52e congrès national d'anesthésie et de réanimation
Médecins. Conférences d'Actualisation
© 2010 Sfar. Tous droits réservés.

Prise en charge du SDRA en 2010

S. Jaber[1,*], J.-M. Constantin[2], B. Jung[1], E. Futier[2], Y. Coisel[1], G. Chanques[1]

[1]*Département d'Anesthésie-Réanimation B, CHU Saint-Eloi, Avenue Bertin Sans, 34295 Montpellier cedex 05, France*
[2]*Pôle d'Anesthésie-Réanimation HD, Service de réanimation adulte et unité de transplantation hépatique Hôtel-Dieu, CHU Clermont-Ferrand, boulevard Léon-Malfreyt, 63058 Clermont-Ferrand cedex 1, France*

***Correspondant :** s-jaber@chu-montpellier.fr

POINTS ESSENTIELS

1. L'amélioration de la compréhension des mécanismes physiopathologiques du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) a permis une amélioration de sa prise en charge.
2. La ventilation « protectrice » associant l'application de petits volumes courants (6 ml/kg de poids idéal théorique) et d'une pression expiratoire positive (PEP) permet de diminuer les pressions des voies aériennes et a participé à la diminution de la morbi-mortalité observée ces dernières années.
3. Une diminution de la pression de plateau téléinspiratoire reflet des pressions alvéolaires maximales entraîne une diminution de la morbidité et mortalité.
4. Des volumes élevés supérieurs à 10 ml/kg ne doivent plus être utilisés et la pression de plateau devra être inférieure à 30 cmH_2O pour la majorité des patients. Cette valeur pourra être dépassée dans des cas très particuliers.
5. Le volume courant idéal doit être le plus souvent adapté pour chaque patient et en particulier au vu du volume de poumon sain restant (scanner) et de la mécanique ventilatoire (courbe pression-volume).
6. L'espace mort instrumental devra être réduit au maximum afin de limiter l'hypercapnie parfois induite par la ventilation à petits volumes.
7. Une prise en charge « globale » et une « titration » individuelle des réglages du ventilateur au cours du SDRA et répétée dans le temps en fonction de l'évolution ; de l'hémodynamique, des lésions morphologiques au scanner et/ou échographie et de la mécanique ventilatoire représentent l'avenir du traitement du SDRA.
8. Le décubitus ventral pourrait avoir un intérêt chez les patients les plus hypoxémiques.
9. L'administration de curare à la phase précoce du SDRA et pour une durée de 24 à 48 h permet de diminuer la mortalité sans entrainer d'effets secondaires additionnels.

10. Le recours à l'oxygénation extracorporelle en utilisant la circulation extracorporelle (*extracorporeal membrane oxygenation* [ECMO]) doit être réservé à des SDRA très graves réfractaires aux thérapeutiques conventionnelles (soit moins de 10% des cas).

1. INTRODUCTION

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) reste une pathologie fréquente et grave en Réanimation. Les progrès réalisés durant les 10 dernières années, tant au niveau de la compréhension physiopathologique que de la prise en charge ventilatoire de ces patients, ont permis une réduction significative de la mortalité. Les objectifs de cet article sont de décrire les principaux mécanismes physiopathologiques du SDRA et les principes du traitement ventilatoire et non-ventilatoire en s'appuyant sur les données récentes de la littérature.

2. DEFINITION - EPIDEMIOLOGIE

La définition actuellement acceptée par la communauté internationale du SDRA est celle de la conférence d'experts américano-européenne de 1994 [1].
Le SDRA associe :

- un début aigu et brutal ;
- une insuffisance respiratoire aiguë ;
- des opacités parenchymateuses bilatérales compatibles avec un œdème pulmonaire ;
- l'absence d'évidence clinique d'hypertension auriculaire gauche ou d'une PAPO>18 mmHg qui reflète une défaillance cardiaque gauche ;
- un rapport $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg quelque soit le niveau de pression expiratoire positive (PEP).

De nombreux travaux ont évalué l'incidence du SDRA parmi les patients admis en service de réanimation. L'incidence rapportée du SDRA est variable selon les études, entre 3 et 18 pour 10 0000 habitants [2, 3]. L'un des travaux les plus importants [3] a colligé les données rapportées par 70 services de réanimation à travers 18 pays européens. Pendant une période de 2 mois, les auteurs ont rapporté 401 patients atteints de SDRA sur 6 522 patients admis soit une incidence de 6,1%. Une autre étude évalue l'incidence du SDRA à l'admission en réanimation à 4,5% [4].

L'étiologie du SDRA peut être d'origine pulmonaire ou primaire (pneumonie, inhalation…) ou secondaire, extrapulmonaire (péritonite, pancréatite…). La mortalité du SDRA est très élevée, comprise entre 30 et 75% selon les travaux [2, 3, 5]. Il ne semble pas exister de différence significative de mortalité entre SDRA pulmonaire et extrapulmonaire comme le suggère une métaanalyse récente regroupant 34 études incluant plus de 4 300 patients [6].

Plusieurs travaux ont recherché des facteurs indépendants de mortalité [2, 3, 5, 7]. Alors que la profondeur de l'hypoxémie initiale est aujourd'hui un facteur controversé de mortalité, d'autres indices comme l'importance de l'espace mort (reflet des zones non perfusées) ont été décrits comme facteur indépendant de mortalité [8]. Cependant, les patients

atteints de SDRA meurent le plus souvent de défaillance multiviscérale plutôt que d'une hypoxémie réfractaire. Les patients survivants ont le plus souvent une récupération partielle de leur fonction respiratoire. Herridge et al. [9] rapportent, à partir d'une série prospective de 83 patients ayant survécu à un SDRA, une limitation modérée de la fonction respiratoire. La capacité vitale forcée et la capacité pulmonaire totale avaient une valeur égale à 75% de celle de la valeur théorique pour l'âge. Orme et al [10] rapportent à partir de 66 patients la persistance d'un trouble ventilatoire obstructif chez un patient sur 5 et la perturbation de la capacité de diffusion du CO (DLCO) chez trois patients sur 4.

Alors que la fonction respiratoire récupère les trois quarts de la valeur théorique six mois après la sortie de réanimation, la qualité de vie est le plus souvent altérée. En effet, Herridge et al. [9] ont montré une diminution de la distance parcourue en marchant pendant six minutes, un an après un SDRA. Cette diminution était proportionnelle à la sévérité initiale du SDRA. Dans cette étude [9], un patient sur deux avait pu reprendre sa profession antérieure. Orme et al. [10] rapportent des résultats identiques. Pour Heyland et al. [11] la diminution des scores de qualité de vie à 6 mois n'était pas uniquement liée aux séquelles respiratoires, mais également aux conséquences musculaires, nutritionnelles, psychologiques du séjour en réanimation et aux tares préexistantes à l'admission.

