à la prise en charge du SDRA. Les experts suggèrent d'utiliser une PEP supérieure à 5 cmH_2O chez tous les patients présentant un SDRA.

AVIS D'EXPERTS

R3.1.2 – Il faut probablement utiliser des niveaux élevés de PEP chez les patients atteints de SDRA modéré ou sévère mais pas chez les patients atteints de SDRA léger.

GRADE 2+, ACCORD FORT

R3.1.3 –Les experts suggèrent de réserver les niveaux élevés de PEP aux patients chez qui ils induisent une amélioration de l'oxygénation sans dégradation marquée de la compliance du système respiratoire et de l'état hémodynamique. Le réglage de la PEP doit être individualisé.

AVIS D'EXPERTS

Argumentaire :

La PEP fait partie intégrante de la stratégie de ventilation protectrice. L'effet bénéfique attendu des niveaux élevés de PEP passe par un recrutement alvéolaire optimisé à l'origine d'une part d'une diminution du shunt intrapulmonaire résultant en une amélioration de l'oxygénation artérielle et d'autre part d'une diminution de la quantité de tissu pulmonaire exposé au phénomène d'ouverture-fermeture résultant en une diminution du risque de lésion pulmonaire induite par la ventilation (37, 38). A l'opposé, les effets délétères des niveaux élevés de PEP sont d'une part l'augmentation du volume pulmonaire télé-inspiratoire et donc la majoration du risque de volotraumatisme (13) et d'autre part une dégradation hémodynamique liée à une diminution de la précharge et surtout à une augmentation de la postcharge du ventricule droit (39, 40).

A niveau de PEP totale constante, les effets de la PEP intrinsèque sont, au cours du SDRA, identiques à ceux de la PEP externe (41, 42).

L'amplitude des effets tant bénéfiques que délétères des niveaux élevés de PEP est très variable d'un patient à l'autre et ne peut pas être prédite à partir de données cliniques simples disponibles au lit du patient. Cependant, les études utilisant le scanner thoracique ont montré qu'en moyenne, la quantité de tissu pulmonaire potentiellement recrutable avec un niveau de PEP élevé était d'autant plus importante que le rapport PaO2/FiO2 mesuré avec une PEP basse (5 cmH2O) était bas (43, 44).

Une analyse post hoc de 2 essais randomisés montre que, chez les patients chez qui la randomisation a résulté en une augmentation du niveau de PEP, la mortalité hospitalière était d'autant plus faible que l'augmentation du rapport PaO2/FiO2 après augmentation de la PEP avait été importante (45).

A l'échelon individuel, l'effet de la PEP élevée en termes de recrutement ne peut pas être apprécié à partir de l'évolution de la compliance du système respiratoire (44, 46).

Aucun paramètre gazométrique ou de mécanique respiratoire, disponible aisément au lit du patient, ne permet de quantifier, le risque de volotraumatisme induit par l'utilisation d'un niveau élevé de PEP.

En moyenne, les niveaux de PEP relevés dans les essais randomisés comparant PEP « élevée » à PEP « modérée » étaient respectivement de 15.1±3.6 cmH2O et 9.1±2.7 cmH2O (23). Ainsi, 12 cmH2O peut être considéré comme le seuil au-delà duquel la PEP peut être qualifiée d'élevée.

Aucun des 3 grands essais randomisés ayant comparé, chez des patients atteints de SDRA ventilés avec un même volume courant de 6 ml/kg de PPT, l'impact d'une PEP élevée à celui d'une PEP modérée n'a montré de différence significative de mortalité (36, 47, 48). Une méta-analyse réalisée à partir des données individuelles des patients

inclus dans ces 3 essais a montré que la PEP élevée était associée à une réduction significative de 5 % de la mortalité hospitalière chez les patients atteints de SDRA modéré ou sévère (34.1 % vs 39.1 %, p<.05) alors qu'a contrario, elle était associée à une surmortalité (27.2 % vs 19.4 %, p=.07) chez les patients atteints de SDRA léger (49).

Ventilation par oscillations à haute fréquence

R3.2. – Il ne faut pas utiliser la ventilation par oscillations à haute fréquence (HFOV) comme mode de ventilation chez des patients en SDRA.

GRADE 1-, ACCORD FORT

Argumentaire :

La ventilation par oscillations à haute fréquence (HFOV) est un mode de ventilation non conventionnel qui a été proposé afin d'améliorer les échanges gazeux tout en protégeant le poumon du VILI grâce à l'utilisation d'un V_T inférieur ou égal à l'espace mort anatomique (50). Un débit de gaz continu permet de créer une pression de distension continue (CP_{aw}) afin de recruter le parenchyme pulmonaire tandis que les oscillations sinusoïdales d'une membrane à une fréquence respiratoire élevée (3–8 Hz) génèrent le V_T. Le débit de gaz et l'inflation d'une valve à ballonnet permettent d'ajuster la CP_{aw} qui détermine proportionnellement l'oxygénation. Le V_T augmente avec l'amplitude des mouvements de la membrane et diminue lorsque la fréquence augmente, ce qui explique que l'épuration de CO_2 soit inversement proportionnelle à la fréquence utilisée.

De nombreuses études physiologiques ont suggéré l'intérêt de la HFOV pour la prise en charge du SDRA. Grâce à des mécanismes d'échanges gazeux distincts des simples échanges par convection (51), la HFOV permet une réduction plus importante du V_T, diminue l'amplitude des variations cycliques de pression transpulmonaire, permettant ainsi l'utilisation d'une CP_{aw} élevée afin d'optimiser le recrutement pulmonaire. En augmentant la proportion de parenchyme ventilé, le recrutement induit en HFOV pourrait diminuer le stress et le strain pulmonaire, réduire les forces de cisaillement associées à l'ouverture et à la fermeture cyclique d'alvéoles instables, et limiter le VILI. Ainsi, les caractéristiques de la ventilation en HFOV en font un mode théoriquement idéal en terme de protection pulmonaire (50, 52).

Plusieurs études cliniques ont rapporté l'efficacité de la HFOV sur l'oxygénation chez des adultes ayant un SDRA avec hypoxémie réfractaire en ventilation conventionnelle (53-56). Trois études randomisées portant sur 58, 148 et 125 patients afin d'évaluer l'intérêt de la HFOV en tant que mode initial de ventilation chez des patients présentant un SDRA rapportent une tendance à la diminution de mortalité en HFOV (57-59). Cependant, l'utilisation de V_T excessifs dans le groupe contrôle de ces travaux limite l'intérêt de ces études qui ne permettent pas de recommander l'utilisation de la HFOV comme mode de ventilation principal pour le SDRA. Récemment, 2 grands essais randomisés comparant HFOV et ventilation mécanique conventionnelle avec V_T= 6 mL/kg, limitation de la P_{plat} et niveaux de PEP adaptés en fonction de la sévérité du SDRA n'ont démontré aucun bénéfice en HFOV (60, 61). Dans l'étude OSCILLATE, une stratégie agressive de recrutement en HFOV était même associée à une augmentation significative de la mortalité (60). Il est possible que l'utilisation d'une CP_{aw} élevée ait induit une

surdistension sans pour autant augmenter l'aération d'alvéoles collabées ou inondées, en particulier chez des patients présentant des lésions hétérogènes et un pourcentage limité de parenchyme recrutable. L'utilisation de pressions élevées peut aussi avoir induit une augmentation de la post-charge ventriculaire droite, une insuffisance ventriculaire droite (62), et une instabilité hémodynamique nécessitant des doses plus élevées de vasopresseurs (60). Avec une stratégie de titration de la CP_{aw} basée sur la pression alvéolaire moyenne utilisée avant l'initiation de la HFOV et la réponse en terme d'oxygénation, Young et coll. ne retrouvent aucune différence de mortalité dans l'étude OSCAR lorsque la HFOV était comparée à la ventilation mécanique conventionnelle chez des patients avec SDRA (61). En 2016, l'étude LUNG SAFE révèle que la HFOV était utilisée chez 1,2% des patients avec SDRA (2).

Plusieurs méta-analyses systématiques des 5 études randomisées publiées ont évalué des critères de jugement secondaires comme les échanges gazeux ou l'incidence de barotrauma (63-66). Elles ne révèlent pas d'amélioration significative des échanges gazeux ou de réduction du barotrauma sous HFOV. Une récente méta-analyse de données individuelles suggère que la HVOV pourrait améliorer la survie chez les patients présentant les hypoxémies les plus graves (64). Les modalités idéales de titration de CP_{aw}, de réglage de la fréquence d'oscillation et de surveillance de la HVOV restent mal définies. En particulier, des études sont nécessaires pour déterminer si l'évaluation de la pression transpulmonaire par mesure de la pression œsophagienne a un intérêt pour régler la CP_{aw}, améliorer le recrutement pulmonaire et éviter la surdistention (67). Dans l'attente des résultats des études en cours pour tester cette hypothèse (Clinical Trials.gov NCT02342756), l'utilisation de la HFOV doit être limitée aux essais cliniques portant sur des patients avec SDRA sévère, en échec de ventilation mécanique conventionnelle malgré le décubitus ventral et conduits dans les centres avec une expérience considérable de HFOV.

