

LE POINT SUR LES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES AU COURS DU SDRA

Nicolas Chudeau (1), Pierre-Gildas Guitard (2), Alain Mercat (1, 3), Jean-Christophe Marie Richard (2, 3)

(1) Département de Réanimation Médicale, CHU d'Angers

(2) Service de Réanimation Médicale, CHU de Rouen

(3) Réseau de recherche en ventilation artificielle REVA

INTRODUCTION

Plus de 40 ans après la description princeps du syndrome, la prise en charge thérapeutique du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) reste débattue malgré une intense activité de recherche expérimentale et clinique ayant permis de mieux appréhender sa physiopathologie mais également les bénéfices et les risques liés à la ventilation mécanique (VM) dans cette circonstance [1]. Plusieurs essais randomisés de grande envergure ont récemment permis de mesurer l'impact clinique des concepts issus des recherches physiopathologiques sans pour cela permettre de clore le débat [2-7].

Dans cette revue, largement inspirée des réflexions de la récente conférence d'experts de la Société de Réanimation de Langue Française, nous reverrons les points considérés comme acquis mais également les questions restant encore sans réponse définitive [8].

1. QUEL RESPIRATEUR ?

Les 2 éléments cruciaux du choix du respirateur sont d'une part la correction des volumes pour la compression des gaz dans le circuit et d'autre part la possibilité d'un monitoring précis des volumes et pressions des voies aériennes. La proportion du volume courant comprimé dans le circuit qui n'est par conséquent pas délivrée au malade est particulièrement importante si la pression maximale dans les voies aériennes est élevée et si le volume courant est réduit. Cette situation s'observe donc volontiers au cours de la prise en charge du SDRA. La Figure 1 illustre ce mécanisme à travers un exemple. Tous les respirateurs haut de gamme récents répondent à ces critères même si la fiabilité de la correction des volumes pour la compression des gaz semble être assez variable d'un respirateur à l'autre.

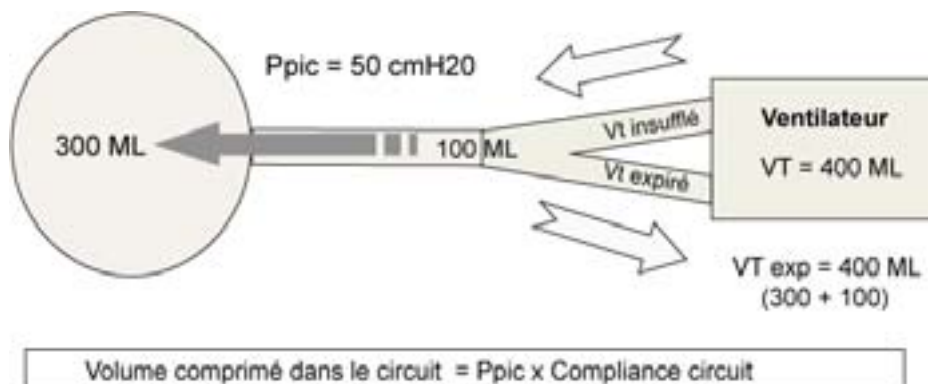


Figure 1 : cette figure illustre le mécanisme de compression des gaz survenant pendant la phase d'insufflation qui est à l'origine de la réduction du volume courant délivré. Pour une pression télé-inspiratoire de 50 cmH₂O, le volume qui est comprimé dans le circuit est de l'ordre de 100 ml ($50 \times 2 \text{ ml.cmH}_2\text{O}^{-1}$). Les ventilateurs de réanimation récents compensent automatiquement cette perte de volume dont le calcul est fait lors du test d'occlusion au démarrage. Vt : volume courant - Vt exp : volume courant expiré - Ppic : pression maximale de fin d'insufflation.

La réduction de l'espace mort instrumental permet de limiter les conséquences de la réduction du volume courant sur la ventilation alvéolaire [9]. Ainsi, apparaît-il préférable d'utiliser, dans ces circonstances, un humidificateur chauffant plutôt qu'un filtre échangeur de chaleur et d'humidité, ce choix devenant impératif en cas d'acidose respiratoire.

