

Champ 10

Particularités pédiatriques de la prise en charge ventilatoire du syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'enfant (nouveau-né exclu)

Pediatric specificities of acute respiratory distress syndrome ventilatory management (newborn excluded)

S. Dauter ^a, P. Durand ^b, E. Javouhey ^{c,*}^a Service de réanimation pédiatrique, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France^b Service de réanimation pédiatrique, hôpital de Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre, France^c Service de réanimation et d'urgences pédiatriques, hôpital Edouard-Herriot, place d'Arsonval, 69437 Lyon, France

Mots clés : Nourrisson ; Enfant ; Détresse respiratoire ; Traitements adjuvants

Keywords: Infant; Children; Acute lung injury; Adjuvant therapies

1. Introduction

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) concerne 1 à 5 % des patients hospitalisés dans les services de réanimation pédiatrique [1–7], mais garde une mortalité de 30 à 70 % suivant les séries [2,8–12].

La connaissance du SDRA de l'enfant est essentiellement fondée sur les avancées de la médecine d'adultes, car la littérature pédiatrique spécialisée ne rapportait qu'environ 900 enfants en 2001 selon Redding [11]. Aussi, la définition consensuelle la plus récente du SDRA concerne indistinctement l'enfant et l'adulte [13]. De la même façon, les progrès dans la prévention des lésions induites par la ventilation démontrés chez l'adulte [14] sont appliqués à l'enfant sans étude spécifique. Le National Institute of Health Nord-Américain a même proposé d'inclure les enfants de plus de 12 ans dans les études adultes sur le SDRA [7].

Cependant le SDRA de l'enfant présente quelques particularités. Randolph et al. ont étudié les caractéristiques épidémiologiques des enfants inclus dans une étude sur le sevrage de la ventilation mécanique [15] réalisée dans neuf unités de soins intensifs pédiatriques nord-américaines [7]. Comparativement

aux adultes, la mortalité est plus faible dans les sous-groupes d'enfants non-immunodéprimés, les étiologies sont plus nombreuses et la durée de ventilation plus courte [7]. L'objectif de ces recommandations est donc d'insister sur les particularités de la prise en charge ventilatoire du SDRA de l'enfant en dehors de la période néonatale.

2. Définition

2.1. Historique

La définition du SDRA pédiatrique a été très variable selon les auteurs durant les vingt dernières années [1,16,17]. Les critères de la Conférence de Consensus américano-européenne (CCAE) [13] semblent être désormais appliqués dans la plupart des séries. Goh et al. ont démontré dans une étude rétrospective de 8100 enfants hospitalisés dans un département de pédiatrie durant 22 mois, que le Lung Injury Score de Murray et al. [18] et les critères de la CCAE permettaient de détecter les mêmes 21 patients atteints de SDRA [19]. Bien qu'il n'existe aucune étude pédiatrique mettant cette définition en défaut, ses quatre principaux items peuvent présenter quelques particularités chez l'enfant.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : etienne.javouhey@chu-lyon.fr (E. Javouhey).

2.2. Particularités pédiatriques des critères de la CCAE

2.2.1. Survenue aiguë, sans atteinte pulmonaire préexistante

Il n'existe aucune donnée pédiatrique permettant de différencier la gravité de l'atteinte respiratoire ou le pronostic en fonction de l'étiologie du SDRA ou de son origine primitivement pulmonaire ou extrapulmonaire. À l'instar des observations faites chez l'adulte, seule la mortalité des enfants ayant eu une greffe de moelle [20] ou plus généralement immuno-déprimés [7] est nettement supérieure à celle des autres étiologies.

2.2.2. Infiltrat alvéolaire bilatéral sur la radiographie pulmonaire

Il n'existe aucune donnée pédiatrique pour remettre en cause la définition radiologique de la CCAE, que certains ne trouvent pas assez reproductible chez l'adulte [21–23]. Une grande variabilité inter-individuelle dans la définition radiologique du SDRA était récemment confirmée chez l'enfant [24].

