

Champ 2

Objectifs de la ventilation mécanique au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë : bases physiopathologiques

Objectives of mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome patients: physiological background

J.D. Ricard ^{a,*}, C. Delclaux ^b

^a *Réanimation médicale, hôpital Louis-Mourier, 92700 Colombes, France*

^b *Service de physiologie, hôpital Européen-Georges-Pompidou, 75908 Paris, France*

Mots clés : Syndrome de détresse respiratoire aiguë ; Ventilation mécanique ; Lésions induites par la ventilation ; Toxicité de l'oxygène

Keywords : Acute respiratory distress syndrome; Mechanical ventilation; Ventilator induced lung injury; Oxygen toxicity

1. Rappels physiopathologies

1.1. Données histologiques [1–3]

Au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), l'atteinte alvéolaire diffuse responsable d'une altération majeure de la perméabilité conduit à la constitution : d'un œdème interstitiel et alvéolaire, de lésions endothéliales et épithéliales avec dénudation des membranes basales, et d'une organisation de l'exsudat par des fibroblastes qui prolifèrent et sécrètent du collagène. En dépit de ces phénomènes inflammatoires intenses qui s'accompagnent d'une réaction fibrosante précoce, ces lésions vont habituellement régresser totalement lors de la guérison du patient.

Trois phases principales doivent être distinguées sur le plan physiopathologique. Ces phases peuvent s'associer chez un même patient au cours de l'évolution du SDRA. Elles sont les suivantes :

- la phase exsudative qui est caractérisée par un afflux alvéolaire de polynucléaires neutrophiles et une lésion diffuse de la barrière alvéolocapillaire ;
- la phase de fibrose qui est caractérisée par une prolifération fibroblastique avec pour conséquence une fibrose focale ;
- la phase de résolution des phénomènes inflammatoires et du processus fibrotique.

Les deux dernières phases ne surviennent probablement pas chez tous les patients. En effet, certains patients vont guérir très rapidement (quelques heures à quelques jours). Il est probable que le phénomène « lésionnel » initial est alors limité à une simple augmentation de perméabilité sans véritable lésion morphologique de la barrière échappant ainsi au processus « prolifération/réparation ». Cette distinction entre phénomène œdémateux et phénomène lésionnel est fondamentale. En effet, la plupart des modèles animaux étudient uniquement le phénomène œdémateux alors que la gravité même du SDRA est probablement due au phénomène lésionnel.

2.2. Phase exsudative : œdème pulmonaire lésionnel

Elle survient après une agression d'origine épithéliale (SDRA primaire, direct) ou endothéliale (SDRA secondaire, indirect). Concernant les SDRA primaires, l'intensité de l'agression épithéliale et l'aptitude de l'organisme à limiter cette agression va sans doute conditionner le degré d'intensité du processus inflammatoire et son éventuelle extension systémique. Lors des SDRA secondaires, la médiation du processus inflammatoire s'opère par voie sérique. Ce processus semble faire intervenir des hormones adrénérgiques, cytokines pro-inflammatoires, protéases, oxydants, prostanoïdes et/ou produits bactériens (endotoxine). Ces médiateurs vont activer le macrophage alvéolaire qui va alors pouvoir initier la réponse inflammatoire pulmonaire.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean-damien.ricard@lmr.ap-hop-paris.fr (J.D. Ricard).

Cette phase est caractérisée par un afflux alvéolaire de neutrophiles, un œdème pulmonaire associé à des lésions morphologiques de la barrière alvéolocapillaire. L'ensemble de ces phénomènes est initié par le macrophage alvéolaire. Les cytokines sécrétées par cette cellule sont responsables à la fois de l'augmentation de perméabilité (TNF- α , IL-1 β) et du recrutement en neutrophiles (IL-8), sans lien de causalité absolue entre ces deux types d'évènements.