2. QUEL OBJECTIF D'OXYGÉNATION ?

La SaO₂ est un déterminant majeur du contenu artériel en oxygène et donc du transport en oxygène. Elle doit donc être préférée à la PaO₂ en termes d'objectif thérapeutique. L'obtention de la meilleure oxygénation possible ne doit pas constituer un objectif en soi et l'amélioration de l'oxygénation ne doit plus être vue comme une preuve formelle du bien fondé d'une quelconque modification de réglage du respirateur. Dans le cadre des essais multicentriques récents, l'objectif adopté de manière empirique était une SaO₂ comprise entre 88 et 92 %. Cet objectif assez modeste doit permettre d'éviter chez une grande majorité de patients d'utiliser des FiO₂ élevées qui, outre leur toxicité potentielle, peuvent induire la survenue d'un collapsus alvéolaire (atélectasies de dénitrogénéation) dans les territoires à bas rapport ventilation/perfusion susceptible d'aggraver encore le shunt intrapulmonaire [10].

3. QUEL OBJECTIF DE VENTILATION ALVÉOLAIRE ?

Dans les premières études sur la réduction du volume courant (Vt), la fréquence respiratoire était maintenue aux niveaux habituellement utilisés avec des Vt « conventionnels » [11-14]. La réduction du Vt était donc à l'origine d'une diminution de la ventilation alvéolaire responsable d'une hypercapnie dite « permissive ». L'hypercapnie a de nombreuses conséquences physiologiques dont il est difficile de dire aujourd'hui si elles sont globalement bénéfiques ou

délétères [15]. Quoi qu'il en soit, cette hypercapnie est le plus souvent bien tolérée au plan clinique. Ainsi, en dehors de situations particulières (hypertension intracrânienne), l'obtention d'une normocapnie ne doit pas être considérée comme un objectif prioritaire. Dans les grands essais récents, l'utilisation d'un V_t réduit était accompagnée d'une augmentation de la fréquence respiratoire jusqu'à 35/min. Associée à une limitation de l'espace mort instrumental, cette fréquence élevée permet, chez la plupart des patients, d'obtenir une ventilation alvéolaire suffisante pour maintenir un pH artériel entre 7,30 et 7,40. Ces fréquences élevées induisent de facto des temps expiratoires courts qui peuvent être à l'origine de niveaux significatifs de PEP intrinsèque qu'il faudra savoir déceler et mesurer (occlusion télé-expiratoire) [16].

4. QUEL MODE VENTILATOIRE ?

A la phase aiguë, les patients atteints de SDRA sont, dans leur immense majorité, profondément sédatisés voire curarisés et ventilés en mode contrôlé ou assisté-contrôlé. Le mode ventilatoire utilisé (volume ou pression contrôlée) n'a pas d'impact tant sur l'efficacité que sur la tolérance de la ventilation [17, 18]. Le mode en volume assisté-contrôlé doit être préféré car il s'agit du mode de ventilation le mieux connu par l'ensemble des intervenants et parce qu'il permet un contrôle précis du V_t et un monitoring aisé de la pression de plateau. L'utilisation d'un volume courant réduit et d'un débit inspiratoire de pointe conforme aux recommandations (de l'ordre de 1 l/s) induisent des temps inspiratoires très courts qui peuvent être mal tolérés et induire la survenue d'asynchronies à type de double cycle [19]. Ce phénomène peut être au moins en partie prévenu par l'allongement du T_i au moyen d'une pause télé-inspiratoire (0,2 à 0,4 s) et/ou éventuellement par l'utilisation d'un débit inspiratoire décélérant. Cette brève pause télé-inspiratoire permet par ailleurs de surveiller de manière continue la pression de plateau. Dès la phase aiguë passée, le recours à un mode permettant une meilleure synchronie patient-respirateur tel que l'aide inspiratoire peut faciliter la levée de la sédation. Dans ce mode comme dans tous les modes en pression, il convient de surveiller le V_t et, au mieux, de disposer d'une alarme de V_t haut. En effet, il faut rappeler ici que, dans les modes en pression, un réglage de pression inspiratoire relativement bas ne constitue en rien une sécurité en termes de risque de barovolotraumatisme puisqu'en cas d'efforts inspiratoires intenses, cette pression des voies aériennes modérée peut correspondre à une pression transpulmonaire très élevée qui ne pourra être décelée que par la surveillance du V_t . Le mode BIPAP-APRV est un mode de ventilation particulier qui autorise le patient à effectuer des cycles spontanés indépendants des variations de pression contrôlées par le respirateur. Plusieurs études expérimentales et cliniques ont montré que ce mode permettait d'une part de diminuer le shunt par le biais du recrutement de territoires juxta-diaphragmatiques et d'autre part de diminuer les besoins en médicaments sédatifs [20, 21]. L'impact clinique et la place éventuelle de ce mode dans la stratégie ventilatoire du SDRA restent à préciser.