Manœuvres de recrutement systématiques

R3.3 – Il ne faut probablement pas faire de manœuvres de recrutement systématiques dans le SDRA.

GRADE 2-, ACCORD FORT

Argumentaire :

En cas de dérecrutement manifeste (post-aspiration endotrachéale, post-déconnexion accidentelle ou volontaire, post-intubation...), on peut avoir recours à une manœuvre de recrutement prudente.

En cas d'hypoxémie réfractaire (PaO2/FiO2 < 100 mmHg) malgré une optimisation des thérapeutiques, une manœuvre de recrutement peut être envisagée en l'absence de contre-indication.

Il n'y a pas une manœuvre de recrutement à privilégier. La procédure de manœuvre de recrutement recommandée ne doit pas être trop longue, soit de 10 à 20 secondes et la pression des voies aériennes ne doit pas être trop élevée soit 30 à 40 cmH2O. La réalisation de la manœuvre de recrutement doit être prudente et être interrompue en cas de mauvaise tolérance hémodynamique.

Les patients atteints de SDRA présentent fréquemment des atélectasies pulmonaires, qui diminuent le volume de poumon ventilé, aggravent l'hypoxémie et augmentent le VILI (68). La manœuvre de recrutement, par l'application d'une pression des voies aériennes transitoirement élevée, vise à expandre le poumon collabé afin d'augmenter le nombre d'unités alvéolaires participant aux échanges gazeux (69).

Plusieurs manœuvres différentes sont utilisées, telles l'application d'une pression positive continue (30 à 40cm d'H2O) pendant une durée de 30 à 40 secondes, ou l'augmentation progressive de la PEP à pression motrice constante, ou encore l'augmentation progressive de la pression motrice à PEP constante (70-72).

Les manœuvres de recrutement améliorent l'oxygénation et la compliance dynamique (73-75). Par l'application d'une forte pression intra-alvéolaire, elles peuvent exposer à des risques de barotraumatisme liés à une sur-distension des alvéoles. Par l'augmentation de la pression intrathoracique, elles peuvent diminuer le retour veineux périphérique et la précharge ventriculaire droite, pouvant ainsi majorer ou entraîner une instabilité hémodynamique (particulièrement lorsqu'elles sont réalisées chez des patients hypovolémiques) (71).

Les manœuvres de recrutement ont été évaluées dans 8 études contrôlées randomisées (20, 34, 48, 76-80) ayant inclus un total de 2735 patients entre 1998 et 2018. La nature des manœuvres utilisées ainsi que les objectifs de pressions dans les voies aériennes lors de la manœuvre étaient très différentes selon les études. Quatre études sur 8 préconisaient l'application d'une CPAP à 40 cmH20 pendant 40 secondes (20, 48, 78, 80). Sept études sur 8 associaient la manœuvre de recrutement à une co-intervention par application d'une PEP élevée, dans le but de maintenir dans le temps les alvéoles recrutées ouvertes (20, 34, 48, 76-79).

Sur les 8 études, l'application des manœuvres de recrutement n'était significativement pas associée à une réduction de la mortalité à J28 (RR = 0,89 – IC95% [0.89-1.07]). Dans la seule étude sans co-intervention, l'application de manœuvres de recrutement était associée à une réduction de la mortalité (110 patients, RR = 0,81 – IC95% [0,69-0,95]). Au sein de chaque étude, le rapport PaO2/FiO2 à J1 était significativement plus élevé chez les patients traités avec une manœuvre de recrutement (Moyenne des moyennes : 205.9 mmHg vs 158.3 mmHg) sur les 7 études présentant la donnée (2625 patients) (20, 34, 48, 76-79). Cette amélioration de PaO2/FiO2 persiste jusqu'à J7 (Moyenne des moyennes : 231,2 mmHg vs 195,1 mmHg) dans les 7 mêmes études (2625 patients) (20, 34, 48, 76-79). Il n'a pas été mis en évidence un risque accru de barotraumatisme chez les patients traités par manœuvre de recrutement (RR = 1,25 – IC95% [0.93-1.67]) au sein de 6 études (20, 34, 48, 76, 78, 79). En revanche, il y avait significativement plus de dégradations de l'état hémodynamique (RR = 1,22 – IC 95% [1,04 – 1,45]) (34, 79).

La méthode optimale pour effectuer une manœuvre de recrutement, notamment pour minimiser ses risques hémodynamiques et barotraumatiques tout en préservant une efficacité sur l'oxygénation pulmonaire, reste à démontrer. Une étude récente (78) ouvre une nouvelle piste, en adaptant l'indication de manœuvre de recrutement à la présentation scanographique du SDRA (diffus ou focal). La recherche de la meilleure population-cible au sein de l'ensemble des SDRA pourrait apporter des éléments nouveaux concernant l'effet des manœuvres de recrutements sur la mortalité.

Champ 4 : Gestion de la ventilation spontanée

Curarisation précoce et de courte durée

R4.1 – Il faut utiliser un curare en cas de SDRA avec rapport PaO2/FiO2 < 150 mm Hg afin de réduire la mortalité. Le curare doit être administré de manière précoce (dans les 48h après le début du SDRA), en perfusion continue, pour une durée maximale de 48 h avec réévaluation au moins quotidienne.

GRADE 1+, ACCORD FORT

Argumentaire :

Trois essais randomisés ont testé l'effet de l'adjonction d'un curare à une sédation profonde lors de la phase initiale du SDRA (81-83). La mortalité est l'objectif principal d'un seul de ces essais (83). Un essai randomisé en ouvert (Reevaluation Of Systemic Early Neuromuscular Blockade -ROSE-) est en cours d'analyse (84). Dans l'étude ACURASYS (83), ont été inclus 339 patients présentant un SDRA de moins de 48h d'évolution avec rapport PaO2/FiO2 < 150, avec une PEEP ≥ 5 cmH2O et un volume courant de 6 à 8 ml/Kg de poids prédit par la taille dans une étude multicentrique en double aveugle, contrôlée par placebo. Le cisatracurium était le curare utilisé. Le Hazard Ratio pour la mortalité à 90 jours dans le groupe cisatracurium était de 0.68 (95%IC, 0.48-0.98; p=0.04), après ajustement sur le rapport PaO2/FiO2, la pression de plateau et le SAPS II à l'inclusion (83). L'amélioration de la survie était observée pour les patients présentant un rapport PaO2/FiO2 < 120. Le groupe cisatracurium avait plus de jours vivants sans ventilation mécanique à J90 (HR 1.41; P=0.01) et le taux de neuromyopathies acquises en réanimation n'était pas différent entre les 2 groupes (83).

L'oxygénation (PaO2/FiO2) augmente pendant la période de curarisation (81, 82, 85, 86).

Dans une étude rétrospective, le cisatracurium n'était pas supérieur à l'atracurium (87). En revanche les patients avec ou à risque de SDRA traités par cisatracurium avaient une durée de ventilation mécanique et une durée de séjour en réanimation discrètement mais significativement diminuées comparativement à des patients traités par du vecuronium (88).

La profondeur du bloc neuromusculaire à obtenir reste inconnue. L'étude ACURASYS utilisait de fortes posologies de cisatracurium (37 mg/h) (83).

La curarisation pourrait avoir des effets bénéfiques en limitant les efforts expiratoires, les mouvements pendulaires et en augmentant la pression transpulmonaire expiratoire (86).

Ventilation spontanée précoce

R4.2.1 – Il n'est pas possible d'émettre de recommandation sur une stratégie de ventilation spontanée (VS) systématique à la phase aigüe du SDRA.

PAS DE RECOMMANDATION

R4.2.2 - Après la phase aiguë du SDRA, les experts suggèrent qu'un mode ventilatoire en pression autorisant la ventilation spontanée puisse être utilisé en s'assurant que le volume courant généré avoisine 6 ml/kg PPT sans dépasser 8 ml/kg PPT.

AVIS D'EXPERTS

Argumentaire :

Le terme « respiration spontanée » fait référence à l'activité des muscles respiratoires qui est responsable de la « ventilation spontanée » chez le malade ventilé. L'importance de la ventilation spontanée (VS) dépend de l'intensité

des efforts et de l'impédance du système respiratoire (89). Des efforts respiratoires spontanés sont présents chez la majorité des malades ventilés à l'exception des malades en ventilation dite « contrôlée » paralysés et/ou sédatés profondément.

La respiration spontanée va avoir des conséquences très différentes selon le mode de ventilation utilisé (90).

Au cours de la ventilation dite « assistée contrôlée » (volume ou pression), les efforts respiratoires déclenchent (via le trigger inspiratoire) les cycles du ventilateur et tendent ainsi à augmenter la ventilation minute. Dans ce contexte, le volume courant pourrait aggraver les lésions pulmonaires (Concept du Patient Self-Inflicted Lung Injury ou P-SILI) (91). L'interaction peut être plus complexe, et être responsable d'asynchronies patients ventilateurs dont certaines augmentent le volume courant et pourraient aggraver le pronostic (92, 93). La survenue de ces asynchronies peut être limitée par des modifications de réglages du ventilateur ou abolies par la curarisation.