3. PHYSIOPATHOLOGIE

3. 1. Œdème pulmonaire lésionnel

Dans la phase précoce du SDRA, on observe un œdème pulmonaire lésionnel par destruction de la membrane alvéolocapillaire qui est consécutive à une agression pulmonaire soit directe (pneumonie, inhalation, contusion pulmonaire, embolie graisseuse, circulation extrapulmonaire, coagulopathie intravasculaire disséminé, brulure…) soit indirecte (pancréatite, sepsis, péritonite, polytraumatisme…). Les alvéoles sont envahies par des protéines de l'inflammation, des cytokines, des cellules (polynucléaires neutrophiles, cellules épithéliales…). Le SDRA survient le plus souvent au décours d'une agression pulmonaire directe lors d'une pneumonie ou d'une inhalation. Cependant, une péritonite, une pancréatite ou une brûlure étendue entraînent une réaction inflammatoire importante (syndrome de réponse inflammatoire systémique -SRIS) qui va engendrer des lésions de la membrane alvéolocapillaire et un SDRA dit secondaire. L'afflux de cellules et de protéines est à l'origine de la détresse respiratoire initiale. Il faut différencier l'œdème lésionnel qui caractérise le SDRA de l'œdème hydrostatique rencontré au cours d'un OAP cardiogénique. Le mécanisme n'est pas une destruction de la membrane alvéolocapillaire, mais l'augmentation de la pression hydrostatique par diminution des capacités de la pompe cardiaque [12].

3. 2. Fibroprolifération secondaire

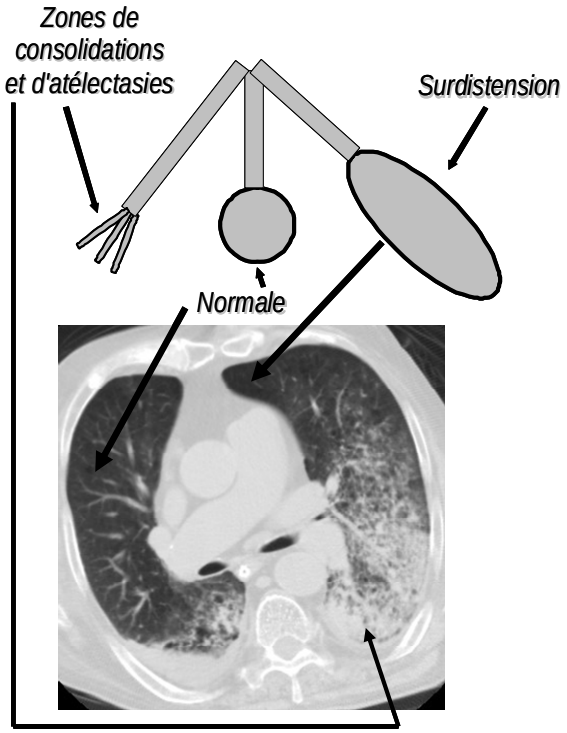
La première phase, œdémateuse, a une durée d'environ une semaine [12]. Dans un second temps, on observe un afflux de fibroblastes qui caractérise la phase de fibroprolifération dont l'évolution naturelle se fait vers la fibrose pulmonaire [12]. La fibrose pulmonaire est à l'origine d'une hypoxémie persistante associée à une diminution de la compliance

pulmonaire. Les patients avec une fibrose pulmonaire au cours du SDRA ont des pressions des voies aériennes (Pmax et Pplateau) élevées et ont un pronostic vital sombre.

3. 3. Diminution de la compliance pulmonaire

La compliance pulmonaire représente les propriétés élastiques du poumon (figure 1). Elle est égale au rapport volume insufflé sur pression mesurée. Au cours du SDRA, le poumon perd une partie de ses propriétés élastiques du fait du comblement alvéolaire [2, 13, 14]. La paroi thoracique peut également participer à la « rigidité » du système respiratoire (péritonite avec 3e secteur).

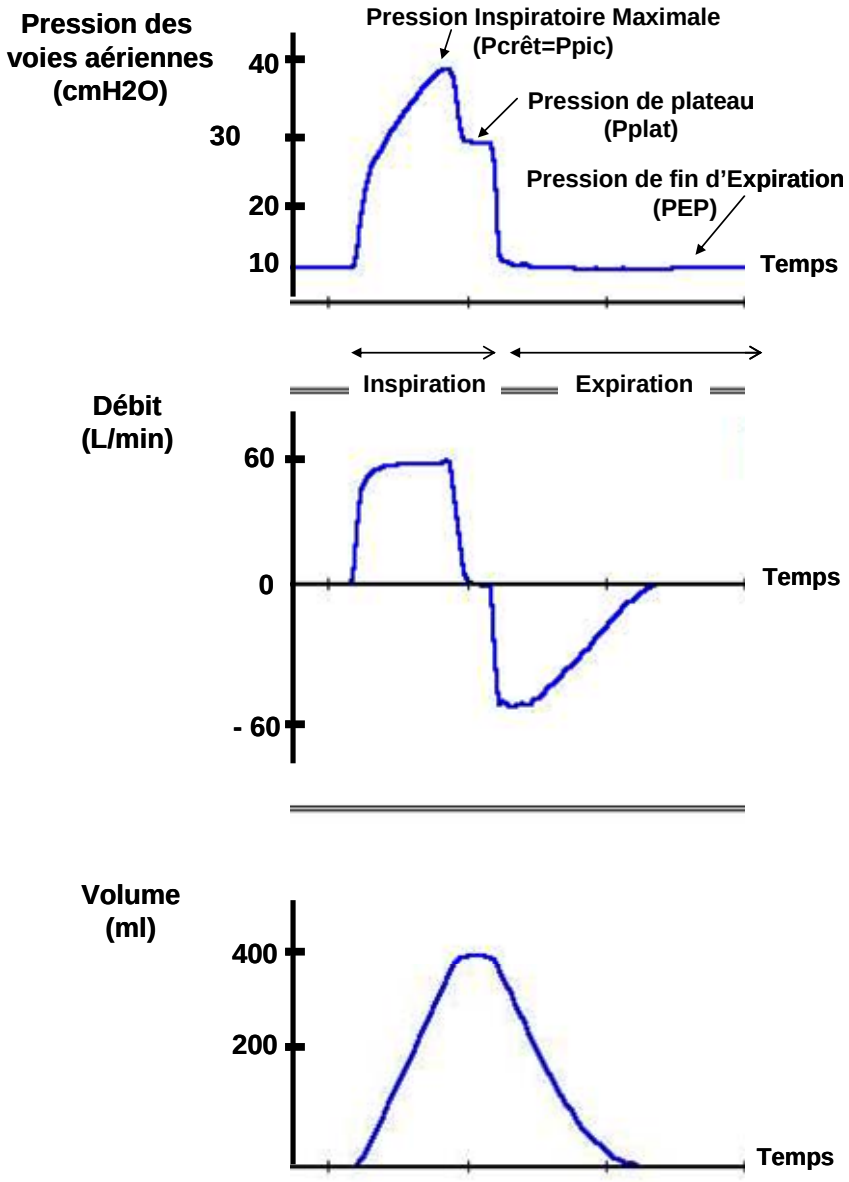
Figure 1.- Hétérogénéité pulmonaire au cours du SDRA.