5. QUEL VOLUME COURANT ?

La prévention des lésions de baro-volotraumatisme par le biais de l'utilisation d'un volume courant réduit est très certainement la recommandation

la plus solidement argumentée en matière de ventilation mécanique au cours du SDRA. Elle est fondée essentiellement d'une part sur la constatation d'une réduction du volume pulmonaire accessible à la ventilation (« baby lung ») [22], d'autre part sur les données expérimentales démontrant le rôle déterminant du volume télé-inspiratoire dans la genèse des lésions pulmonaires induites par la ventilation et enfin sur les résultats de l'étude « ARMA » [2]. Rappelons que cet essai randomisé qui comparait deux volumes courants respectivement de 6 et 12 ml.kg⁻¹ de poids prédit a démontré que l'utilisation du « petit » Vt permettait de réduire la mortalité hospitalière de 10 %. Si cet essai démontre formellement l'impact clinique du concept de volotraumatisme, il ne permet pas de savoir quelle est la meilleure méthode pour choisir le Vt chez un patient donné. On peut schématiquement opposer deux stratégies. La première consiste à appliquer indifféremment à tous les patients un Vt de 6 ml.kg⁻¹ de poids prédit. Plusieurs arguments plaident en faveur de cette stratégie :

- Le réglage du Vt en fonction du poids prédit permet, de fait, d'adapter le Vt patient par patient, en fonction du volume pulmonaire théorique puisque les volumes pulmonaires théoriques tout comme le poids prédit dépendent du sexe et de la taille.
- Sa faisabilité a été démontrée chez plusieurs centaines de patients dans le cadre d'essais contrôlés.
- L'analyse post-hoc des résultats de l'étude « ARMA » démontre que l'effet bénéfique du Vt réduit sur la survie s'observe quel que soit le niveau de pression plateau résultant c'est-à-dire également chez les patients chez qui un Vt de 12 ml.kg⁻¹ résulte en une pression de plateau largement inférieure à 30 cmH₂O [23].