Avec les modes de ventilation en pression qui n'offrent pas la possibilité de synchronisation inspiratoire (absence de trigger comme en airway pressure release ventilation ou APRV) les efforts respiratoires génèrent la VS qui se superpose avec la ventilation délivrée par le ventilateur (89). La présence d'efforts respiratoires spontanés est responsable d'effets bénéfiques (amélioration de l'oxygénation, recrutement alvéolaire, prévention des lésions diaphragmatiques induites par la ventilation) qui doivent être mis en balance avec des effets délétères (augmentation de la pression transpulmonaire et des volumes courants, Pendelluft, augmentation de la pression transvasculaire des vaisseaux de l'interstitium pulmonaire et risque d'œdème pulmonaire (89). La balance bénéfice risque dépend de la gravité de l'atteinte respiratoire et de l'intensité de la VS (89). Une VS supérieure à 30 ou 50% de la ventilation minute totale est possiblement délétère. Si la ventilation réglée sur le ventilateur est augmentée et/ou si la sédation est trop profonde, la VS tend à diminuer. A l'inverse si la ventilation est insuffisante et/ou si la sédation est insuffisante ou en cas d'acidose métabolique alors la VS augmente (90).

La ventilation spontanée peut être modulée par la sédation ainsi que par le niveau de ventilation délivré par le ventilateur.

Les modes de ventilation en pression et non synchronisés (type APRV) favorisent la VS en limitant les asynchronies décrites avec les modes assistés contrôlés.

La VS associée aux modes en pression non synchronisés (type APRV) est associée à une augmentation de l'effort respiratoire qui peut être détectée par les variations de la pression d'occlusion ou P0.1.

L'effet bénéfique de la VS sur l'oxygénation et la mécanique respiratoire a pu être démontré sur des modèles animaux et confirmé par des études cliniques physiologiques concernant des petits effectifs de patients. Une étude monocentrique randomisée, comparant la VS en APRV versus la ventilation en pression contrôlée (sédation et curarisation) sur un effectif de 30 patients ventilés pour un SDRA d'origine traumatique montrait un effet favorable de la VS sur les échanges gazeux, la mécanique respiratoire, la durée de ventilation (94). La stratégie de sédation et les modalités de ventilation très différentes entre les deux groupes, le faible effectif, sont autant de facteurs

confondants qui empêchent de conclure au bénéfice de la VS. Cet obstacle méthodologique est retrouvé dans la plupart des études cherchant à évaluer le bénéfice de la VS.

Dans un essai randomisé monocentrique récent ayant inclus 138 patients ventilés depuis moins de 48h avec un rapport PaO2/FiO2 < 250 mmHg, une stratégie de ventilation protectrice (6 ml/kg PBW, Pplat < 30 cmH20, PEP selon échelle PEP FIO2 ARDSnet protocol) était comparée à une ventilation en APRV (Vt 6 ml/kg PBW, Pplat < 30 cmH2O, PEP 5 cmH20) visant à encourager la VS (95). La stratégie de sédation était commune aux deux bras. Le nombre de jour sans ventilation à J28 (critère de jugement principal) était significativement plus important dans le bras APRV. De même la compliance, les paramètres d'oxygénation étaient significativement améliorés en APRV alors que la sédation était moindre (95). Le Vt, et la pression motrice étaient comparables dans les deux bras, alors que la PEEP et la Pplat étaient significativement moindres en APRV (95). Les principales limites de cette étude résident dans son caractère monocentrique, le faible effectif de malades et l'expérience des « respiratory therapists » qui maitrisaient les réglages en APRV complexes à maîtriser (95). Néanmoins, cette étude montre la faisabilité d'une stratégie visant à atteindre des niveaux modestes de VS (environ 30% de la ventilation minute). Il n'y avait pas plus de complications dans le bras APRV dans lequel l'incidence des pneumothorax était faible (4.2%) (95).

Un mode non synchronisé (type APRV) a été comparé (étude physiologique en crossover, randomisée) à des modes en pression complétement ou partiellement synchronisés (96). Le Vt et la pression transpulmonaire étaient significativement moindres en cas de non synchronisation par contre la VS était associée à une augmentation de l'effort respiratoire qui pouvait être détecté par le monitoring de la P0.1 (96).

Un seul essai randomisé multicentrique contrôlé pourra comparer réellement l'impact d'une ventilation encourageant systématiquement la ventilation spontanée à une ventilation assistée contrôlée conventionnelle pour une même stratégie de réglages du Vt, de la pression de fin d'inspiration et de la PEP, de la sédation, du sevrage de la PEP, du sevrage de la ventilation. Cet essai (BiRDS) est terminé après l'inclusion de 700 malades et les résultats sont en attentes (www.clinicaltrials.gov NCT01862016). Dans cette étude, un protocole permettait d'adapter le niveau de sédation et de ventilation afin de se rapprocher de l'objectif de VS.

Champ 5 : Décubitus ventral

R5.1 – Il faut utiliser le décubitus ventral en cas de SDRA avec rapport PaO2/FIO2 < 150 mmHg pour diminuer la mortalité. Dans ce cas, il faut réaliser des séances prolongées d'au moins 16 heures consécutives.

GRADE 1+, ACCORD FORT

Argumentaire :

L'utilisation du décubitus ventral (DV) au cours du SDRA a fait l'objet de 8 essais randomisés contrôlés, 5 de grande ampleur (10, 44, 97-99) et 3 de taille plus petite (100-102).

La méta-analyse la plus récente conclu en une absence de différence statistiquement significative de mortalité entre les deux groupes DV et décubitus dorsal (103). Elle a comporté 3 analyses de sensibilité portant sur le rôle de la ventilation protectrice, la durée des séances de DV et la sévérité de l'hypoxémie à l'inclusion. Quand la ventilation mécanique protectrice était prévue dans le protocole de l'essai il y avait une réduction non-significative de mortalité en faveur du DV (103). Pour les séances de DV durant plus de 12 heures, la réduction de mortalité en faveur du DV était significative alors qu'elle ne l'était pas pour des durées de DV inférieures (103). Pour les patients les plus hypoxémiques, avec un SDRA modéré à sévère la réduction de mortalité en faveur du DV était significative alors qu'elle ne l'était pas pour les patients moins hypoxémiques (SDRA léger).

L'étude PROSEVA (10) réalisée au sein de 27 services de réanimation a montré une réduction significative de mortalité chez des patients avec SDRA inclus après une période de stabilisation de 12-24 heures et ayant un rapport PaO2/FIO2 < 150 mmHg associé à une PEP d'au moins 5 cmH2O, une FIO2 d'au moins 60% et volume courant égal à 6 ml/kg de poids prédit, confirmant une méta-analyse sur données individuelles (104). Dans le groupe DV de PROSEVA, les malades ont reçu en moyenne 4 séances de DV de 17 heures consécutives (des séances d'au moins 16 heures étaient prévues dans le protocole). Le DV était poursuivi même en l'absence d'amélioration de l'oxygénation.

Le DV est une technique peu coûteuse et simple à mettre en œuvre. La sécurisation optimale de sa pratique nécessite que chaque service dispose d'une procédure écrite et organise des formations spécifiques au personnel paramédical.

Champ 6 : Echanges extracorporels des gaz

Oxygénation extra-corporelle (ECMO) veino-veineuse

R6.1 – Il faut probablement considérer la mise en place d'une ECMO veino-veineuse en cas de SDRA sévère avec PaO_2/FiO_2 <80 mmHg et/ou lorsque la ventilation mécanique devient dangereuse du fait de l'augmentation de la pression de plateau et malgré l'optimisation de la prise en charge du SDRA incluant niveaux élevés de PEP, curarisation et décubitus ventral. La décision de mise en place de l'ECMO doit être évaluée précocement par le contact avec un centre expert.

GRADE 2+, ACCORD FORT

Argumentaire

Les études qui ont évalué l'efficacité de l'ECMO dans le SDRA sont peu nombreuses.

L'essai multicentrique CESAR (105) avait randomisé 180 patients pour bénéficier soit d'un transfert vers un centre ou l'ECMO était disponible soit d'une ventilation conventionnelle. Le critère principal associant décès et/ou incapacité fonctionnelle à 6 mois était significativement moins fréquent dans le groupe ECMO, mais son interprétation est limitée par un nombre important de malades contrôles n'ayant pas bénéficié d'une ventilation protectrice et le fait que 25% des patients randomisés dans le groupe ECMO n'ont finalement pas reçu cette thérapeutique (105).

Deux études rétrospectives cas-contrôles appariés sur un score de propension (106, 107) ont suggéré un bénéfice au transfert des malades souffrant d'un SDRA lié au virus grippal A(H1N1) dans le cadre de la pandémie 2009 vers un centre expert où l'ECMO veino-veineuse a pu être mise en place.