Au cours du SDRA coexistent des zones pulmonaires normalement ventilées, des zones condensées non ou peu ventilées et des zones surdistendues.

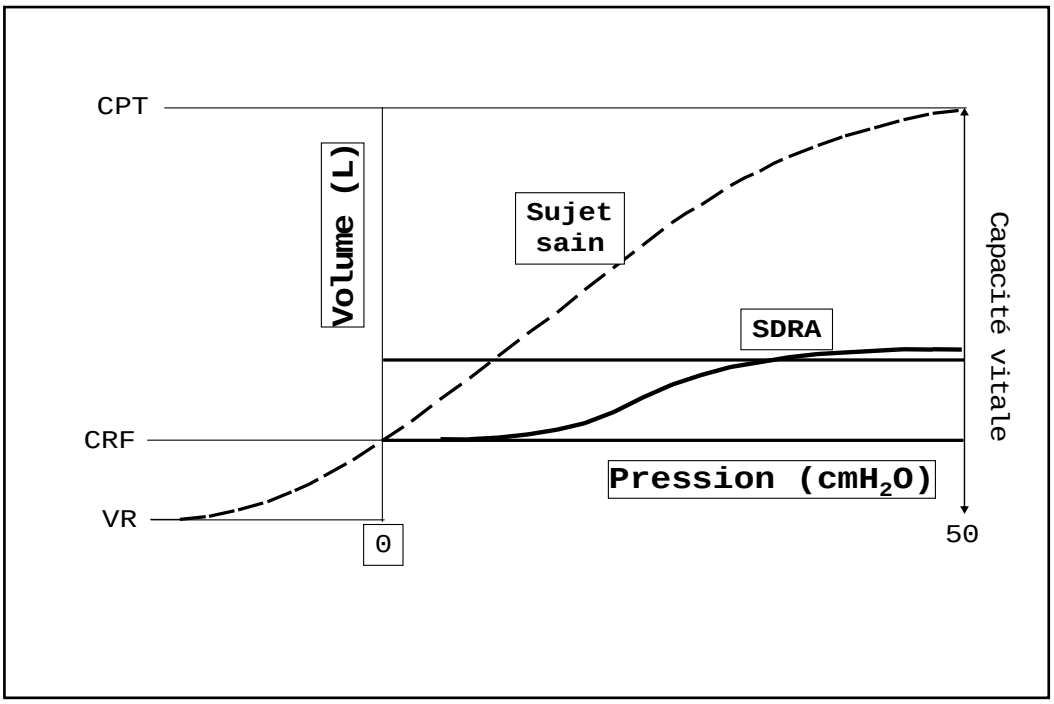
En pratique cette diminution de la compliance a des retentissements sur les pressions mesurées sur le ventilateur (Pmax et Pplateau) (figure 2) ; ainsi pour un même volume courant (VT) insufflé, les pressions mesurées seront plus importantes (figure 3). Les propriétés élastiques du système respiratoire et la réponse à la PEP peuvent être approchées par la réalisation (automatisée sur certains ventilateurs) au lit du malade de courbes pression / volume.

Figure 2.- Les différentes pressions dans les voies aériennes, les valeurs des débits et du volume courant en ventilation en volume contrôlé



L'insufflation de gaz dans le poumon engendre une pression dont l'analyse se décompose en Pression maximale, Pression de plateau et Pression téléexpiratoire. La différence Pmax–Pplat représente la pression résistive liée aux résistances à l'écoulement du gaz dans les voies aériennes et la sonde d'intubation et la pression élastique qui est la différence entre la Pplat et la pression expiratoire positive (PEP). Notez les valeurs recommandées au cours du SDRA pour le Volume courant (400 ml correspond souvent à une valeur de 6 ml/kg de poids idéal théorique), la valeur du débit inspiratoire (60 L/min= 1L/s), une PEP = 10 cmH_20 en restant toujours en dessous d'une valeur de pression de plateau inférieure à 30 cmH_2O.

Figure 3.- Courbe Pression/Volume chez un patient atteint de SDRA et chez un sujet sain



L'insufflation d'un même volume chez un patient atteint de SDRA entraîne une augmentation de pression plus importante que chez un sujet sain, car la compliance pulmonaire est abaissée dans le SDRA.

3. 4. Hétérogénéité des rapports ventilation / perfusion

Une des caractéristiques du SDRA est l'hétérogénéité du parenchyme pulmonaire (figure 1). Il coexiste à un même moment des zones pulmonaires pathologiques, comblées d'œdème et de cellules (le plus souvent les zones postérieures, dorsales), des zones dont la ventilation est dépendante des pressions d'insufflation du ventilateur et des zones normalement aérées (le plus souvent les zones antérieures, céphaliques) (figure 1). Cette hétérogénéité peut être décrite comme une succession de « couches » de parenchyme qui des zones normales aux zones «comblées» s'empilent de haut en bas, les zones supérieures pesant sur les zones inférieures [15].

L'hétérogénéité rend particulièrement difficile les réglages de la ventilation mécanique, car si les zones collabées vont « s'ouvrir » avec l'augmentation du volume courant (ou de la pression inspiratoire) les zones saines vont être surdistendues. La surdistension des zones saines est pourtant à éviter, car l'étirement des parois alvéolaires est à l'origine de lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique.

La ventilation mécanique peut être à l'origine de lésions iatrogènes appelées VILI (*ventilatory induced lung injury*) pour lésions pulmonaires induites par la ventilation. On distingue le barotraumatisme conséquence de pressions d'insufflation trop élevées et le volotraumatisme conséquence de volumes insufflés trop élevés. Le cyclage d'ouverture et de fermeture des alvéoles entraîne des lésions de cisaillement qui vont stimuler la production de

cytokines pulmonaires proinflammatoires [16-18]. La ventilation actuelle du SDRA, dite « protectrice » vise à limiter les volumes et les pressions d'insufflation. Inversement, la diminution trop importante de la pression de plateau est à l'origine d'un dérecrutement et d'un risque accru d'atélectasie. L'« atelectrauma » est lui aussi proinflammatoire en plus de majorer le shunt. La meilleure connaissance de la physiopathologie permet de limiter le risque de biotrauma en trouvant le meilleur compromis dans le réglage des paramètres de ventilation mécanique.

4. TRAITEMENT VENTILATOIRE

Modes ventilatoires : volume ou pression ?