Les mécanismes lésionnels sont moins bien démembrés. Les agents capables de léser l'interface alvéolocapillaire sont théoriquement les protéases, les oxydants et les médiateurs proapoptotiques, responsable d'une mort cellulaire programmée. Il existe peu d'arguments permettant d'impliquer les protéases (du fait d'un excès d'antiprotéases alvéolaires et interstitiels). L'implication du « stress oxydant » est plus probable puisque l'on trouve des oxydants dans l'air expiré de ces patients témoignant de leur excès par rapport aux antioxydants. La signalisation proapoptotique est probablement très impliquée (présence alvéolaire de facteurs apoptotiques et activité proapoptotique des liquides de lavage bronchoalvéolaires).

Les conséquences potentielles pour la ventilation mécanique sont liées à la présence d'un œdème bronchique et alvéolaire qui est responsable d'un shunt (territoires perfusés non ventilés) important. Ces territoires sont en partie recrutables, c'est-à-dire réouvrables lors d'une manœuvre de recrutement alvéolaire ou lors de l'application d'une pression expiratoire positive (PEP). La compliance linéaire est donc logiquement normale ou peu altérée. L'inhomogénéité des territoires alvéolaires conduit à une distribution de la ventilation vers les territoires sains ou les moins atteints. Il faudra donc être attentif dès le début du syndrome au risque potentiel de surdistension alvéolaire.

2.3. Phase de fibrose

Les facteurs impliqués dans la prolifération fibroblastique et l'accumulation de collagène au cours de cette phase de réparation du SDRA sont multiples. Leur identification provient de données expérimentales acquises dans l'étude des fibroses idiopathiques humaines et de modèles expérimentaux de fibrose pulmonaire. Peu de données ont été acquises dans le cadre du SDRA. Parallèlement à l'évolution des phénomènes lésionnels, se développent les processus de réparation tissulaire. Une étape transitoire de « consolidation-cicatrisation » du territoire lésé (colonisation alvéolaire par des myofibroblastes déposant une matrice extracellulaire provisoire) survient ensuite. Enfin, une prolifération et une migration de cellules épithéliales (pneumocytes de type II) et de cellules endothéliales vont permettre de reconstituer la barrière normale. La matrice extracellulaire provisoire (collagène de type I et III) est alors dégradée et remplacée par une matrice normale (membrane basale contenant notamment du collagène de type IV). Les pneumocytes de type II se différenciant en pneumocytes de type I (cellule très allongée permettant les échanges gazeux) pour reconstituer l'interface

alvéolocapillaire normale. Il apparaît donc que cette phase fibroproliférative est une étape normale du processus de cicatrisation pulmonaire. La particularité du SDRA, par rapport aux pathologies fibrosantes chroniques, est la capacité habituelle du poumon à récupérer une architecture normale. En effet, les études fonctionnelles respiratoires pratiquées à distance chez des patients survivant d'un SDRA montrent généralement peu d'anomalies (discrète diminution isolée de la diffusion du monoxyde de carbone).

Les conséquences potentielles pour la ventilation mécanique sont liées au fait que les territoires où siège un phénomène fibroprolifératif (cicatrisation) endoalvéolaire sont « perdus » pour la ventilation. Toute tentative de recrutement distendra inévitablement les territoires voisins œdémateux (territoires dont la compliance est moins altérée). Le poumon est le siège de remaniements de son architecture avec dépôts d'une matrice collagénique peu ou pas distensible. La compliance linéaire est abaissée à la fois du fait de la perte d'espaces aériens (baby-lung) mais aussi du fait d'une compliance spécifique diminuée. Ce dernier élément est sujet de controverses, toutefois il est bien démontré dans les modèles expérimentaux.