L'étude randomisée EOLIA (108) a eu pour but d'évaluer le bénéfice de l'ECMO veino-veineuse dans le SDRA en s'affranchissant des biais méthodologiques de CESAR. Cet essai multicentrique a inclus 249 patients présentant un SDRA sévère sous ventilation mécanique depuis moins de 7 jours soit dans le groupe ECMO précoce soit dans le groupe ventilation conventionnelle strictement encadrée. Les patients présentaient de nombreux critères de gravité à l'inclusion: le rapport PaO2/FiO2 était de 72 en moyenne, le score SOFA supérieur à 10 et 75% recevaient un traitement vasopresseur (108). Il est à noter que tous les patients du groupe contrôle ont été curarisé et que 90% d'entre eux ont bénéficié de séances prolongées de DV. La mortalité à J60 a été inférieure de 11% dans le groupe ECMO (35% contre 46%), sans toutefois atteindre la significativité statistique (p=0,09) (108). En revanche, le risque d'échec thérapeutique à J90 (décès dans le groupe ECMO, décès ou cross-over pour ECMO dans le groupe contrôle) était significativement plus élevé dans le groupe contrôle (108). Les complications liées à l'ECMO ont été peu fréquentes, avec même une moindre fréquence d'accidents vasculaires cérébraux dans le bras ECMO. On note par ailleurs que 28% des patients du groupe contrôle ont dû recevoir une ECMO de sauvetage pour hypoxémie réfractaire (108). La gravité de ces malades était extrême et leur état clinique s'était dégradé rapidement dans les heures précédant la mise en place de la machine. La mortalité de ces malades a atteint 57% et six d'entre eux ont

même nécessité l'implantation d'une ECMO veino-artérielle d'assistance circulatoire sous massage cardiaque pour arrêt cardiaque réfractaire (108).

Bien que l'analyse fréquentiste de cette étude soit négative sur le plan strictement statistique (mortalité à J60, 35% contre 46%, p=0.09), une analyse Bayésienne (109) prenant en compte de nombreuses hypothèses « a priori » a montré que la probabilité « a posteriori » d'une réduction de mortalité avec la mise en place d'une ECMO précoce comme dans l'essai EOLIA est très élevée (entre 88% et 99%). L'étude EOLIA a par ailleurs montré que la technique est maintenant bien maîtrisée et sure lorsqu'elle est mise en œuvre dans des centres experts (108). Elle permet l'application d'une ventilation « ultra-protectrice » réduisant de manière drastique pressions et volumes générés par le respirateur, protégeant ainsi le poumon déjà lésé de l'agression supplémentaire liée au VILI. La mise en œuvre d'un réseau de services hospitaliers transférant les malades les plus sévères vers le centre expert d'assistance respiratoire extracorporelle a aussi montré toute sa pertinence et son efficacité dans le cadre de l'essai EOLIA (108).

Epuration extra-corporelle à faible débit de CO2

R6.2 – Au vu des données disponibles il n'est pas possible d'émettre de recommandation sur l'utilisation des techniques d'épuration extra-corporelle du CO2 à faible débit (ECCO2-R) au cours du SDRA.

PAS DE RECOMMANDATION

Argumentaire :

Les techniques d'épuration du CO2 à faible débit (ECCO2-R) artério-veineuses ou veino-veineuses, permettent de mettre en œuvre des stratégies de ventilation dites « ultraprotectrices » (volume courant < 6 ml/kg de PPT) au cours du SDRA, en contrôlant l'hypercapnie générée par la baisse du volume courant. Une dizaine d'études démontre cette approche (110-117, 118 , 119), mais le niveau global de preuve est faible avec un seul essai randomisé contrôlé, dont l'effectif est modeste (n=79) (111). Par ailleurs, l'effet de la stratégie de ventilation ultraprotectrice n'est pas démontré sur la mortalité, mais simplement suggéré par une analyse post-hoc de cet essai randomisé, qui rapporte que chez les patients les plus hypoxémiques (rapport PaO2/FiO2 <150 mmHg), cette stratégie est associée à davantage de jours vivants sans ventilation mécanique à J60, mais sans différence de mortalité (111).

Les techniques d'ECCO2-R permettent aussi de réduire la PaCO2 chez les patients en SDRA qui présentent une hypercapnie sous ventilation protectrice « conventionnelle » (volume courant autour de 6 ml/kg de PPT) (110, 113, 114, 120-122) ou même sous ventilation ultraprotectrice (115, 118). Des études observationnelles suggèrent un effet pronostique péjoratif de l'hypercapnie au cours du SDRA; l'hypercapnie est en effet associée en analyse multivariée à la dysfonction vasculaire pulmonaire et ventriculaire droite (35) ainsi qu'à la mortalité (19). Toutefois, l'effet positif du contrôle de l'hypercapnie sur la morbi-mortalité n'est pas démontré à ce jour au cours du SDRA.

L'effet des techniques d'ECCO2-R sur la PaO2 chez les patients en SDRA est inconstant, avec quelques études qui rapportent une amélioration (117-120), tandis que beaucoup d'autres ne retrouvent pas d'effet significatif (110,

112, 113, 115, 116, 122, 123). De ce fait, l'apparition d'une hypoxémie profonde impose le plus souvent de recourir à une ECMO veino-veineuse.

Enfin, il convient de garder à l'esprit que les complications associées à l'ECCO2-R ne sont pas négligeables (notamment vasculaires à type de saignement, thrombose, ou pseudo-anévrysme) (124).

Champ 7 : Monoxyde d'azote inhalé

R7.1 – Les experts suggèrent que le NO inhalé puisse être utilisé en cas de SDRA avec hypoxémie profonde malgré l'implémentation d'une stratégie de ventilation protectrice et mise en décubitus ventral et avant d'envisager le recours à l'ECMO veino-veineuse.

AVIS D'EXPERTS

Argumentaire :

Initialement considéré comme un polluant, le monoxyde d'azote (NO) est un gaz ubiquitaire inodore et incolore dont les propriétés ont été mises en évidence par Furchgott, Ignarro, Murad et Moncada dans des travaux récompensés par le prix Nobel (125). Produit par les cellules endothéliales, le NO entraine une vasodilatation en augmentant les taux de GMP cyclique dans les cellules musculaires lisses. Selon les concentrations de NO produit, il exerce en dehors de ses propriétés vasomotrices de très nombreux effets pro- ou anti-inflammatoires potentiellement intéressants dans le cadre du SDRA (126). Il atténue notamment l'activation leucocytaire et les réponses inflammatoires, diminue l'agrégation plaquettaire, a un effet bronchodilatateur, et facilite la production de surfactant.

Par voie inhalée, le NO diffuse dans les territoires ventilés où il induit une vasodilatation avant de se fixer rapidement à l'hémoglobine par une réaction avec l'ion ferreux et ferrique de l'hème pour former de l'hémoglobine nitrosylée (126). En réagissant avec l'oxyhémoglobine, forme prédominante dans le poumon, le NO forme de la méthémoglobine et des nitrates et n'entraine pas de vasodilatation systémique. C'est sous forme de nitrate qu'environ 70 % du NO inhalé est éliminé dans les urines (127). Ainsi, le NO inhalé (iNO) est un vasodilatateur artériel pulmonaire sélectif susceptible d'améliorer les échanges gazeux en diminuant le shunt, de contrôler l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et l'insuffisance ventriculaire droite de pronostic péjoratif dans le SDRA (128, 129). De plus, ses effets sur les plaquettes et les leucocytes pourraient en faire une thérapeutique attractive dans le cadre du SDRA.

L'inhalation de NO dilate les vaisseaux pulmonaires dans les territoires ventilés et améliore les rapports ventilation - perfusion en redistribuant préférentiellement le débit sanguin vers ces territoires. Plus de 11 études randomisées rapportent une amélioration du rapport PaO_2/FiO_2 après 24 heures de traitement (130). Cependant cette amélioration est transitoire et seule une analyse basée sur 4 essais rapporte une amélioration persistante après 96 h de traitement (130). Il faut noter que la réponse est d'autant plus importante qu'il existe une HTAP, que les concentrations susceptibles d'améliorer l'oxygénation sont généralement inférieures à 5 parties par million (ppm) (131) et que les concentrations supérieures à 10 ppm sont parfois associées à une aggravation du rapport PaO_2/FiO_2 possiblement du fait de la diffusion du NO dans des territoires non ventilés (132).

A ce jour, 8 études randomisées portant sur un effectif total de 1025 adultes présentant un SDRA et comportant au moins 10 patients traités par iNO ont évalué l'impact de ce traitement sur la mortalité (131, 133-138). Aucune de ces études ne retrouve d'amélioration significative de survie à 28 jours ou à long terme. L'analyse des études randomisées disponibles révèle que le iNO ne modifie pas non plus la durée de ventilation mécanique, la durée de séjour en réanimation ou la survenue de complications barotraumatiques. Publiés entre 1997 et 2004, la plupart de ces travaux ont un risque de biais relativement modeste mais ils comportent un certain nombre de problèmes méthodologiques qui en compliquent l'interprétation. La majorité de ces études manquent de puissance, évaluent la réponse sur des patients hétérogènes en terme d'étiologie du SDRA. Les modalités d'administration (concentration, durée, évaluation de la réponse, sevrage) et de monitorage étaient insuffisamment définies et très variables d'une étude à l'autre. De plus, ces études ont été conduites avant la généralisation de stratégies de ventilation protectrice pour le SDRA. Dans l'étude la plus récente portant sur 385 patients, le volume courant utilisé dans les 2 groupes était de 10 ml/kg (137). La compliance à une stratégie de ventilation protectrice n'est rapportée dans aucune étude, et il faut noter l'absence de protocoles de sevrage de la ventilation mécanique ou d'optimisation de la sédation dans ces études. Dans ces conditions, il est difficile de tirer des conclusions définitives quant au bénéfice éventuel du iNO dans le SDRA.