La deuxième stratégie consiste à adapter le Vt patient par patient en fonction de la distension pulmonaire résultante. Cette stratégie est fondée sur le fait que le volume pulmonaire accessible à la ventilation est très variable d'un patient à l'autre et que donc, pour une même distension télé-inspiratoire, le Vt utilisable varie d'un patient à l'autre. Jusqu'à ce jour, le seul paramètre utilisable en pratique clinique quotidienne pour juger de la distension télé-inspiratoire et donc du risque volotraumatique est la pression de plateau, reflet de la pression alvéolaire maximale. Il existe un large consensus pour considérer qu'une pression de plateau de 30 cmH₂O est une limite maximale à ne pas dépasser [8]. Les partisans de cette stratégie considèrent que le Vt peut être adapté patient par patient en fonction de la pression de plateau ce qui revient à utiliser un Vt d'autant plus petit que la compliance du système respiratoire est basse et inversement. Cette stratégie répond à une certaine logique physiologique mais n'a pas été, à ce jour, validée par un essai de grande envergure. Sa principale limite théorique est liée à l'utilisation de la pression de plateau pour juger de la distension télé-inspiratoire. En effet, la pression de distension réelle est la pression transpulmonaire (pression alvéolaire – pression pleurale), une pression alvéolaire maximale (pression de plateau) donnée pouvant correspondre à des pressions transpulmonaires variables en fonction des valeurs respectives de la compliance pulmonaire et de la compliance de la paroi thoracique : plus basse est la compliance de la paroi plus faible sera la pression transpulmonaire pour une pression alvéolaire donnée [24]. On pourrait donc proposer de régler le Vt en fonction de la pression transpulmonaire résultante [25]. Une telle approche nécessiterait de mesurer et monitorer la pression œsophagienne ce qui est loin

d'être facile. En effet, pour une compli-ance de la cage thoracique pouvant varier d'environ 100 à 200 ml.cmH₂O⁻¹, les variations de pression œsophagienne pour un Vt de 400 ml seront comprises entre 4 à 2 cmH₂O, valeurs difficiles à mesurer de manière fiable sur un signal constamment artéfacté par les fluctuations de pression liées aux contractions cardiaques. Récemment, l'équipe de Luciano Gattinoni a montré que l'élastance spécifique du poumon aéré (élastance rapportée à la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF)) était relativement constante et d'environ 13,5 cmH₂O [26]. Ainsi donc, un réglage du Vt en fonction du « strain » (Vt/CRF) pourrait être équivalent à un réglage du Vt en fonction du « stress » (pression transpulmonaire maximale). Ces auteurs ont proposé une valeur maximale acceptable de « strain » de 2 qui correspond donc à un « stress » (pression transpulmonaire télé-inspiratoire) de $2 \times 13,5 = 27$ cmH₂O. La validité clinique de ce concept physiologique reste à démontrer. La possibilité offerte par certains respirateurs de mesurer aisément la CRF devrait permettre d'évaluer une telle stratégie (Vt adapté en fonction du « strain ») dans le cadre d'essais cliniques.

6. QUEL NIVEAU DE PEP ?

Au cours du SDRA, l'utilisation de la PEP répond à deux objectifs : améliorer l'oxygénation et réduire le risque de lésion pulmonaire induite par la ventilation. Ces deux objectifs passent essentiellement par le même mécanisme physiopathologique, le recrutement alvéolaire, qui peut être défini comme l'aération et le maintien aéré de territoires préalablement non aérés [27]. En regard de cet effet espéré, la PEP peut avoir trois conséquences néfastes :

- La majoration de la distension des territoires aérés (strain) et donc du risque volotraumatique.
- La diminution de la précharge ventriculaire droite liée à l'augmentation de pression pleurale
- L'augmentation de la post-charge ventriculaire droite liée à l'augmentation de la pression transpulmonaire [28].

Il est clairement démontré que le volume pulmonaire recruté par un niveau donné de PEP varie considérablement d'un patient à l'autre [27]. Par ailleurs, du fait de facteurs confondants essentiellement liés à ses effets sur le débit cardiaque, l'amélioration de l'oxygénation induite par un niveau donné de PEP chez un patient donné, ne permet en rien d'apprécier le volume recruté [29]. Le volume recruté par la PEP peut être mesuré de manière précise par le scanner mais cette méthode n'est bien évidemment pas applicable de manière systématique et répétée chez tous les patients atteints de SDRA [27]. La méthode de superposition des courbes pression-volume avec et sans PEP sur un axe commun de volume permet également d'effectuer cette mesure [30], qui est maintenant disponible sur certains respirateurs. A ce jour, aucune étude clinique n'a évalué l'impact d'une stratégie de réglage de la PEP reposant sur la mesure du recrutement alvéolaire. Certains ont proposé une approche fondée sur une utilisation plus « qualitative » de ces outils en suggérant de régler un niveau de PEP élevé chez les patients a priori « recruteurs » (opacités diffuses au scanner, présence d'un point d'inflexion inférieur net sur la courbe pression-volume réalisée sans PEP, compli-ance linéaire inspiratoire conservée et hystérésis prononcée sur la boucle pression-volume inspi-expiratoire) [31]. A l'opposé, des niveaux de PEP modérés devraient être utilisés chez les patients a priori « non-recruteurs » (opacités lobaires, pas de point d'inflexion, compli-ance linéaire effondrée,