2.4. Phase de résolution

Elle aboutit le plus souvent à la restitution ad integrum des fonctions pulmonaires. Cette phase conduit donc à la résolution des phénomènes inflammatoires, c'est-à-dire régression de la polynucléose neutrophile alvéolaire. Le nombre de macrophages augmente à la phase de résolution du SDRA et semble synthétiser alors des cytokines anti-inflammatoires et des protéases de la matrice extracellulaire. Le macrophage alvéolaire est aussi responsable de l'élimination des polynucléaires neutrophiles entrés en phase d'apoptose. Une régression de la prolifération fibroblastique avec disparition de la fibrose est observée. Cette régression de la fibrose pulmonaire suppose l'action de médiateurs au pouvoir mitogène négatif sur les fibroblastes et suppose l'existence d'activités protéasiques permettant la disparition de l'excès de matrice extracellulaire.

Le but de la ventilation mécanique est donc de limiter l'agression pulmonaire afin de permettre cette évolution. La survenue de pneumopathies nosocomiales (fréquentes au cours du SDRA) ou l'absence de contrôle de l'agression initiale pourrait pérenniser les phénomènes inflammatoires et ainsi empêcher la phase de résolution du SDRA.

3. Conséquences fonctionnelles du syndrome lésionnel

3.1. Œdème interstitiel et alvéolaire [1,3]

Durant la phase initiale du SDRA, l'hypoxémie observée est principalement la conséquence des inégalités ventilation-perfusion avec un shunt droit-gauche, du fait de l'exclusion de la ventilation d'un certain nombre de territoires remplis

d'œdème alvéolaire ou collabés du fait de l'œdème interstitiel adjacent. À ce stade, il ne semble pas y avoir de diminution significative de la diffusion de l'oxygène.

3.2. Lésions vasculaires pulmonaires [1,4]

La présence de lésions vasculaires pulmonaires a été décrite dès les premières études histologiques du syndrome. L'augmentation de perméabilité endothéliale initiale est liée à de multiples facteurs : rôle direct de cytokines pro-inflammatoires, séquestration vasculaire pulmonaire de polynucléaires neutrophiles activés et sécrétion de facteurs proapoptotiques. Les lésions morphologiques endothéliales sont mises en évidence à la phase fibroproliférative du syndrome aboutissant à une raréfaction vasculaire pulmonaire. Elles pourraient aussi témoigner d'une réaction physiologique permettant l'amputation vasculaire de territoires non ventilés (amélioration des rapports ventilation/perfusion, notamment du fait de la diminution de facteurs de survie de l'endothélium, type *Vascular Endothelial Growth Factor*).

La conséquence de ces lésions vasculaires est la genèse d'un espace mort alvéolaire (territoires ventilés non perfusés) dont le rôle pronostique délétère est maintenant bien établi.

Les conséquences potentielles pour la ventilation mécanique sont liées au fait qu'il va falloir gérer un compromis entre l'hypoventilation alvéolaire générée par la réduction de volume courant (pour éviter le volo-biotrauma) et une hyperventilation alvéolaire liée à des volumes courants trop élevés contribuant à une sur-distension alvéolaire et une compression vasculaire pulmonaire.

3.3. Modifications de la compliance du parenchyme et diminution du volume accessible : volotraumatisme [5,6]

À la phase initiale du SDRA, la principale anomalie des propriétés mécaniques pulmonaires est une diminution très importante de la capacité résiduelle fonctionnelle. On peut également observer une réduction importante de compliance pulmonaire liée d'une part à l'œdème interstitiel et d'autre part à une augmentation de la tension de surface des alvéoles remplis d'œdème riche en fibrine et éléments figurés du sang, qui inactivent le surfactant. Il est important de noter que la compliance pulmonaire des territoires sains est normale. En fonction de l'étiologie du SDRA, on peut également observer une diminution de la compliance pariétale (chirurgie abdominale par exemple). Les nombreuses études scanographiques ont permis de montrer la grande hétérogénéité des lésions pulmonaires au cours du SDRA et surtout de mettre en évidence la diminution importante du volume pulmonaire aéré ou accessible à la ventilation mécanique. Ces études ont également permis de montrer qu'au cours de la ventilation mécanique du SDRA, un certain nombre de territoires sains pouvaient être surdistendus du fait d'une compliance pulmonaire normale.