Compte-tenu d'un rapport bénéfice risque assez favorable, les effets physiologiques du iNO sur la réduction du shunt intra-pulmonaire, l'amélioration des échanges gazeux, de la performance ventriculaire droite et du débit cardiaque peuvent justifier son utilisation dans le SDRA sévère lorsque le décubitus ventral et l'optimisation de la ventilation mécanique ne permettent pas de corriger l'hypoxémie. En effet, les données des études physiologiques et des principaux essais cliniques suggèrent que le iNO présente un bon profil de sécurité et que ses effets indésirables potentiels, notamment la méthémoglobinémie, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et la vasodilatation systémique, ne sont pas cliniquement significatifs si l'on respecte quelques précautions d'emploi (133, 139-141). En présence d'oxygène, le NO se transforme en nitrite (NO_2) puis en nitrate (NO_3). Cependant, inhalé avec une FiO_2 élevée, le NO peut former avec les substances réactives de l'oxygène des molécules potentiellement toxiques et en particulier du peroxynitrite ($ONOO^-$) (139). Le NO peut aussi se fixer aux acides aminés comme la tyrosine, engendrant des modifications post-traductionnelles des protéines à type de nitrosations, nitrosylations et nitration. Par ailleurs, un risque de toxicité rénale a été décrit au cours d'un essai clinique (134) et dans une méta-analyse récente (130). Une revue systématique des essais révèle que le risque de toxicité rénale semble limité aux patients avec SDRA durablement exposés à des concentrations élevées de iNO (142). Afin de limiter le risque de complications, il convient donc, en cas d'utilisation de iNO, de i) minimiser l'exposition en utilisant des systèmes d'administration permettant une inhalation synchronisée avec le débit inspiratoire et un monitorage précis des concentrations de NO et NOx, ii) utiliser la concentration minimale efficace pour améliorer le rapport PaO_2/FiO_2 et ne pas maintenir le iNO chez un patient non répondeur, iii) réévaluer quotidiennement la réponse et la posologie nécessaire. En cas d'utilisation prolongée, il faut également monitorer la méthémoglobinémie. Enfin, le sevrage de iNO doit se faire de façon progressive afin de limiter le risque d'une augmentation soudaine de pression artérielle pulmonaire.

Tableau 1 : Recommandations selon la méthodologie GRADE

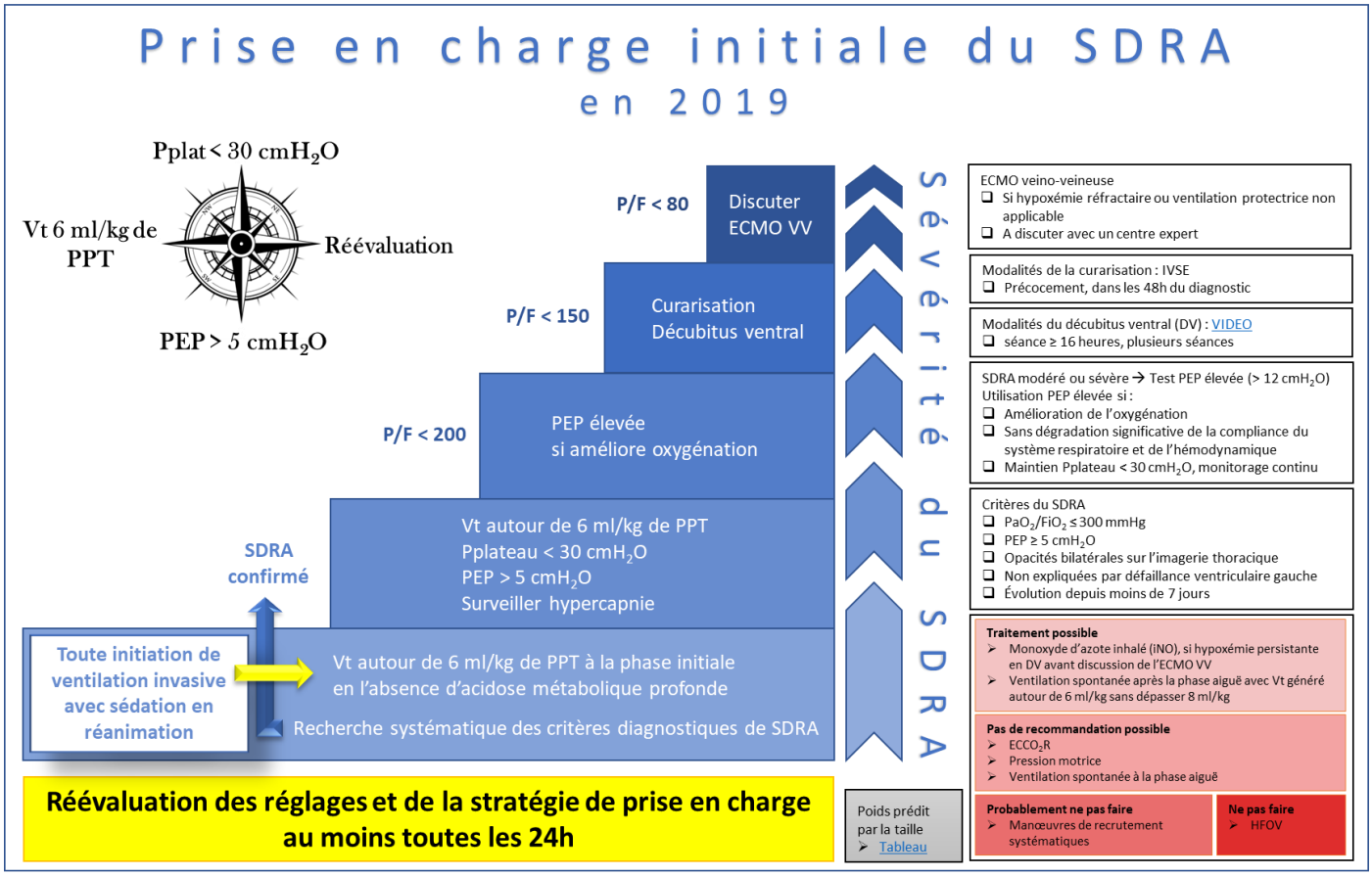
Recommandation selon la méthodologie GRADE		
Niveau de preuve élevé	Recommandation forte « Il faut faire… »	Grade 1+
Niveau de preuve modéré	Recommandation optionnelle « Il faut probablement faire… »	Grade 2+
Niveau de preuve insuffisant	Recommandation sous forme d'avis d'experts « Les experts suggèrent… »	Avis d'experts
Niveau de preuve modéré	Recommandation optionnelle Il ne faut probablement pas faire…	Grade 2-
Niveau de preuve élevé	Recommandation forte « Il ne faut pas faire… »	Grade 1-
Niveau de preuve insuffisant		Pas de recommandation

Tableau 2 : Synthèse des recommandations

	Recommandation	Niveau de preuve
Evaluation de la prise en charge du SDRA		
R1.1	Les experts suggèrent de réévaluer au minimum toutes les 24 heures l'efficacité et la tolérance de l'ensemble des paramètres ventilatoires et des thérapeutiques associées à la prise en charge du SDRA.	Avis d'experts
Réglage du volume courant		
R2.1.1	Il faut utiliser un faible volume courant autour de 6 ml/kg de poids prédit par la taille comme première approche pour les patients ayant des SDRA reconnus, en l'absence d'acidose métabolique sévère, y compris avec SDRA léger, dans le but de diminuer la mortalité.	Grade 1+
R2.1.2	Les experts suggèrent une approche similaire pour tous les patients soumis à une ventilation mécanique invasive et sous sédation en réanimation étant donné le taux élevé de non-reconnaissance du SDRA et l'importance d'une protection pulmonaire appliquée rapidement.	Avis d'experts
Pression de plateau		
R2.2.1	Une fois le Vt réglé autour de 6 ml/kg de poids prédit par la taille, il faut monitorer de façon continue la pression de plateau et faire en sorte qu'elle ne dépasse pas 30 cmH2O afin de réduire la mortalité.	Grade 1+
R2.2.2	Les experts suggèrent de ne pas augmenter le Vt lorsque la pression de plateau est très inférieure à 30 cmH2O en dehors d'une hypercapnie importante persistant malgré la réduction de l'espace-mort instrumental et l'augmentation de la fréquence respiratoire.	Avis d'experts
Pression motrice		
R2.3	Aucune donnée ne permet d'émettre de recommandation sur un réglage du respirateur fondé uniquement sur la limitation de la pression motrice. Cette limitation peut être envisagée en complément de la limitation de la pression de plateau dans certains cas particuliers.	Pas de recommandation
Pression expiratoire positive		
R3.1.1	La PEP est un élément indispensable à la prise en charge du SDRA. Les experts suggèrent d'utiliser une PEP supérieure à 5 cmH_2O chez tous les patients présentant un SDRA.	Avis d'experts
R3.1.2	Il faut probablement utiliser des niveaux élevés de PEP chez les patients atteints de SDRA modéré ou sévère mais pas chez les patients atteints de SDRA léger.	Grade 2+
R3.1.3	Les experts suggèrent de réserver les niveaux élevés de PEP aux patients chez qui ils induisent une amélioration de l'oxygénation sans dégradation marquée de la compliance du système respiratoire et de l'état hémodynamique. Le réglage de la PEP doit être individualisé.	Avis d'experts
Ventilation par oscillations à haute fréquence		
R3.2	Il ne faut pas utiliser la ventilation par oscillations à haute fréquence (HFOV) comme mode de ventilation chez des patients en SDRA.	Grade 1-
Manœuvres de recrutement systématiques		
R3.3	Il ne faut probablement pas faire de manœuvres de recrutement systématiques dans le SDRA.	Grade 2-
Curarisation précoce et de courte durée		
R4.1	Il faut utiliser un curare en cas de SDRA avec rapport PaO2/FiO2 < 150 mm Hg afin de réduire la mortalité. Le curare doit être administré de manière précoce (dans les 48h après le début du SDRA), en perfusion continue, pour une durée	Grade 1+