Les modes en pression utilisant un débit décélérant et régulant la pression (pression contrôlée, aide inspiratoire…) ont l'avantage par définition de contrôler la pression insufflée de façon constante dans les voies aériennes. Ceci permet donc d'éviter le risque barotraumatique lorsque l'on utilise des pressions d'insufflations inférieures à 30 cmH_2O. Le risque est en cas de diminution de la compliance du système respiratoire (atélectasie, intubation sélective…) ou augmentation des résistances des voies aériennes (sonde bouchée ou encrassée…) de ne plus assurer la ventilation alvéolaire faisant courir le risque d'une acidose hypercapnie sévère. Il est donc important dans un mode en pression de surveiller la spirométrie (volume courant et ventilation minute) et la capnographie. À l'inverse, dans cette situation (diminution de compliance et/ou augmentation de résistance), l'utilisation d'un mode en volume assurant un débit carré contrôlé permet de délivrer le volume courant quelque soit la mécanique ventilatoire mais au prix d'une augmentation de la pression des voies aériennes incontrôlée faisant courir un risque barotraumatique. En pratique, il est recommandé d'utiliser le mode ventilatoire dont on a l'habitude en pratique quotidienne, à savoir celui que l'équipe connaît le mieux et qu'elle estime être le plus sécurisant. Le mode ventilatoire le plus souvent utilisé est le mode en volume assisté-contrôlé. Il doit être privilégier, car il s'agit du mode de ventilation de référence le mieux connu par la majorité des utilisateurs, qu'il permet un de délivrer un volume précis et un monitorage simple de la pression de plateau reflet du risque barotraumatique. Il est recommandé de régler un temps de pause de 0,2 à 0,4 s ce qui permettra d'obtenir automatiquement la valeur de la pression de plateau (figure 2).

Quel volume courant ? Quelles pressions dans les voies aériennes ?

La réduction du volume courant au cours de la ventilation mécanique des patients en SDRA est un impératif. Cette justification repose d'abord sur des études physiologiques animales et humaines puis sur des études randomisées et contrôlées. De nombreux travaux expérimentaux ont montré que l'utilisation de hauts volumes courants entraînait un œdème pulmonaire lésionnel [19]. Des études un peu plus récentes ont prouvé que les animaux qui avaient subi une agression pulmonaire étaient plus sensibles que les autres à la ventilation à hauts volumes [16, 18]. Chez l'homme, la réduction du volume courant permet de réduire la réaction

inflammatoire alvéolaire et systémique [20]. De nombreuses études ont évalué l'effet de la réduction du VT sur la survie des patients en SDRA. Si les deux études « positives » [21, 22] ont largement alimenté la polémique, responsable d'un arrêt transitoire des activités de l'ARDS network, un consensus peut se dégager actuellement : l'utilisation de VT > 10 ml/kg est responsable d'une surmortalité importante. Il n'existe pas d'argument dans la littérature permettant de trancher entre 6 et 10 ml/kg. Le choix du VT dans cette « fourchette » doit donc être adapté à chaque patient en fonction de l'atteinte pulmonaire et de la pression de plateau. Dans tous les cas, il faut garder à l'esprit que la réduction du VT est responsable d'une hypercapnie et que celle-ci ne devra être tolérée qu'après optimisation de la ventilation : réglage optimal de la fréquence respiratoire, réduction de l'espace mort instrumental (ablation du filtre et du raccord).

Bien que l'utilisation du poids théorique déterminé à partir d'abaques en fonction de la taille et du sexe du patient permet de s'affranchir des problèmes liés à la mesure du poids des patients de réanimation, il n'existe pas de « chiffre magique » du volume courant à régler et qu'il faut plutôt s'orienter vers « une titration individuelle » du VT pour chaque patient en respectant certaines règles issues des études physiologiques animales et cliniques. En effet, comme le disent certains auteurs *«donner le même volume courant» à tous les patients c'est «comme si l'on donnait le même antibiotique » à tous les patients sans prendre en compte les caractéristiques du patient, du site suspect ou prouvé, des germes retrouvés et de l'écologie du service.*

En pratique, le consensus actuel se situe donc entre 6 et 8 ml/kg. Le volume pulmonaire étant indépendant de la masse grasse, le VT doit être réglé en fonction du poids idéal théorique et non du poids réel. Cette condition est d'autant plus importante que les patients sont en surpoids. La formule de calcul du poids idéal théorique (PIT) selon Lorentz est : pour les hommes : T-100-[(T-150)/4] et pour les femmes : T-100-[(T-150)/2.5]. Une approximation simple et dérivée de la formule précédente peut être proposée: pour les hommes : T-100 et pour les femmes : T-110 (la taille étant exprimée en cm).

La diminution de la compliance lors du SDRA entraîne une augmentation des pressions intrathoraciques visualisées par une augmentation de la pression de crête (Pmax) (figure 2). Cependant, la pression de crête reflète à la fois la pression alvéolaire (pulmonaire) mais aussi la pression à travers les circuits du ventilateur. C'est la pression de plateau obtenue en réalisant une pause en fin d'inspiration sur le ventilateur qui reflète les pressions alvéolaires. L'augmentation brutale de la Pmax peut ainsi refléter une obstruction des voies aériennes (bouchon muqueux, morsure de la sonde d'intubation par le patient) aussi bien qu'un problème pulmonaire (pneumothorax).

En se rappelant que c'est la pression de plateau qui reflète le mieux la pression alvéolaire, on comprend l'intérêt de sa surveillance pluriquotidienne. Pour diminuer le risque de lésions induites par la ventilation mécanique, elle doit être strictement inférieure à 30 cmH_2O [2].

Idéalement, une mesure continue de la pression œsophagienne reflet de la pression pleurale permettrait de calculer la pression transpulmonaire (pression des voies aériennes – pression œsophagienne) afin de mieux guider les valeurs de PEP à utiliser. En effet, régler la valeur de la PEP pour maintenir une pression transpulmonaire positive permettrait d'éviter le

collapsus alvéolaire téléexpiratoire (atélectasies) plus particulièrement chez les patients ayant une pression pleurale élevée (ex : patients obèses). A l'inverse, chez les patients ayant une pression pleurale basse, la réduction de la PEP tout en maintenant une pression transpulmonaire positive permettrait d'éviter et/ou de limiter le risque de surdistension et/ou de barotraumatisme [23, 24].

Quel niveau de PEP ?