De nombreuses données expérimentales (en accord avec les données scanographiques précitées) ont démontré l'existence de lésions induites par la ventilation mécanique utilisant un volume télé-inspiratoire trop grand. Ces mêmes études ont progressivement amené les cliniciens à réduire le volume courant et la PEP utilisés chez les patients.

4. Objectifs de la ventilation mécanique

4.1. Hématose [7]

L'objectif théorique de la ventilation artificielle est une suppléance parfaite de la ventilation alvéolaire normale c'est-à-dire le maintien d'une hématose normale. Du fait des altérations de la mécanique respiratoire, ce but de ventilation normale ne peut être maintenu sans risque d'aggravation des lésions pulmonaires. Un compromis est donc nécessaire. Le but essentiel est avant tout de permettre un transport en oxygène suffisant pour les organes périphériques afin de ne pas en compromettre le fonctionnement, sans doute au prix d'une élimination partielle de la charge en CO₂ (notion d'hypercapnie permissive).

Le transport en oxygène est le produit du contenu artériel en oxygène et du débit cardiaque. Il est maintenant démontré que l'obtention d'un transport supranormal est inutile chez les malades septiques. La concentration artérielle en oxygène résulte de l'oxygène transporté en faible quantité sous forme dissoute [$\text{PaO}_2 \text{ mm Hg} \times 0,003$, (0,003 est le coefficient de solubilité de l'oxygène dans le plasma)] et principalement de l'oxygène transporté par l'hémoglobine [$\text{SO}_2 \% \times 1,34 \times \text{Hb (g/100 ml)}$; 1,34 est le coefficient d'affinité de l'Hb pour l'oxygène]. Le transport en oxygène conditionne également l'hématose obtenue au niveau alvéolaire. En effet, une basse pression veineuse en oxygène (après extraction de l'oxygène par les tissus) sera source d'hypoxémie dans un poumon hétérogène présentant un shunt important. Ainsi, la tolérance habituelle d'une anémie assez importante en réanimation devra être discutée chez ces patients.

L'objectif logique de l'hématose est donc de maintenir une saturation artérielle (et non une pression partielle en oxygène artérielle) satisfaisante, c'est-à-dire située sur la portion horizontale de la courbe de dissociation de l'hémoglobine afin de mettre le patient à l'abri de variations brutales de transport en oxygène. D'un point de vue pratique, la surveillance continue de ces patients est fondée sur l'oxymétrie pulsée. Les oxymètres de pouls donnent une saturation avec une fiabilité de $\pm 2\%$ (voire $\pm 4\%$). Dans cette mesure un objectif de saturation transcutanée de 92 % (90 % pour une saturation artérielle calculée) semble une attitude raisonnable, sans qu'il y ait de donnée précise dans la littérature sur cet objectif.

L'objectif en terme d'acidose respiratoire (pH, PaCO₂) est quant à lui sujet de controverses [7]. En effet, des données récentes pourraient permettre de penser que l'acidose respiratoire pourrait être bénéfique. Ce bénéfice serait lié à un effet anti-inflammatoire de l'acidose (plus que de l'hypercapnie).

Toutefois, à l'heure actuelle aucune démonstration formelle de cet intérêt n'a été réalisée. En revanche, l'administration de tampons correcteurs de l'acidose semble délétère. Il est aussi utile de rappeler que l'acidose et l'hypercapnie ont pour effet de déplacer la courbe de dissociation de l'hémoglobine vers la droite et favorisent ainsi la délivrance d'oxygène aux tissus.