	maximale de 48 h avec réévaluation au moins quotidienne.	
Ventilation spontanée précoce		
R4.2.1	Il n'est pas possible d'émettre de recommandation sur une stratégie de ventilation spontanée systématique à la phase aigüe du SDRA.	Pas de recommandation
R4.2.2	Après la phase aiguë du SDRA, les experts suggèrent qu'un mode ventilatoire en pression autorisant la ventilation spontanée puisse être utilisé en s'assurant que le volume courant généré avoisine 6 ml/kg PPT sans dépasser 8 ml/kg PPT.	Avis d'experts
Décubitus ventral		
R5.1	Il faut utiliser le décubitus ventral en cas de SDRA avec rapport PaO2/FIO2 < 150 mmHg pour diminuer la mortalité. Dans ce cas, il faut réaliser des séances prolongées d'au moins 16 heures consécutives.	Grade 1+
Oxygénation extra-corporelle (ECMO) veino-veineuse		
R6.1	Il faut probablement considérer la mise en place d'une ECMO veino-veineuse en cas de SDRA sévère avec PaO_2/FiO_2 <80 mmHg et/ou lorsque la ventilation mécanique devient dangereuse du fait de l'augmentation de la pression de plateau et malgré l'optimisation de la prise en charge du SDRA incluant niveaux élevés de PEP, curarisation et décubitus ventral . La décision de mise en place de l'ECMO doit être évaluée précocement par le contact avec un centre expert.	Grade 2+
Epuration extra-corporelle à faible débit de CO_2		
R6.2	Au vu des données disponibles il n'est pas possible d'émettre de recommandation sur l'utilisation des techniques d'épuration extra-corporelle du CO2 à faible débit (ECCO2-R) au cours du SDRA.	Pas de recommandation
Monoxyde d'azote inhalé		
R7.1	Les experts suggèrent que le NO inhalé puisse être utilisé en cas de SDRA avec hypoxémie profonde malgré l'implémentation d'une stratégie de ventilation protectrice et mise en décubitus ventral et avant d'envisager le recours à l'ECMO veino-veineuse.	Avis d'experts

Figure 1 : Protocole de soin suggéré par les experts : Prise en charge du SDRA (AVIS D'EXPERTS)



Références

1. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012;307(23):2526-33.
2. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. JAMA. 2016;315(8):788-800.
3. Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, Venkata CV, Kor DJ, Peters SG, et al. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(1):59-66.
4. Villar J, Blanco J, Anon JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambros A, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. Intensive Care Med. 2011;37(12):1932-41.
5. Herridge MS, Tansey CM, Matte A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2011;364(14):1293-304.
6. De Prost N, Dreyfuss D. How to prevent ventilator-induced lung injury? Minerva Anestesiol. 2012;78(9):1054-66.
7. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. JAMA. 2018;319(7):698-710.
8. Gattinoni L, Marini JJ, Collino F, Maiolo G, Rapetti F, Tonetti T, et al. The future of mechanical ventilation: lessons from the present and the past. Crit Care. 2017;21(1):183.
9. Cressoni M, Cadringher P, Chiurazzi C, Amini M, Gallazzi E, Marino A, et al. Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2014;189(2):149-58.
10. Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2013;368(23):2159-68.
11. Chen L, Chen GQ, Shore K, Shklar O, Martins C, Devenyi B, et al. Implementing a bedside assessment of respiratory mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome. Crit Care. 2017;21(1):84.
12. Ely EW, Baker AM, Evans GW, Haponik EF. The prognostic significance of passing a daily screen of weaning parameters. Intensive Care Med. 1999;25(6):581-7.
13. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157(1):294-323.
14. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. Intensive Care Med. 1990;16(6):372-7.
15. Slutsky AS. Mechanical ventilation. American College of Chest Physicians' Consensus Conference. Chest. 1993;104(6):1833-59.
16. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. Am Rev Respir Dis. 1974;110(5):556-65.
17. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondejar E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trail Group on Tidal Volume reduction in ARDS. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158(6):1831-8.
18. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P, Jr., Wiener CM, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. Crit Care Med. 1999;27(8):1492-8.

19. Nin N, Muriel A, Penuelas O, Brochard L, Lorente JA, Ferguson ND, et al. Severe hypercapnia and outcome of mechanically ventilated patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med. 2017;43(2):200-8.
20. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 1998;338(6):347-54.
21. Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. Crit Care Med. 2006;34(5):1311-8.
22. Burns KE, Adhikari NK, Slutsky AS, Guyatt GH, Villar J, Zhang H, et al. Pressure and volume limited ventilation for the ventilatory management of patients with acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2011;6(1):e14623.
23. Walkey AJ, Goligher EC, Del Sorbo L, Hodgson CL, Adhikari NKJ, Wunsch H, et al. Low Tidal Volume versus Non-Volume-Limited Strategies for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Am Thorac Soc. 2017;14(Supplement_4):S271-S9.
24. Needham DM, Yang T, Dinglas VD, Mendez-Tellez PA, Shanholtz C, Sevransky JE, et al. Timing of low tidal volume ventilation and intensive care unit mortality in acute respiratory distress syndrome. A prospective cohort study. Am J Respir Crit Care Med. 2015;191(2):177-85.
25. Laffey JG, Bellani G, Pham T, Fan E, Madotto F, Bajwa EK, et al. Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: the LUNG SAFE study. Intensive Care Med. 2016;42(12):1865-76.
26. Villar J, Perez-Mendez L, Basaldua S, Blanco J, Aguilar G, Toral D, et al. A risk tertiles model for predicting mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: age, plateau pressure, and P(aO(2))/F(IO(2)) at ARDS onset can predict mortality. Respir Care. 2011;56(4):420-8.
27. Chiumello D, Carlesso E, Cadringher P, Caironi P, Valenza F, Polli F, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178(4):346-55.
28. De Jong A, Cossic J, Verzilli D, Monet C, Carr J, Conseil M, et al. Impact of the driving pressure on mortality in obese and non-obese ARDS patients: a retrospective study of 362 cases. Intensive Care Med. 2018;44(7):1106-14.
29. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. N Engl J Med. 1998;338(6):355-61.
30. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG, Network ACT. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172(10):1241-5.
31. Villar J, Martin-Rodriguez C, Dominguez-Berrot AM, Fernandez L, Ferrando C, Soler JA, et al. A Quantile Analysis of Plateau and Driving Pressures: Effects on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome Receiving Lung-Protective Ventilation. Crit Care Med. 2017;45(5):843-50.
32. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2015;372(8):747-55.
33. Guerin C, Papazian L, Reignier J, Ayzac L, Loundou A, Forel JM, et al. Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. Crit Care. 2016;20(1):384.
34. Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, Paisani DM, Damiani LP, et al. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;318(14):1335-45.
35. Mekontso Dessap A, Boissier F, Charron C, Begot E, Repesse X, Legras A, et al. Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: prevalence, predictors, and clinical impact. Intensive Care Med. 2016;42(5):862-70.

36. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA. 2008;299(6):646-55.
37. Sahetya SK, Goligher EC, Brower RG. Fifty Years of Research in ARDS. Setting Positive End-Expiratory Pressure in Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(11):1429-38.
38. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. N Engl J Med. 2013;369(22):2126-36.
39. Fougeres E, Teboul JL, Richard C, Osman D, Chemla D, Monnet X. Hemodynamic impact of a positive end-expiratory pressure setting in acute respiratory distress syndrome: importance of the volume status. Crit Care Med. 2010;38(3):802-7.
40. Schmitt JM, Vieillard-Baron A, Augarde R, Prin S, Page B, Jardin F. Positive end-expiratory pressure titration in acute respiratory distress syndrome patients: impact on right ventricular outflow impedance evaluated by pulmonary artery Doppler flow velocity measurements. Crit Care Med. 2001;29(6):1154-8.
41. Lessard MR, Guerot E, Lorino H, Lemaire F, Brochard L. Effects of pressure-controlled with different I:E ratios versus volume-controlled ventilation on respiratory mechanics, gas exchange, and hemodynamics in patients with adult respiratory distress syndrome. Anesthesiology. 1994;80(5):983-91.
42. Mercat A, Graini L, Teboul JL, Lenique F, Richard C. Cardiorespiratory effects of pressure-controlled ventilation with and without inverse ratio in the adult respiratory distress syndrome. Chest. 1993;104(3):871-5.
43. Caironi P, Carlesso E, Cressoni M, Chiumello D, Moerer O, Chiurazzi C, et al. Lung recruitability is better estimated according to the Berlin definition of acute respiratory distress syndrome at standard 5 cm H2O rather than higher positive end-expiratory pressure: a retrospective cohort study. Crit Care Med. 2015;43(4):781-90.
44. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2006;354(17):1775-86.
45. Goligher EC, Kavanagh BP, Rubenfeld GD, Adhikari NK, Pinto R, Fan E, et al. Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome. A secondary analysis of the LOVS and ExPress trials. Am J Respir Crit Care Med. 2014;190(1):70-6.
46. Maggiore SM, Jonson B, Richard JC, Jaber S, Lemaire F, Brochard L. Alveolar derecruitment at decremental positive end-expiratory pressure levels in acute lung injury: comparison with the lower inflection point, oxygenation, and compliance. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164(5):795-801.
47. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2004;351(4):327-36.
48. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA. 2008;299(6):637-45.
49. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. JAMA. 2010;303(9):865-73.
50. Ferguson ND, Villar J, Slutsky AS. Understanding high-frequency oscillation: lessons from the animal kingdom. Intensive Care Med. 2007;33(8):1316-8.
51. Sklar MC, Fan E, Goligher EC. High-Frequency Oscillatory Ventilation in Adults With ARDS: Past, Present, and Future. Chest. 2017;152(6):1306-17.
52. Adhikari NK, Bashir A, Lamontagne F, Mehta S, Ferguson ND, Zhou Q, et al. High-frequency oscillation in adults: a utilization review. Crit Care Med. 2011;39(12):2631-44.
53. Camporota L, Sherry T, Smith J, Lei K, McLuckie A, Beale R. Physiological predictors of survival during high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. Crit Care. 2013;17(2):R40.
54. Fessler HE, Hager DN, Brower RG. Feasibility of very high-frequency ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2008;36(4):1043-8.

55. Fort P, Farmer C, Westerman J, Johannigman J, Beninati W, Dolan S, et al. High-frequency oscillatory ventilation for adult respiratory distress syndrome--a pilot study. Crit Care Med. 1997;25(6):937-47.
56. Mehta S, Granton J, MacDonald RJ, Bowman D, Matte-Martyn A, Bachman T, et al. High-frequency oscillatory ventilation in adults: the Toronto experience. Chest. 2004;126(2):518-27.
57. Bollen CW, van Well GT, Sherry T, Beale RJ, Shah S, Findlay G, et al. High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial [ISRCTN24242669]. Crit Care. 2005;9(4):R430-9.
58. Derdak S, Mehta S, Stewart TE, Smith T, Rogers M, Buchman TG, et al. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(6):801-8.
59. Mentzelopoulos SD, Malachias S, Kokkoris S, Roussos C, Zakynthinos SG. Comparison of high-frequency oscillation and tracheal gas insufflation versus standard high-frequency oscillation at two levels of tracheal pressure. Intensive Care Med. 2010;36(5):810-6.
60. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2013;368(9):795-805.
61. Young D, Lamb SE, Shah S, MacKenzie I, Tunnicliffe W, Lall R, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2013;368(9):806-13.
62. Guervilly C, Forel JM, Hraiech S, Demory D, Allardet-Servent J, Adda M, et al. Right ventricular function during high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2012;40(5):1539-45.
63. Gu XL, Wu GN, Yao YW, Shi DH, Song Y. Is high-frequency oscillatory ventilation more effective and safer than conventional protective ventilation in adult acute respiratory distress syndrome patients? A meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Care. 2014;18(3):R111.
64. Meade MO, Young D, Hanna S, Zhou Q, Bachman TE, Bollen C, et al. Severity of Hypoxemia and Effect of High-Frequency Oscillatory Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2017;196(6):727-33.
65. Sud S, Sud M, Friedrich JO, Meade MO, Ferguson ND, Wunsch H, et al. High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): systematic review and meta-analysis. BMJ. 2010;340:c2327.
66. Sud S, Sud M, Friedrich JO, Wunsch H, Meade MO, Ferguson ND, et al. High-frequency ventilation versus conventional ventilation for treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2013(2):CD004085.
67. Klapsing P, Moerer O, Wende C, Herrmann P, Quintel M, Bleckmann A, et al. High-frequency oscillatory ventilation guided by transpulmonary pressure in acute respiratory syndrome: an experimental study in pigs. Crit Care. 2018;22(1):121.
68. Bendixen HH, Bullwinkel B, Hedley-Whyte J, Laver MB. Atelectasis and Shunting during Spontaneous Ventilation in Anesthetized Patients. Anesthesiology. 1964;25:297-301.
69. Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Caramez MP, Arantes PR, Barros F, et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(3):268-78.
70. Constantin JM, Godet T, Jabaudon M, Bazin JE, Futier E. Recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome. Ann Transl Med. 2017;5(14):290.
71. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, Stewart TE, Mehta S, Lapinsky SE, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178(11):1156-63.
72. Godet T, Constantin JM, Jaber S, Futier E. How to monitor a recruitment maneuver at the bedside. Curr Opin Crit Care. 2015;21(3):253-8.
73. Almarakbi WA, Fawzi HM, Alhashemi JA. Effects of four intraoperative ventilatory strategies on respiratory compliance and gas exchange during laparoscopic gastric banding in obese patients. Br J Anaesth. 2009;102(6):862-8.

74. Schreiter D, Reske A, Stichert B, Seiwerts M, Bohm SH, Kloeppel R, et al. Alveolar recruitment in combination with sufficient positive end-expiratory pressure increases oxygenation and lung aeration in patients with severe chest trauma. Crit Care Med. 2004;32(4):968-75.
75. Yang GH, Wang CY, Ning R. [Effects of high positive end-expiratory pressure combined with recruitment maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome]. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2011;23(1):28-31.
76. Hodgson CL, Tuxen DV, Davies AR, Bailey MJ, Higgins AM, Holland AE, et al. A randomised controlled trial of an open lung strategy with staircase recruitment, titrated PEEP and targeted low airway pressures in patients with acute respiratory distress syndrome. Crit Care. 2011;15(3):R133.
77. Huh JW, Jung H, Choi HS, Hong SB, Lim CM, Koh Y. Efficacy of positive end-expiratory pressure titration after the alveolar recruitment manoeuvre in patients with acute respiratory distress syndrome. Crit Care. 2009;13(1):R22.
78. Jabaudon M, Godet T, Futier E, Bazin JE, Sapin V, Roszyk L, et al. Rationale, study design and analysis plan of the lung imaging morphology for ventilator settings in acute respiratory distress syndrome study (LIVE study): Study protocol for a randomised controlled trial. Anaesth Crit Care Pain Med. 2017;36(5):301-6.
79. Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, Montiel R, Ferrando C, Blanco J, et al. Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot, Randomized Controlled Trial. Crit Care Med. 2016;44(1):32-42.
80. Xi XM, Jiang L, Zhu B, group RM. Clinical efficacy and safety of recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome using low tidal volume ventilation: a multicenter randomized controlled clinical trial. Chin Med J (Engl). 2010;123(21):3100-5.
81. Forel JM, Roch A, Marin V, Michelet P, Demory D, Blache JL, et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2006;34(11):2749-57.
82. Gainnier M, Roch A, Forel JM, Thirion X, Arnal JM, Donati S, et al. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2004;32(1):113-9.
83. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2010;363(12):1107-16.
84. Huang DT, Angus DC, Moss M, Thompson BT, Ferguson ND, Ginde A, et al. Design and Rationale of the Reevaluation of Systemic Early Neuromuscular Blockade Trial for Acute Respiratory Distress Syndrome. Ann Am Thorac Soc. 2017;14(1):124-33.
85. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, Forel JM, Papazian L, Sevransky J, et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Care. 2013;17(2):R43.
86. Guervilly C, Bisbal M, Forel JM, Mechati M, Lehingue S, Bourenne J, et al. Effects of neuromuscular blockers on transpulmonary pressures in moderate to severe acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med. 2017;43(3):408-18.
87. Moore L, Kramer CJ, Delcoix-Lopes S, Modrykamien AM. Comparison of Cisatracurium Versus Atracurium in Early ARDS. Respir Care. 2017;62(7):947-52.
88. Sottile PD, Kiser TH, Burnham EL, Ho PM, Allen RR, Vandivier RW, et al. An Observational Study of the Efficacy of Cisatracurium Compared with Vecuronium in Patients with or at Risk for Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2018;197(7):897-904.
89. Yoshida T, Torsani V, Gomes S, De Santis RR, Beraldo MA, Costa EL, et al. Spontaneous effort causes occult pendelluft during mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(12):1420-7.
90. Richard JC, Lyazidi A, Akoumianaki E, Mortaza S, Cordioli RL, Lefebvre JC, et al. Potentially harmful effects of inspiratory synchronization during pressure preset ventilation. Intensive Care Med. 2013;39(11):2003-10.
91. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(4):438-42.