Les débats sur le choix du « bon niveau de PEP » sont presque aussi anciens que le SDRA. En effet, si la nécessité d'une PEP s'est avérée très tôt comme indiscutable [25], les débats autour de la « Best » PEP (valeur de PEP permettant le meilleur compromis entre l'amélioration des échanges gazeux et de la mécanique ventilatoire sans effets délétères sur l'hémodynamique) courent toujours. Le but de la PEP est double, d'une part lutter contre la diminution de CRF constitutive du SDRA (aggravée par la réduction du VT) et permettre une limitation de l'hypoxie [2, 14]. D'autre part, la PEP permet de limiter les lésions « d'Ouverture-Fermeture » au niveau alvéolaire qui majorent le « biotrauma » [26]. La recherche du niveau de PEP optimal doit néanmoins tenir compte des « effets secondaires » d'une telle pression, à savoir les répercussions hémodynamiques sur le ventricule droit [27] et la surdistension des territoires initialement sains [28]. Idéalement, le réglage du niveau de PEP doit se faire en tenant compte des caractéristiques de chaque patient [2, 29]. L'analyse de la courbe pression-volume, réalisée en conditions statiques ou quasi-statiques, permet classiquement de mettre en évidence un point d'inflexion inférieur. Ce point correspond à la pression critique d'ouverture des alvéoles et de nombreux auteurs ont proposé de régler la PEP au-dessus de ce niveau de pression. Cette attitude, qui permettrait de se tenir en permanence au-dessus de la pression d'ouverture, a suscité des controverses. En effet, l'analyse de la boucle pression-volume comporte une phase inspiratoire et expiratoire marquée d'une hystérésis. Ainsi, il existe sur la branche expiratoire de la boucle un point d'inflexion qui correspond à la pression critique de fermeture. Celle-ci est classiquement inférieure à la pression d'ouverture et suffirait à maintenir le poumon «ouvert», à la condition d'avoir au préalable « ré-ouvert » les territoires collabés [30]. L'analyse scanographique des patients en SDRA a permis d'évaluer la distribution régionale de la PEP en fonction du degré d'aération (initiale) des différents territoires [28]. Dès lors, il est plus aisé de comprendre qu'en fonction du type d'atteinte pulmonaire, le niveau de PEP ad hoc n'est pas le même. Dans ce sens, il a été proposé d'utiliser des PEP élevées chez les patients présentant une atteinte pulmonaire diffuse, mais des niveaux plus faibles lorsque la perte d'aération est principalement localisée au niveau des zones postérieures et basales avec de larges plages de parenchyme pulmonaire sain par ailleurs [14, 29]. Cette stratégie permet, entre autres, de limiter au maximum la surdistension du parenchyme pulmonaire sain. Trois études randomisées et contrôlées utilisant un VT de 6 ml/kg de PIT comparant un haut vs un bas niveau de PEP ont été conduites dans les dernières années

L'étude Américaine ALVEOLI [31] de l'ARDSnetwork incluant 549 patients a comparé une stratégie de PEP « élevée » (13±3 cmH_2O) avec FiO_2 basse à une PEP «basse»

(8±3 cmH_2O) avec FiO_2 élevée ne retrouvait pas de différence significative pour la mortalité à l'hôpital entre les deux bras de l'étude (25 vs 27%). De même, dans l'étude Canadienne LOVS [32] qui a inclus près de 1000 patients et qui avait une méthodologie assez comparable, il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur la mortalité à j28 (28 vs 32%) ou hospitalière (36 vs 40%).

L'étude française ExPress [33], a comparé une stratégie de recrutement maximal à une stratégie de distension minimale basée sur la mécanique ventilatoire. Dans le bras interventionnel (recrutement « optimal »), la PEP était réglée de telle façon que la Pplat soit entre 28 et 30 cmH_2O avec un VT de 6 ml/kg alors que dans le bras « standard » la PEP était réglée entre 5 et 9 cmH_2O. Les résultats montraient une diminution significative en termes de durée de ventilation et de « jours vivants » sans défaillance d'organes encore plus marquée chez les patients les plus sévères, mais pas de diminution de la mortalité.

Une métaanalyse [34] compilant ces 3 études [31-33] incluant au total 2229 patients ne retrouvent d'amélioration en termes de mortalité en faveur d'une PEP élevée lorsque l'analyse inclus les patients tout-venant, mais suggère un bénéfice pour les patients les plus graves en terme d'hypoxémie et en termes de recours à une thérapeutique de sauvetage (décubitus ventral, NO…). Une autre métaanalyse [35] plus récente utilisant une analyse « individuelle » en compilant l'ensemble des données individuelles des 2229 patients des 3 études, suggère également un bénéfice chez les patients les plus hypoxémiques ayant les critères de SDRA (PaO_2/FiO_2 < 200 mmHg). En effet, la mortalité hospitalière des 1892 patients ayant un SDRA était de 34,1 % pour les patients ayant reçu une PEP élevée alors qu'elle était de 39,1% chez les patients ayant reçu une PEP base (Risque Relatif ajusté, 0,90; 95% IC, 0,81-1,00; p = 0,049).

On peut reprocher à ces 3 études [31, 32, 33] comme à la plupart des études sur le SDRA, d'inclure les SDRA « tout-venant » sans tenir compte du type et de l'origine (pulmonaire vs extrapulmonaire) et de ne pas tenir compte du type d'atteinte des lésions pour chaque patient. En effet, certains patients avec une atteinte « lobaire » ont pu recevoir des niveaux de PEP élevés et inversement. En l'absence d'argument net sur la mortalité, on ne peut que recommander d'adapter le niveau de PEP au type d'atteinte pulmonaire avec un avantage très probable au niveau de PEP élevés dans la limite des phénomènes de surdistension et en tenant compte des contraintes sur le ventricule droit. S'appuyant sur des données récentes issus des études physiologiques et scannographiques [14, 29, 36, 37], plusieurs équipes commencent à recommander des niveaux de PEP plutôt élevés (12-20 cmH_2O) à la phase initiale des SDRA de type diffus ou mixtes (non-lobaires) et des niveaux plutôt bas pour les SDRA lobaires (<6-8 cmH_2O).

Idéalement, une mesure continue de la pression œsophagienne, reflet de la pression pleurale, permettrait de calculer la pression transpulmonaire (pression des voies aériennes – Pesophagienne) afin de mieux guider les valeurs de PEP à utiliser. En effet, régler la valeur de la PEP pour maintenir une pression transpulmonaire positive permettrait d'éviter le collapsus alvéolaire télé expiratoire (atélectasies) plus particulièrement chez les patients ayant une pression pleurale élevée (ex : patients obèses). A l'inverse chez les patients ayant une pression pleurale basse, la réduction de la PEP tout en maintenant une pression transpulmonaire positive permettrait d'éviter et/ou de limiter le risque de surdistension et/ou de barotraumatisme [23, 24].

Par ailleurs, l'augmentation de la fréquence respiratoire pour augmenter la ventilation minute et donc permettre une épuration du CO_2 sans augmenter le volume courant peut être à l'origine d'une PEP intrinsèque ou auto-PEP. En effet, l'augmentation de la fréquence va réduire le temps disponible au patient pour l'expiration. La vidange partielle des alvéoles va alors entraîner une séquestration de gaz qui produit une pression positive surajoutée à celle réglée par le médecin.

La mesure de la PEP totale, obtenue par une pause en fin d'expiration est la somme de la PEP externe (réglée) et de la PEP interne (liée au patient). C'est la PEP totale et non la PEP externe qui est la PEP réellement appliquée au poumon.