Enfin, l'acidose respiratoire chronique semble peu délétère sur le plan hémodynamique pour des pH jusqu'à 7,15 (faible augmentation du débit cardiaque et de la pression artérielle). La seule contre-indication restant probablement à cette acidose respiratoire est celle chez les traumatisés du crâne (risque d'œdème cérébral). A contrario, il est primordial de ne pas induire une acidose respiratoire aiguë par réduction trop brutale de la ventilation alvéolaire. Les effets de l'acidose respiratoire aiguë (obtenue sur 2 heures) ont été décrits : augmentation du débit cardiaque, diminution des résistances vasculaires et de la pression artérielle systémiques, dépression de la contractilité myocardique avec hypertension artérielle pulmonaire.

Un objectif raisonnable en terme d'acidose respiratoire chronique pourrait donc être le maintien d'un pH supérieur à 7,20. Cet objectif doit être obtenu de façon progressive, c'est-à-dire sur une durée de l'ordre de 24 heures.

5. Effets secondaires de la prise en charge ventilatoire

5.1. Volotraumatisme

Le concept expérimental de lésions induites par la ventilation mécanique est maintenant bien établi [8] et son existence chez l'homme a été récemment démontrée [9]. De très nombreuses études ont montré chez l'animal qu'une ventilation mécanique engendrant un volume télé-inspiratoire excessif entraînait des lésions pulmonaires à type d'œdème lésionnel avec troubles de perméabilité microvasculaire. Histologiquement, ces lésions réalisent un « diffuse alveolar damage » [8], en tout point comparable aux lésions observées chez l'homme. Il a été montré que les lésions sont le fait d'un volume télé-inspiratoire excessif plutôt que de pressions inspiratoires excessives [10], créant le terme de volotraumatisme. Le terme de barotraumatisme est plutôt réservé à la définition des complications « macroscopiques » à type d'air extra-alvéolaire. Ces études ont donc incriminé un volume courant excessif comme étant à l'origine de ces lésions. À côté des lésions pulmonaires survenant à haut volume du fait de la surdistension, quelques études expérimentales ont montré l'existence de lésions survenant à bas volume pulmonaire, probablement du fait de l'ouverture et de la fermeture répétées d'unités terminales [11–14]. L'effet bénéfique de la pression expiratoire positive (PEP) dans cette situation pour limiter ces lésions n'était pas constant. Il résulte qu'en fonction des modèles et des situations expérimentales, la PEP a, sur les lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique, soit un effet protecteur, soit un effet aggravant [8].

Les conséquences cliniques pratiques de ces données expérimentales concernent donc essentiellement les réglages du volume courant et de la PEP.

Cinq études multicentriques randomisées contrôlées [9,15–18] ont, à ce jour, comparé deux stratégies ventilatoires, l'une faisant appel à un petit volume courant, l'autre à un volume courant dit « traditionnel ». Trois études n'ont pas mis en évidence de différence entre les deux stratégies [15,17,18] alors que les deux autres ont montré un bénéfice en termes de survie avec la stratégie privilégiant une réduction de volume courant à 6 ml/kg par rapport à 12 ml/kg [9,16]. Il est important de noter qu'une de ces deux études comportait également une stratégie d'utilisation de la PEP fondée sur les données de la courbe pression-volume du système respiratoire [16]. Par ailleurs, il est maintenant admis pour cette même étude [16], que la différence de mortalité observée entre les deux groupes était principalement liée à une surmortalité dans le groupe où le volume courant était réglé autour de 12 ml/kg.

Au total, s'il n'y a actuellement aucun doute sur la nocivité d'une stratégie ventilatoire utilisant un volume courant de 12 ml/kg, le bénéfice d'un volume courant de 6 ml/kg par rapport à 8–9 ml/kg n'est pas démontré.

Une étude récente comparant de deux niveaux de PEP (8 et 13 cmH₂O) dans la prise en charge ventilatoire du SDRA n'a pas montré de bénéfice, en termes de survie, à l'utilisation de niveaux élevés de PEP [19].