hystérésis peu prononcé). Ces propositions n'ont pas, à ce jour, été réellement évaluées. Comme l'a récemment bien démontré l'équipe de Bicêtre, l'utilisation d'un Vt de 6 ml.kg⁻¹ de poids prédit permet de limiter considérablement les conséquences des hauts niveaux de PEP sur la post-charge ventriculaire droite et l'hémodynamique systémique. Il semble cependant souhaitable d'évaluer par échocardiographie les conséquences des niveaux élevés de PEP d'une part pour déceler l'existence d'un shunt droit-gauche à l'étage auriculaire secondaire à un patent-foramen ovale et d'autre part pour reconnaître l'éventuelle survenue d'un cœur pulmonaire aigu qui justifierait de tester l'effet d'une réduction du niveau de PEP [32].

Trois grands essais cliniques ont comparé l'impact de deux stratégies de réglage de la PEP sur le devenir des patients atteints de SDRA ventilés avec un Vt de 6 ml.kg⁻¹ de poids prédit [3, 6, 7]. Les essais ALVEOLI et LOVS avaient des méthodologies très voisines : dans chaque bras la PEP était réglée en fonction d'un critère d'oxygénation en utilisant 2 tables de PEP / FiO₂ différentes [3, 6]. A l'exception d'une moindre incidence des hypoxémies réfractaires dans le bras « haute PEP » dans l'étude LOVS, ces deux études n'ont pas mis en évidence de différence significative tant pour la mortalité que pour les autres critères de jugement. Il convient cependant de remarquer que, dans ces 2 études, la PEP était utilisée dans les 2 bras comme un moyen d'amélioration de l'oxygénation. Or, si une telle démarche apparaît adéquate dans le cadre d'une stratégie de PEP basse visant à obtenir la PEP la plus basse compatible avec l'objectif d'oxygénation, elle apparaît beaucoup plus discutable dans le cadre d'une stratégie de PEP haute dans laquelle l'objectif premier devrait être l'optimisation du recrutement. En effet, l'utilisation d'une telle table aboutit dans cette stratégie à augmenter peu la PEP chez les patients chez qui l'oxygénation s'améliore très significativement avec la PEP (patients chez qui, a priori, la PEP induit un recrutement important) et, a contrario, à augmenter beaucoup la PEP chez ceux dont qui la PEP n'améliore que peu ou pas l'oxygénation (patients chez qui, a priori, la PEP induit peu de recrutement). De plus, chez un même patient, cette stratégie aboutit à réduire très rapidement la PEP dès que l'oxygénation s'améliore. L'étude ExPress a utilisé une méthodologie très différente, la PEP étant réglée dans le bras « recrutement augmenté » de manière à obtenir la PEP totale la plus élevée possible compatible avec une limite supérieure de pression de plateau de 28 à 30 cmH₂O quel qu'en soit l'effet sur l'oxygénation [7]. Cette différence explique pourquoi la différence de PEP moyenne entre les 2 bras a été maintenue à un niveau plus important que dans ALVEOLI et LOVS pendant les 5 premiers jours. Si l'étude ExPress n'a pas mis en évidence de différence significative de mortalité sur la population globale, elle a démontré un net avantage de la stratégie « recrutement augmenté » en termes de jours vivants sans ventilation ou sans défaillance d'organe et une tendance pour une moindre mortalité chez les patients les plus hypoxémiques à l'inclusion (PaO₂/FiO₂ < 200). Les données individuelles issues de ces 3 essais ont été regroupées dans une méta-analyse qui démontre qu'associés à un Vt réduit, les hauts niveaux de PEP permettent de diminuer la mortalité hospitalière des patients atteints de SDRA de 5 % [33]. Il apparaît donc légitime de recommander cette stratégie pour le réglage initial de la PEP chez les patients atteints de SDRA à l'exception près des SDRA décrits par JJ. Rouby comme « focaux » (condensation des lobes inférieurs et aération du reste du parenchyme conservée) chez qui, du fait du faible potentiel de recrutement et du