Manœuvre de recrutement (soupir)

Pourquoi réaliser des manœuvres de recrutement alvéolaire ?

Le rôle de la PEP n'est pas de recruter le parenchyme pulmonaire collabé, mais d'éviter l'extension du collapsus. En effet, la PEP agit essentiellement en s'opposant aux forces de compression extrinsèque qui s'exercent sur les bronchioles [36, 38]. L'atteinte pulmonaire au cours du SDRA est mixte. Elle est faite d'une perte d'aération et d'un excès de tissu. La perte d'aération correspond en partie à des « atélectasies » de dénitrogénation, de compression ainsi qu'à une diminution de la pression de « fermeture » (altération du surfactant, œdème interstitiel, augmentation du poids du cœur…). L'excès de tissue est lui dû à un œdème alvéolaire, inflammatoire et riche en protéines. Contrairement à l'œdème pulmonaire cardiogénique, celui-ci n'est pas dû qu'à une augmentation de la pression hydrostatique mais essentiellement à une atteinte de la barrière alvéolocapillaire. Le mécanisme est donc mixte, associant une production de molécules pro-inflammatoires et une réduction de la clairance de cet œdème. L'utilisation de manœuvres de recrutement alvéolaire (MRA) a été proposée depuis longtemps pour luter contre les atélectasies induites par l'anesthésie générale et la mise sous ventilation mécanique. Il s'agit là d'un modèle de perte d'aération exclusive, mais qui représente une part de l'atteinte pulmonaire du SDRA.
La diminution de la clairance alvéolaire a longtemps été considérée comme indépendante de la ventilation.

Comment réaliser des manœuvres de recrutement ?

La réalisation d'une MRA correspond à une augmentation importante des pressions intrathoraciques pendant un laps de temps modéré. Dans la littérature on retrouve deux grands principes qui sont soit une CPAP soit un « soupir étendu ». La CPAP est le moyen le plus ancien pour réaliser une MRA. Les différentes CPAP décrites correspondent à des pressions de 30 à 60 cmH_2O pendant 30 à 60 secondes. Les soupirs étendus sont réalisés en pression contrôlée ou en volume contrôlé. Ils ont une durée allant de 3 à 15 minutes. La différence fondamentale résidant dans le maintien d'un volume courant (éventuellement diminuée) durant la MRA. Dans une étude récente [38], menée en cross-over, nous avions comparé une CPAP à un soupir étendu chez des patients en SDRA. Le soupir étendu apparaissait supérieur à la CPAP en terme d'amélioration de l'oxygénation, le volume recruté et de tolérance

hémodynamique. Trois éléments peuvent expliquer ces constatations. Le maintien d'un VT durant la MRA permet de générer une pression de fin d'inspiration responsable d'un recrutement alvéolaire. La durée de la MRA joue possiblement un rôle. On sait en effet que le recrutement alvéolaire est un phénomène « temps-dépendant ». Enfin, la réalisation d'une MRA, fondée sur la mécanique ventilatoire individuelle de chaque patient, permet probablement d'apporter le niveau de pression nécessaire, mais aussi suffisant, pour le recrutement. Par exemple, il est possible que 40 cmH_2O soit trop élevé pour certains et clairement insuffisant pour d'autres. Des outils simples sont en cours de validation pour aider les cliniciens. La mesure de la pression transpulmonaire au lit du patient, par exemple, pourrait permettre de choisir le niveau de pression ad' hoc pour la MRA.

Les patients répondeurs aux RMA sont ceux qui présentent une atteinte pulmonaire précoce. Le type de SDRA pulmonaire ou extrapulmonaire n'a été retrouvé que par une seule équipe [39]. La morphologie pulmonaire pourrait être un critère prédictif de réponse aux MRA. Nous avons évalué au scanner la réponse de 19 patients présentant un SDRA précoce à une manœuvre de recrutement alvéolaire [36]. Lorsque l'atteinte pulmonaire est de type diffus, la réalisation d'une MRA entraine une aération du parenchyme pulmonaire et une amélioration des échanges gazeux, sans surdistension. Lorsque le SDRA est de type focal, la réalisation d'une MRA n'a que peu d'effet sur la PaO_2 et sur le volume pulmonaire recruté, mais génère une surdistension importante qui persiste cinq minutes après la MRA. La morphologie pulmonaire évaluée au scanner ou à l'échographie, semble être le meilleur facteur prédictif de la réponse aux MRA.

5. TRAITEMENTS NON-VENTILATOIRES (ADJUVENT)

Décubitus ventral

Le décubitus ventral (DV) est utilisé depuis de nombreuses années dans le SDRA. De nombreuses preuves ont été apportées quant à la capacité que le décubitus ventral a d'améliorer l'oxygénation des patients. De nombreuses études randomisées et contrôlées ont évalué l'influence du DV sur la survie des patients [40, 41, 42, 43]. À ce jour, aucune étude n'a permis de montrer une diminution de la mortalité du DV en l'absence de patients sélectionnés. Au mieux, une tendance a l'amélioration de la survie été montrée. Comme pour les manœuvres de recrutement, des questions d'ordre « pratique » persistent.

Quelle doit être la durée des séances ?

Dans l'étude de Mancebo et al.[42], qui a obtenu les meilleurs résultats, les séances étaient proches de 20 heures quand d'autres auteurs préconisent de ne pas dépasser 8 heures. Quels patients doivent bénéficier du DV ? A l'opposé des MRA, il semblerait logique de préconiser la ventilation posturale lors d'atteintes pulmonaires focales.

Comment doivent être adaptés les paramètres ventilatoires lors du changement de position? En effet, les modifications de compliance thoracopulmonaire induites par le changement de position devraient probablement requérir une adaptation des paramètres du

ventilateur. S'il est clairement établi qu'à l'heure actuelle les patients atteints de SDRA décèdent plus de défaillance multiviscérale que d'hypoxémie réfractaire, le recours au DV améliore l'hématose de certains patients, permettant ainsi de « passer un cap aigu ». Les dernières publications suggèrent que le DV peut bénéficier aux patients les plus graves définit par une hypoxémie sévère ($PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg)[44].

Traitements médicamenteux

Corticothérapie

Trois phénomènes biologiques « inadaptés » pourraient ainsi constituer des cibles thérapeutiques éventuelles à la corticothérapie :

- la perte de compartimentalisation de la réponse inflammatoire avec atteinte diffuse lésionnelle du poumon et diffusion systémique,
- la survenue de ce syndrome en absence de nécessité physiopathologique d'inflammation alvéolaire (SDRA secondaire par exemple), et enfin
- la pérennisation, la répétition de l'agression dans des circonstances où le phénomène initial semble contrôlé, comme si la réponse biologique caractérisant la résolution ne pouvait survenir.