92. Blanch L, Villagra A, Sales B, Montanya J, Lucangelo U, Lujan M, et al. Asynchronies during mechanical ventilation are associated with mortality. Intensive Care Med. 2015;41(4):633-41.
93. Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, Lellouche F, Brochard L. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. Intensive Care Med. 2006;32(10):1515-22.
94. Putensen C, Zech S, Wrigge H, Zinserling J, Stuber F, Von Spiegel T, et al. Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164(1):43-9.
95. Zhou Y, Jin X, Lv Y, Wang P, Yang Y, Liang G, et al. Early application of airway pressure release ventilation may reduce the duration of mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med. 2017;43(11):1648-59.
96. Rittayamai N, Beloncle F, Goligher EC, Chen L, Mancebo J, Richard JM, et al. Effect of inspiratory synchronization during pressure-controlled ventilation on lung distension and inspiratory effort. Ann Intensive Care. 2017;7(1):100.
97. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, Ayzac L, Girard R, Beuret P, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;292(19):2379-87.
98. Mancebo J, Fernandez R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(11):1233-9.
99. Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginelli F, Mietto C, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA. 2009;302(18):1977-84.
100. Chan MC, Hsu JY, Liu HH, Lee YL, Pong SC, Chang LY, et al. Effects of prone position on inflammatory markers in patients with ARDS due to community-acquired pneumonia. J Formos Med Assoc. 2007;106(9):708-16.
101. Fernandez R, Trenchs X, Klamburg J, Castedo J, Serrano JM, Besso G, et al. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: a multicenter randomized clinical trial. Intensive Care Med. 2008;34(8):1487-91.
102. Voggenreiter G, Aufmkolk M, Stiletto RJ, Baacke MG, Waydhas C, Ose C, et al. Prone positioning improves oxygenation in post-traumatic lung injury--a prospective randomized trial. J Trauma. 2005;59(2):333-41; discussion 41-3.
103. Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, Hodgson CL, Wunsch H, Meade MO, et al. Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Am Thorac Soc. 2017;14(Supplement_4):S280-S8.
104. Gattinoni L, Carlesso E, Taccone P, Polli F, Guerin C, Mancebo J. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. Minerva Anestesiol. 2010;76(6):448-54.
105. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2009;374(9698):1351-63.
106. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). JAMA. 2011;306(15):1659-68.
107. Pham T, Combes A, Roze H, Chevret S, Mercat A, Roch A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(3):276-85.
108. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoue S, Guervilly C, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 2018;378(21):1965-75.

109. Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, Wijeysundera DN, Fan E, Juni P, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and Posterior Probability of Mortality Benefit in a Post Hoc Bayesian Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018.
110. Allardet-Servent J, Castanier M, Signouret T, Soundaravelou R, Lepidi A, Seghboyan JM. Safety and Efficacy of Combined Extracorporeal CO2 Removal and Renal Replacement Therapy in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome and Acute Kidney Injury: The Pulmonary and Renal Support in Acute Respiratory Distress Syndrome Study. Crit Care Med. 2015;43(12):2570-81.
111. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Muller T, Staudinger T, Brederlau J, et al. Lower tidal volume strategy (approximately 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO2 removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. Intensive Care Med. 2013;39(5):847-56.
112. Fanelli V, Ranieri MV, Mancebo J, Moerer O, Quintel M, Morley S, et al. Feasibility and safety of low-flow extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate ultra-protective ventilation in patients with moderate acute respiratory distress sindrome. Crit Care. 2016;20:36.
113. Forster C, Schriewer J, John S, Eckardt KU, Willam C. Low-flow CO(2) removal integrated into a renal-replacement circuit can reduce acidosis and decrease vasopressor requirements. Crit Care. 2013;17(4):R154.
114. Hermann A, Riss K, Schellongowski P, Bojic A, Wohlfarth P, Robak O, et al. A novel pump-driven veno-venous gas exchange system during extracorporeal CO2-removal. Intensive Care Med. 2015;41(10):1773-80.
115. Nierhaus A, Frings DP, Braune S, Baumann HJ, Schneider C, Wittenburg B, et al. Interventional lung assist enables lung protective mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. Minerva Anestesiol. 2011;77(8):797-801.
116. Schmidt M, Jaber S, Zogheib E, Godet T, Capellier G, Combes A. Feasibility and safety of low-flow extracorporeal CO2 removal managed with a renal replacement platform to enhance lung-protective ventilation of patients with mild-to-moderate ARDS. Crit Care. 2018;22(1):122.
117. Winiszewski H, Aptel F, Belon F, Belin N, Chaignat C, Patry C, et al. Daily use of extracorporeal CO2 removal in a critical care unit: indications and results. J Intensive Care. 2018;6:36.
118. Zimmermann M, Bein T, Arlt M, Philipp A, Rupprecht L, Mueller T, et al. Pumpless extracorporeal interventional lung assist in patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective pilot study. Crit Care. 2009;13(1):R10.
119. Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, Urbino R, Martin EL, Birocco A, et al. Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. Anesthesiology. 2009;111(4):826-35.
120. Bein T, Weber F, Philipp A, Prasser C, Pfeifer M, Schmid FX, et al. A new pumpless extracorporeal interventional lung assist in critical hypoxemia/hypercapnia. Crit Care Med. 2006;34(5):1372-7.
121. Liebold A, Philipp A, Kaiser M, Merk J, Schmid FX, Birnbaum DE. Pumpless extracorporeal lung assist using an arterio-venous shunt. Applications and limitations. Minerva Anestesiol. 2002;68(5):387-91.
122. Munoz-Bendix C, Beseoglu K, Kram R. Extracorporeal decarboxylation in patients with severe traumatic brain injury and ARDS enables effective control of intracranial pressure. Crit Care. 2015;19:381.
123. Weber-Carstens S, Bercker S, Hommel M, Deja M, MacGuill M, Dreykluft C, et al. Hypercapnia in late-phase ALI/ARDS: providing spontaneous breathing using pumpless extracorporeal lung assist. Intensive Care Med. 2009;35(6):1100-5.
124. Taccone FS, Malfertheiner MV, Ferrari F, Di Nardo M, Swol J, Broman LM, et al. Extracorporeal CO2 removal in critically ill patients: a systematic review. Minerva Anestesiol. 2017;83(7):762-72.
125. Howlett R. Nobel award stirs up debate on nitric oxide breakthrough. Nature. 1998;395(6703):625-6.
126. Griffiths MJ, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. N Engl J Med. 2005;353(25):2683-95.
127. Wang X, Tanus-Santos JE, Reiter CD, Dejam A, Shiva S, Smith RD, et al. Biological activity of nitric oxide in the plasmatic compartment. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(31):11477-82.
128. Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, Jones R, Zapol WM. Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. Circulation. 1991;83(6):2038-47.

129. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 1993;328(6):399-405.
130. Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016(6):CD002787.
131. Gerlach H, Keh D, Semmerow A, Busch T, Lewandowski K, Pappert DM, et al. Dose-response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167(7):1008-15.
132. Gerlach H, Pappert D, Lewandowski K, Rossaint R, Falke KJ. Long-term inhalation with evaluated low doses of nitric oxide for selective improvement of oxygenation in patients with adult respiratory distress syndrome. Intensive Care Med. 1993;19(8):443-9.
133. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC, Hauser DL, Criner GJ, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. Crit Care Med. 1998;26(1):15-23.
134. Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. Intensive Care Med. 1999;25(9):911-9.
135. Michael JR, Barton RG, Saffle JR, Mone M, Markewitz BA, Hillier K, et al. Inhaled nitric oxide versus conventional therapy: effect on oxygenation in ARDS. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157(5 Pt 1):1372-80.
136. Park KJ, Lee YJ, Oh YJ, Lee KS, Sheen SS, Hwang SC. Combined effects of inhaled nitric oxide and a recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome. Yonsei Med J. 2003;44(2):219-26.
137. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, Straube RC, Criner GJ, Davis K, Jr., et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;291(13):1603-9.
138. Troncy E, Collet JP, Shapiro S, Guimond JG, Blair L, Ducruet T, et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: a pilot randomized controlled study. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157(5 Pt 1):1483-8.
139. McMahon TJ, Moon RE, Luschinger BP, Carraway MS, Stone AE, Stolp BW, et al. Nitric oxide in the human respiratory cycle. Nat Med. 2002;8(7):711-7.
140. Troncy E, Francoeur M, Salazkin I, Yang F, Charbonneau M, Leclerc G, et al. Extra-pulmonary effects of inhaled nitric oxide in swine with and without phenylephrine. Br J Anaesth. 1997;79(5):631-40.
141. Weinberger B, Laskin DL, Heck DE, Laskin JD. The toxicology of inhaled nitric oxide. Toxicol Sci. 2001;59(1):5-16.
142. Ruan SY, Huang TM, Wu HY, Wu HD, Yu CJ, Lai MS. Inhaled nitric oxide therapy and risk of renal dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Crit Care. 2015;19:137.