risque de surdistension, un PEP modérée (8 à 10 cmH₂O) semble préférable [31]. Enfin, il est nécessaire d'évaluer la tolérance hémodynamique de ces niveaux de PEP et, en cas d'aspect de cœur pulmonaire aigu, d'évaluer l'impact d'une réduction du niveau de PEP sur la fonction ventriculaire droite [32]. Le sevrage de la PEP dans cette stratégie repose sur la réalisation quotidienne à partir de J3 à J4 d'un test de sevrage de la PEP (PEP = 5 cmH₂O, FiO₂ 50 %) chez tous les patients satisfaisants un pré-requis d'amélioration de l'oxygénation établi dans l'étude ExPress sur le critère suivant : PaO₂/FiO₂ > 150 pour une FiO₂ ≤ 60 %.

7. QUELLE PLACE POUR LES MANŒUVRES DE RECRUTEMENT ?

Le concept de manœuvre de recrutement repose sur le fait que la pression d'ouverture d'un territoire donné est toujours supérieure à sa pression de fermeture [34]. Ainsi, une augmentation fugace de pression pourrait permettre de rouvrir certains territoires qui pourraient ensuite être maintenus ouverts par un niveau de pression largement inférieur. L'abondante littérature décrivant les effets physiologiques de ces manœuvres montre que leur effet sur l'oxygénation artérielle est de durée brève, plus volontiers observé à la phase précoce du SDRA, chez les patients sans altération de la compliance de la paroi, ventilés avec un niveau élevé de FiO₂ et une PEP modérée [35-37]. Ces manœuvres peuvent induire une chute du débit cardiaque et de la pression artérielle certes fugace mais parfois très profonde. En l'absence d'impact démontré sur l'évolution, l'utilisation systématique de ces manœuvres n'est pas recommandée. Elles peuvent cependant être utiles ponctuellement en cas de désaturation profonde notamment dans les suites d'une déconnexion accidentelle du respirateur. Il convient de rappeler ici que les aspirations trachéales doivent être réalisées sans déconnexion du respirateur afin de prévenir tout dérecrutement [38].

8. CURARISATION SYSTÉMATIQUE À LA PHASE AIGUË ?

Les patients atteints de SDRA nécessitent, le plus souvent, en phase aiguë, une sédation profonde qui permet de diminuer les besoins ventilatoires et d'assurer une bonne adaptation patient-ventilateur. Chez les patients les plus gravement atteints, une curarisation peut s'avérer nécessaire. Les risques inhérents à la sédation et à la curarisation prolongée (réveil retardé, neuromyopathie, prolongation de la ventilation) incitent à écourter au maximum ces traitements. L'équipe de Laurent Papazian a récemment montré, dans un essai randomisé, qu'une curarisation systématique pendant les 48 premières heures permettait de réduire la mortalité des patients atteints de SDRA sévère [39-40].