Au cours du SDRA, la phase fibroproliférative (phase 2) qui succède à la phase exsudative (phase 1) est un processus de réparation physiologique aboutissant habituellement à la restauration d'une architecture pulmonaire normale. Dans certains cas, indépendamment du processus causal, on assiste à l'installation d'une fibrose évoluée endoalvéolaire et interstitielle (phase 3). La phase aiguë exsudative prédomine dans la première semaine du SDRA. La phase fibroproliférative débute vers le septième jour et peut durer plusieurs semaines. Sur le plan systémique, on observe à la fois des taux élevés de médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. Les cibles théoriques de la corticothérapie sont à la fois systémiques et pulmonaires.

Corticothérapie à la phase précoce (aiguë)

À la phase précoce et/ou tardive, la corticothérapie doit être envisagée chez les patients présentant un choc septique de gravité particulière, car nécessitant des doses élevées et/ou croissantes d'agents vasoactifs du fait de la persistance d'une hypotension malgré un remplissage vasculaire jugé satisfaisant. Avant la corticothérapie, il faut s'assurer du caractère approprié de l'antibiothérapie et de l'absence d'indication chirurgicale visant à éradiquer un foyer infectieux. Le traitement peut être alors instauré. Il peut l'être aussi plusieurs jours après l'installation du choc. L'hémisuccinate d'hydrocortisone à la posologie de 200 à 300 mg/j, en perfusion continue ou répartie en 3 ou 4 injections intraveineuses, est administré après avoir effectué un prélèvement pour un dosage de cortisol.

Meduri et al. [45] ont rapporté l'intérêt d'une corticothérapie à la phase précoce du SDRA (25% avec une insuffisance surrénale). Les auteurs ont obtenu une diminution significative de la durée de ventilation et de la mortalité (21 vs 43%, p=0,03) dans le groupe traité par corticoïdes (n= 63) comparé au groupe placebo (n= 28). En dépit de cette

publication critiquée par certains auteurs, la place de la corticothérapie à la phase aiguë du SDRA sans choc reste à mieux évaluer.

Corticothérapie à la phase tardive

A la phase tardive du SDRA (phase fibro-proliférative) survenant classiquement après sept jours d'évolution, sur le plan physiopathologique, il existe certains arguments, pour justifier une corticothérapie. Deux études de l'équipe de Meduri [46, 47] suggéraient que la corticothérapie (2 mg/kg/j de prednisone) pouvait améliorer la survie des patients ayant un SDRA persistant. Une étude récente multicentrique, randomisée et contrôlée [48] incluant 180 patients avec un SDRA persistant depuis au moins 7 jours a comparé l'effet d'une corticothérapie par rapport à un placebo en double aveugle. Il n'y avait pas de différence significative sur la mortalité entre les deux groupes (28,6 vs 29,2%, p=1,0) à 180 jours. Bien que la corticothérapie permettait pendant les 28 premiers jours, une diminution de la durée de ventilation, de jours sans état de choc, une amélioration de l'oxygénation et de la compliance du système respiratoire, la mortalité était significativement plus élevée dans le groupe corticoïdes à 60 et 180 jours chez les patients inclus après 14 jours d'évolution du SDRA. Par ailleurs, comparée au groupe placebo, la corticothérapie n'a pas augmenté le taux de complications infectieuses, mais a été associée à un taux plus élevé de neuromyopathie de réanimation (0/91 vs 9/89, p= 0,001).

Curares

L'utilisation des curares chez les patients mécaniquement ventilés et présentant un SDRA est controversée et largement empirique. Une étude randomisée contrôlée [49] a comparé les effets d'une curarisation précoce des patients en SDRA sur les échanges gazeux. Dans cet essai, une curarisation précoce de 48 heures lors du SDRA a été associée à une amélioration persistante de l'oxygénation comparée à un groupe recevant un placebo. Ce résultat pourrait être en relation avec la paralysie musculaire induite par les curares, qui peut diminuer la consommation d'oxygène liée au travail des muscles respiratoires. La paralysie musculaire peut également faciliter l'adaptation à la ventilation mécanique en empêchant les phénomènes d'asynchronisme ventilatoire et leurs conséquences délétères sur l'hématose. Par ailleurs, les modifications de compliance de la paroi thoracique induite par la paralysie musculaire peuvent améliorer la ventilation mécanique lors du SDRA. Cependant, ces hypothèses restent controversées. Des données préliminaires récentes suggèrent que la curarisation précoce lors du SDRA peut diminuer les concentrations des marqueurs de l'inflammation pulmonaire et systémique associés au SDRA et à la ventilation mécanique. L'étude française randomisée contrôlée en double aveugle ACURARYS qui a comparé l'effet sur la mortalité d'une curarisation de 48h à la phase initiale du SDRA rapporte une baisse de la mortalité [50].

Mesures « annexes »

Le SDRA est une maladie systémique dont l'expression principale est pulmonaire. De ce fait, une prise en charge globale de ces patients est nécessaire. En dehors des mesures élémentaires comme l'antibiothérapie d'un sepsis associé, la limitation des pneumopathies acquises sous ventilateur… d'autres points précis sont débattus. Ainsi, la question du niveau de remplissage vasculaire chez ces patients a été longtemps débattue. En effet, lors d'une atteinte de la barrière alvéolocapillaire, comme dans le SDRA, une balance hydrique plutôt négative pourrait limiter la formation de l'œdème lésionnel. Dans une étude portant sur 1 000 patients ALI/SDRA, l'ARDSnetwork a comparé une stratégie de remplissage limité a une stratégie plus « libérale » [51]. Les auteurs n'ont montré aucune différence significative sur la mortalité à 60 jours, mais une diminution de la durée de ventilation leur permettant de recommander cette stratégie. L'étude a cependant quelques limites. La première réside sur la différence de volume administré entre les deux stratégies, puisque la balance hydrique à une semaine était de +7 L dans le groupe libéral, sans différence sur les premières heures. La seconde est que seul 1 patient sur 3 était choqué dans le sous-groupe de ces patients choqués, les résultats n'étaient pas statistiquement différents, mais avec une tendance inversée apparaissait. Il est donc probable qu'un remplissage vasculaire abusif aggrave l'œdème pulmonaire chez les patients sans état de choc. Il est beaucoup plus difficile de conclure sur le niveau de remplissage nécessaire lorsque le SDRA s'accompagne d'une défaillance circulatoire.
Une des raisons permettant d'expliquer ces échecs est l'objectif principal des études. Est-ce raisonnable de ne se fier qu'à une diminution de la mortalité ? Ne serait-il pas plus pertinent de choisir un objectif adapté ? A ce jour, plusieurs essais thérapeutiques « médicamenteux » sont en cours, accessibles sur le site *www.clinicaltrials.gov*, La particularité intéressante de ces essais réside dans le critère principal choisi qui est soit un marqueur biologique, une amélioration de la mécanique ventilatoire, soit une diminution de la durée de ventilation …

CONCLUSION

Le SDRA est une maladie grave qui est à l'origine de 30 à 60% de mortalité en fonction des études. Les survivants ont le plus souvent une récupération partielle de la fonction respiratoire, mais conservent un handicap fonctionnel réel et comparable aux patients les plus graves ayant séjourné en réanimation.