5.2. Barotraumatisme

Le taux de complications barotraumatiques (présence d'air extra-alvéolaire) au cours de la ventilation mécanique du SDRA a considérablement diminué ces dernières années [20], vraisemblablement du fait de la réduction du volume courant et de la pression de plateau. Bien qu'il n'ait jamais été possible de démontrer formellement de relation de causalité entre « pressions ventilatoires » (PEP, pression de plateau, pression de crête) et survenue de pneumothorax, il a tout de même été montré à plusieurs reprises une association entre des niveaux élevés de ces pressions et la survenue de complications barotraumatiques [20]. Une étude récente reprenant les données de la littérature concernant l'incidence des complications barotraumatiques et les paramètres ventilatoires, a retrouvé un seuil de pression de plateau (35 cmH₂O) au-delà duquel une plus forte incidence de pneumothorax était observée [21]. Cela explique sans doute pourquoi, parmi les cinq études précédemment citées comparant deux volumes courants [9,15–18], il n'a pas été retrouvé de différence en terme d'incidence de barotraumatismes, sauf dans une étude [16]. En effet, dans quatre de ces études [9,15,17,18], les pressions de plateau des deux groupes étaient toutes du même côté du seuil de 35 cmH₂O, ce qui n'était pas le cas dans la seule étude où il existait à la fois une différence de mortalité et d'incidence de pneumothorax [16]. L'impact du barotraumatisme sur la mortalité au cours du SDRA est actuellement moindre du fait de la prise de conscience du risque de lésions

pulmonaires induites par la ventilation mécanique et de la réduction de la pression de plateau qui a accompagné la réduction du volume courant. Dans l'étude de menée par le *National Institut of Health* [9], la réduction de la mortalité dans le groupe 6 ml/kg de volume courant n'était pas due à une moindre incidence de barotraumatisme puisque le taux de pneumothorax était identique entre les deux groupes. Cela montre bien que, même s'ils partagent les mêmes facteurs de risque, pneumothorax et œdème pulmonaire lésionnel induit par la ventilation mécanique n'influencent pas l'évolution des patients de la même façon.

Les conséquences potentielles pour la ventilation mécanique de ces différents points peuvent être résumées comme suit : L'association réduction du volume courant et limitation de la pression de plateau autour de 30 cmH₂O a fait chuter l'incidence de pneumothorax au cours du SDRA autour de 10 %. Il semble donc que volume courant et PEP doivent être réglés dans l'optique de maintenir la pression de plateau autour de 30 cmH₂O, en gardant à l'esprit que la PEP a été le seul paramètre retrouvé statistiquement lié au risque de pneumothorax dans une étude [22].

5.3. Toxicité de l'oxygène [23,24]

La toxicité cellulaire de l'oxygénothérapie à forte concentration est établie à la fois chez l'animal sain et chez l'homme sain. En revanche, dans un poumon préalablement agressé, l'oxygénothérapie à forte concentration n'a heureusement pas les mêmes conséquences. Ce paradoxe, établi chez les patients atteints de SDRA, a été aussi mis en évidence chez l'animal. Ainsi, toute agression pulmonaire préalable à l'oxygénothérapie à forte concentration permet la survie des animaux en FIO₂ 100 % alors que leur décès est constaté en quelques jours en l'absence de cette agression préalable. De même, une exposition à une hyperoxie à 80 % permet de protéger ultérieurement les animaux de la toxicité de l'oxygénothérapie à 100 % (phénomène de tolérance).

Les mécanismes lésionnels de l'hyperoxie sont encore mal connus, ils font intervenir à la fois des processus de nécrose et d'apoptose cellulaire. Les mécanismes protecteurs vis-à-vis de l'hyperoxie restent eux aussi partiellement déterminés (induction notamment d'enzyme anti-oxydants).

La conséquence pratique de ces données est d'adopter une attitude prudente consistant à donner la FiO₂ nécessaire à l'obtention d'une hématoxémie satisfaisante (objectif de saturation à 95 %) sans pour cela atteindre des niveaux de pression partielle en oxygène n'ayant que peu de bénéfice supplémentaire en termes de transport.