9. QUELLE PLACE POUR LE DÉCUBITUS VENTRAL ?

Le décubitus ventral (DV) améliore l'oxygénation artérielle chez plus de 75 % des patients atteints de SDRA [41]. Cet effet est rapporté d'une part à la survenue d'un recrutement alvéolaire et d'autre part à une redistribution de la ventilation sans modification marquée de la distribution de la perfusion. L'effet du DV sur l'oxygénation est imprévisible et d'amplitude très variable d'un patient à l'autre. Il s'agit de plus d'un phénomène temps-dépendant. Les essais randomisés ayant essayé de démontrer un impact du DV sur la survie des patients atteints de SDRA se sont tous révélés négatifs [42-45]. Cependant, une méta-analyse portant sur le sous-groupe des patients profondément hypoxémiques (PaO₂/FiO₂

< 100) suggère un bénéfice du DV en termes de mortalité [46]. Ces données incitent à considérer le DV comme le traitement adjuvant de première ligne en cas d'hypoxémie persistante après optimisation du niveau de PEP. La prévention des accidents liés au retournement et/ou au maintien en DV repose sur l'application stricte par l'ensemble de l'équipe soignante de procédures écrites.

10. UNE PLACE POUR L'ECMO ?

L'ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation) ou AREC (Assistance Respiratoire Extra Corporelle) est proposée depuis presque 40 ans au cours des SDRA graves. Les dizaines de cas cliniques et de séries non comparatives publiés indiquent qu'il s'agit d'une option possible dont les complications propres, hémorragiques notamment, semblent, du fait de progrès technologiques, devenir moins fréquentes [47]. Le dernier essai randomisé (essai CESAR) a été récemment publié [48]. Il suggère un effet bénéfique sur la mortalité mais l'absence d'utilisation systématique dans le bras contrôle d'une ventilation protectrice conforme aux recommandations actuelles en limite considérablement la pertinence. Quoi qu'il en soit, cette technique ne s'adresse qu'aux rares patients restant profondément hypoxémiques après optimisation de la PEP et DV. Elle doit être réservée aux équipes expérimentées. Dans cette indication, elle est réalisée en veino-veineux avec des débits d'assistance d'au moins 5 l.min⁻¹ ce qui nécessite d'utiliser une canule de décharge veineuse de gros calibre. Un nouvel essai randomisé de grande envergure, prochainement initié en France (étude EOLIA, Alain Combes et REVA), permettra, nous l'espérons, de préciser l'impact et la place éventuelle de cette technique dans l'arsenal thérapeutique du SDRA.

CONCLUSION

La priorité première en matière de prise en charge thérapeutique du SDRA reste la réduction du volume courant. L'association d'un volume courant de 6 ml.kg⁻¹ de poids prédit et d'une PEP adaptée pour obtenir une pression de plateau de 28-30 cmH₂O peuvent être recommandées en première intention. Le bénéfice clinique de stratégies plus sophistiquées de réglage du respirateur et des autres moyens thérapeutiques reste à démontrer.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:294-323.
- [2] Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.
- [3] Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:327-36.
- [4] Gattinoni L, Caironi P. Refining ventilatory treatment for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2008;299:691-3.
- [5] Lemaire F. Controverse autour des essais sur la réduction du volume courant au cours du SDRA : Small vs large tidal volume in ARDS: the controversy. *Réanimation* 2004;13:8-12.
- [6] Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, 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;299:637-45.