L'évolution de la prise en charge réanimatoire de ces patients et en particulier la limitation des volumes insufflés (6 < VT < 8 ml/Kg PIT) a permis une amélioration du pronostic. La surveillance rigoureuse de paramètres simples (volume courant, pression de plateau, PEP totale), la prévention du dérecrutement lors des aspirations trachéales contribuent à une meilleure prise en charge de ces patients. L'administration précoce de curare pour une durée de 24 à 48 h a permis de monter son efficacité en diminuant la mortalité du SDRA.

La prise en charge du SDRA doit vraisemblablement associer plusieurs thérapeutiques ayant montré leur bénéfice physiologique: réduction du volume et de la pression, fréquence respiratoire et PEP optimales, manœuvres de recrutement alvéolaire, séquences de décubitus ventral, surcharge hydrique à éviter…

Une prise en charge « globale » et une « titration » individuelle des réglages du ventilateur au début du SDRA et répétée dans le temps en fonction de son évolution, de

l'hémodynamique, des lésions scanographiques et de la mécanique ventilatoire semblent être l'avenir du traitement du SDRA.

REFERENCES

1. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Resp Crit Care Med 1994;149: 818-24
2. Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. Lancet 2007;369: 1553-64
3. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. Intensive Care Med 2004; 30: 51-61
4. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart T, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. JAMA 2002;287: 345-55
5. Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Esteban A. Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Semin Respir Crit Care Med 2006;27: 327-36
6. Agarwal R, Srinivas R, Nath A, Jindal SK. Is the mortality higher in the pulmonary vs the extrapulmonary ARDS? A meta analysis. Chest 2008;133: 1463-73
7. Roupie E, Lepage E, Wysocki M, Fagon JY, Chastre J, Dreyfuss D, et al. Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation. Société de Réanimation de Langue Française. Intensive Care Med 1999;25: 920-29
8. Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, Daniel BM, Pittet JF, Eisner MD, et al. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2002;346: 1281-6
9. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2003;348: 683-93
10. Orme J, Jr., Romney JS, Hopkins RO, Pope D, Chan KJ, Thomsen G, et al. Pulmonary function and health-related quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2003;167: 690-4
11. Heyland DK, Groll D, Caeser M. Survivors of acute respiratory distress syndrome: relationship between pulmonary dysfunction and long-term health-related quality of life. Crit Care Med 2005;33: 1549-56
12. Ware LB, Matthay MA. Clinical practice. Acute pulmonary edema. N Engl J Med 353: 2788-96
13. Young M, Manning H, Wilson D, Mette S, Riker R, Leiter J, et al. Ventilation of patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: Has new evidence changed clinical practice? Crit Care Med 2004;32: 1260-65

14. Rouby JJ, Constantin JM, Roberto De AGC, Zhang M, Lu Q. Mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. Anesthesiology 2004;101: 228-34
15. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? Am J Respir Crit Care Med 2001;164: 1701-11
16. Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. Eur Respir J Suppl 42: 2s-9s
17. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilation-induced injury. In : Tobin MJ, editor. Principles and practice of mechanical ventilation. New York: Mac Graw Hill Publisher;1994.p 793-811
18. Dreyfuss D, Soler P, Saumon G. Mechanical ventilation-induced pulmonary edema. Interaction with previous lung alterations. Am J Respir Crit Care Med 151: 1568-75
19. Corbridge TC, Wood LDH, Crawford GP, Chudoba MJ, Yanos J, Sznajder JI. Adverse effects of large tidal volume and low PEEP in canine acid aspiration. Am Rev Respir Dis 1990;142: 311-5
20. Ranieri V, Suter P, Tortorella C, De Tullio R, Dayer J, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA 1999; 7: 54-61
21. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network.Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000; 342: 1301-8
22. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GdPP, 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: 347-54
23. Jia X, Malhotra A, Saeed M, Mark RG, Talmor D. Risk factors for ARDS in patients receiving mechanical ventilation for > 48 h. Chest 2008: 133: 853-61
24. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, et al. Mechanical ventilation guided by oesophageal pressure in acute lung injury. N Engl J Med 2008;359: 2095-104
25. Kumar MB, Falke KJ, Geffin B, Aldredge CF, Laver MB, Lowenstein E. Continuous positive-pressure ventilation in acute respiratory failure. N Engl J Med 1970; 238: 1430-6
26. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? Am J Respir Crit Care Med 1998;157: 1721-5
27. 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 20001;29: 1154-8
28. Puybasset L, Cluzel P, Gusman P, Grenier P, Preteux F, Rouby JJ. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. I. Consequences for lung morphology. CT Scan ARDS Study Group. Intensive Care Med 2000;26: 857-69
29. Rouby JJ, Puybasset L, Cluzel P, Richecoeur J, Lu Q, Grenier P. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. II. Physiological correlations

and definition of an ARDS Severity Score. CT Scan ARDS Study Group. Intensive Care Med 2000; 26: 1046-56
30. Crotti S, Mascheroni D, Caironi P, Pelosi P, Ronzoni G, Mondino M, et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 131-140
31. 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 2008; 351: 327-36
32. 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: 637-45
33. 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: 646-55
34. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, Wrigge H, Pelosi P. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. Ann Intern Med 2009,151: 566-76
35. 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: 865-873
36. Constantin JM, Grasso S, Chanques G, Aufort S, Futier E, Sebbane M, et al. Lung morphology predicts response to recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 2010;38: 1108-17
37. 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
38. Constantin JM, Jaber S, Futier E, Cayot-Constantin S, Verny-Pic M, Jung B, et al. Respiratory effects of different recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome. Crit Care 2008; 12: R50
39. Pelosi P, Cadringher P, Bottino N, Panigada M, Carrieri F, Riva E, et al. Sigh in acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1999;159: 872-80
40. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. N Engl J Med 2004;345: 568-73
41. 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: 2379-87
42. 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: 1233-9

43. 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: 1977-84
44. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, Polli F, Adhikari NK, Latini R, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med 2010; 36: 585-99
45. Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. Chest 2007; 131: 954-63
46. Meduri GU, Carratu P, Freire AX. Evidence of biological efficacy for prolonged glucocorticoid treatment in patients with unresolving ARDS. Eur Respir J Suppl 2003; 42: 57s-64s
47. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. Jama 1998; 280: 159-65
48. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2006; 354: 1671-84
49. Gainnier M, Roch A, Forel J, Thirion X, Arnal J, 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: 113-9
50. Papazian L, Forel J, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Lound A, et al., for the ACURASYS study. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2010;
51. Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Schoenfeld D, Wiedemann HP, deBoisblanc B, et al. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. N Engl J Med 2006; 354: 2213-24