5.4. Atélectasies de dénitrogénéation

La survenue d'atélectasies de dénitrogénéation est un phénomène qui a été parfaitement décrit sur le plan conceptuel (modélisation) par Dantzker et collaborateurs en 1975. [25] Le principe physiologique essentiel est le fait qu'il existe un transfert d'azote dans les territoires à bas rapport ventilation/

perfusion (inférieurs à un rapport VA/Q critique), ce transfert étant source d'instabilité alvéolaire. Plus la fraction inspirée en oxygène est élevée et plus le rapport VA/Q critique est élevé (de l'ordre de 0,001 à FiO₂ 21 % et de l'ordre de 0,1 à FiO₂ 100 %). Ainsi à FiO₂ 100 % un collapsus alvéolaire pourra être observé en quelques minutes.

L'importance de ces atélectasies de dénitrogénéation en pratique clinique reste débattue. Ainsi, plusieurs études ont été réalisées chez des patients atteints de SDRA conduisant à des résultats contradictoires, notamment sans doute du fait de différences méthodologiques pour leur étude (méthode des gaz inertes vs calcul « classique » d'admission veineuse ou shunt).

Là encore, la conséquence pratique de la survenue de ces atélectasies est d'éviter l'utilisation d'une FiO₂ inutilement élevée et éventuellement d'associer à la phase initiale du syndrome des manœuvres de recrutement alvéolaire afin de les prévenir.

Références

- [1] Bachofen M, Weibel ER. Alterations of the gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia. *Am Rev Respir Dis* 1977;116:589–615.
- [2] Pittet JF, Mackersie RC, Martin TR, Matthay MA. Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1187–205.
- [3] Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334–49.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced Lung Injury. Lessons from Experimental Studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:294–323.
- [7] Laffey JG, O'Croinin D, McLoughlin P, Kavanagh BP. Permissive hypercapnia--role in protective lung ventilatory strategies. *Intensive Care Med* 2004;30:347–56.
- [8] Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:294–323.
- [9] 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.
- [10] Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1159–64.
- [11] Argiras EP, Blakeley CR, Dunnill MS, Otremski S, Sykes MK. High peep decreases hyaline membrane formation in surfactant deficient lungs. *Br J Anaesth* 1987;59:1278–85.
- [12] Sohma A, Brampton WJ, Dunnill MS, Sykes MK. Effect of ventilation with positive end-expiratory pressure on the development of lung damage in experimental acid aspiration pneumonia in the rabbit. *Intensive Care Med* 1992;18:112–7.
- [13] Sandhar BK, Niblett DJ, Argiras EP, Dunnill MS, Sykes MK. Effects of positive end-expiratory pressure on hyaline membrane formation in a rabbit model of the neonatal respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1988;14:538–46.

- [14] Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1327–34.
- [15] 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 Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1831–8.
- [16] 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;338:347–54.
- [17] Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White Jr. P, 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; 27:1492–8.
- [18] 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;338:355–61.
- [19] The National Heart Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher vs Lower Positive End-Expiratory Pressures in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:327–36.
- [20] Ricard JD. Barotrauma during mechanical ventilation: why aren't we seeing any more? *Intensive Care Med* 2004;30:533–5.
- [21] Boussarsar M, Thierry G, Jaber S, Roudot-Thoraval F, Lemaire F, Brochard L. Relationship between ventilatory settings and barotrauma in the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2002;28:406–13.
- [22] Eisner MD, Thompson BT, Schoenfeld D, Anzueto A, Matthay MA. the Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Airway Pressures and Early Barotrauma in Patients with Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:978–82.
- [23] Carvalho CR, de Paula Pinto Schettino G, Maranhao B, Bethlem EP. Hyperoxia and lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4:300–4.
- [24] Jenkinson SG. Oxygen toxicity. *New Horiz* 1993;1:504–11.
- [25] Dantzker DR, Wagner PD, West JB. Proceedings: Instability of poorly ventilated lung units during oxygen breathing. *J Physiol* 1974;242:72P.