- [7] Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:646-55.
- [8] Richard JC, Girault C, Leteurtre S, Leclerc F. Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adult patients and children (excluding neonates). *Réanimation* 2005;14:323-32.
- [9] Prat G, Renault A, Tonnelier JM, et al. Influence of the humidification device during acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2003;29:2211-5.
- [10] Aboab J, Jonson B, Kouatchet A, Taille S, Niklason L, Brochard L. Effect of inspired oxygen fraction on alveolar derecruitment in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2006;32:1979-86.
- [11] Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347-54.
- [12] Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1831-8.
- [13] Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999;27:1492-8.
- [14] Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, 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;338:355-61.
- [15] O'Croinin D, Ni Chonghaile M, Higgins B, Laffey JG. Bench-to-bedside review: Permissive hypercapnia. *Crit Care* 2005;9:51-9.
- [16] Richard JC, Brochard L, Breton L, et al. Influence of respiratory rate on gas trapping during low volume ventilation of patients with acute lung injury. *Intensive Care Med* 2002;28:1078-83.
- [17] Esteban A, Alia I, Gordo F, et al. Prospective randomized trial comparing pressure-controlled ventilation and volume-controlled ventilation in ARDS. For the Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Chest* 2000;117:1690-6.
- [18] 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;104:871-5.
- [19] Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, Lellouche F, Brochard L. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2006;32:1515-22.
- [20] Putensen C, Mutz NJ, Putensen-Himmer G, Zinserling J. Spontaneous breathing during ventilatory support improves ventilation-perfusion distributions in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1241-8.
- [21] Putensen C, Zech S, Wrigge H, et al. Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:43-9.
- [22] Gattinoni L, Pesenti A. The concept of «baby lung». *Intensive Care Med* 2005;31:776-84.
- [23] Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1241-5.
- [24] Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer P, Valenza F, Vagginelli F, Chiumello D. Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention. *Eur Respir J Suppl* 2003;47:15s-25s.
- [25] Brander L, Ranieri VM, Slutsky AS. Esophageal and transpulmonary pressure help optimize mechanical ventilation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2006;34:1556-8.
- [26] Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:346-55.
- [27] Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:1775-86.
- [28] Jardin F, Farcot JC, Boisante L, Curien N, Margairaz A, Bourdarias JP. Influence of positive end-expiratory pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1981;304:387-92.
- [29] Malbouisson LM, Muller JC, Constantin JM, Lu Q, Puybasset L, Rouby JJ. Computed tomography assessment of positive end-expiratory pressure-induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1444-50.

- [30] Richard JC, Maggiore SM, Jonson B, Mancebo J, Lemaire F, Brochard L. Influence of tidal volume on alveolar recruitment. Respective role of PEEP and a recruitment maneuver. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1609-13.
- [31] Rouby JJ, Lu Q, Goldstein I. Selecting the right level of positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1182-6.
- [32] Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, Dubourg O, Jardin F. Echo-Doppler demonstration of acute cor pulmonale at the bedside in the medical intensive care unit. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002;166:1310-9.
- [33] Briel M, Meade M, Mercat A, 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;303:865-73.
- [34] Crotti S, Mascheroni D, Caironi P et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:131-40.
- [35] Constantin JM, Cayot S, Futier E, Bazin JE. Les manoeuvres de recrutement alvéolaire au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë. *Réanimation* 2004;13:29-36.
- [36] Fan E, Wilcox ME, Brower RG, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1156-63.
- [37] Richard JC, Maggiore S, Mercat A. Where are we with recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome? *Curr Opin Crit Care* 2003;9:22-7.
- [38] Maggiore SM, Lellouche F, Pigeot J, et al. Prevention of endotracheal suctioning-induced alveolar derecruitment in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1215-24.
- [39] Papazian L, Forel J, Gacouin A, et al. Systematic two-day muscle relaxants course in the early phase of severe acute respiratory distress syndrome. A multicenter randomized controlled trial. *In: Intensive Care Med*; 2009; 2009. p. S6.
- [40] Papazian L, Forel JM, Morange S, Barrau K, Penot-Ragon C. Intérêt d'une curarisation systématique précoce de 48 heures sur le pronostic des patients présentant un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Etude ACURASYS. Présentation du protocole. *Réanimation* 2007;16:88-95.
- [41] Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L. Prone position in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 2002;20:1017-28.
- [42] Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;345:568-73.
- [43] Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2379-87.
- [44] Mancebo J, Fernandez R, Blanch L, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1233-9.
- [45] Taccone P, Pesenti A, Latini R, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1977-84.
- [46] Sud S, Friedrich JO, Taccone P, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010.
- [47] Manzon C, Barbot O, Moronval F, Patry C, Chocron S, Capellier G. Circulations extracorporelles d'assistance respiratoire en réanimation chez l'adulte. *Réanimation* 2009;18:439-44.
- [48] Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, 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;374:1351-63.