En période d'épidémie hivernale, l'infection à virus respiratoire syncytial (VRS) peut initialement se présenter comme un SDRA; la réévaluation à 48 heures confirme rarement ce diagnostic (27 % de SDRA dans la série rétrospective de Hammer et al.) [25,26]. La mortalité de ces patients (10 % dans la série rétrospective de Hammer et al.) est d'ailleurs nettement moins élevée que celles des autres enfants atteints de SDRA [26]. Il n'existe actuellement aucune donnée pédiatrique évaluant la place de la tomодensitométrie thoracique dans le diagnostic du SDRA de l'enfant.

2.2.3. Rapport PaO_2/FiO_2

L'Index d'Oxygénation ($IO = FiO_2 \times P_{moy}/PaO_2$), l'Index de Ventilation, le *Lung Injury Score* adapté à l'enfant à partir du score de Murray ou le *pediatric respiratory failure* (PeRF) score ont été utilisés dans plusieurs études cliniques [9,26–28]. Néanmoins, aucun de ces scores ne peut être recommandé au cours du SDRA de l'enfant tant pour le diagnostic que le pronostic [29]. Seul le rapport PaO_2/FiO_2 est actuellement utilisé en dehors de protocoles d'études particuliers.

2.2.4. Insuffisance cardiaque gauche

En pédiatrie, l'identification clinique de l'insuffisance cardiaque [élévation de la pression télédiastolique ventriculaire gauche par dysfonction systolique (myocardite aiguë par exemple) ou diastolique (cirrhose, hémoglobinopathie, etc.)] est difficile. Le cathétérisme droit (sonde de Swan-Ganz) n'est pas toujours possible en raison des problèmes d'adéquation entre la taille du matériel disponible et le poids de l'enfant. Aussi, le recours à l'échocardiographie-Doppler transthoracique (dont la précision est bonne [30]) est recommandé dans les 24 heures qui suivent la suspicion du diagnostic.

3. Particularités pédiatriques de la physiopathologie du SDRA et conséquences sur la prise en charge ventilatoire

En raison de la pauvreté des données pédiatriques, ce sont les résultats des études animales et des séries adultes qui ont permis de mieux comprendre la physiopathologie du SDRA [31]. Il n'existe pas d'argument pour penser que les mécanismes, les cellules mises en jeu et les différentes phases de l'évolution de la maladie soient différents chez l'enfant et chez l'adulte, à la seule nuance près que le poumon de l'enfant de moins de 3 ans est en développement [32,33], et pourrait pour cette raison être encore plus sensible aux agressions mécaniques et toxiques [6].

3.1. Mise en route de la ventilation

Les muscles respiratoires du nourrisson ont une composition relative en fibres musculaires différente de celle des adultes qui les rend moins aptes à soutenir longtemps un travail ventilatoire intense [34]. Cette particularité doit être prise en compte dans le recours précoce à une assistance ventilatoire. L'augmentation de la charge élastique pulmonaire est une des caractéristiques majeures du SDRA et facilite la survenue de fuites trachéales. Ainsi, au sein d'une population de bronchoalvéolites à VRS soumise à une ventilation mécanique, Newth et al. ont documenté une réduction marquée de la compliance thoracopulmonaire chez les enfants qui avaient des critères de SDRA ($0,41 \pm 0,13$ vs $1,12 \pm 0,16$ ml $cmH_2O^{-1} \cdot kg^{-1}$) [27]. Afin d'éviter la survenue de fuites trachéales, ces patients doivent être ventilés avec une sonde endotrachéale à ballonnet d'autant plus que des études récentes ont confirmé leur innocuité même avant l'âge de 5 ans [35], sous couvert d'une surveillance stricte de la position du ballonnet et de sa pression de gonflage [36]. En dehors du bloc opératoire ou du post-opératoire immédiat, il n'existe actuellement aucune étude pédiatrique permettant de recommander l'utilisation des filtres échangeurs d'humidité chez l'enfant ventilé plusieurs jours en réanimation. En attendant une éventuelle évaluation, seuls les réchauffeurs à fil chauffant doivent être utilisés dans le SDRA.

3.2. Prévention des lésions pulmonaires induites par la ventilation

Les différents mécanismes de « lésions pulmonaires induites par la ventilation » (*Ventilator Induced Lung Injury*, VILI), ne sont pas spécifiques de l'adulte [37]. Stuber et al. ont ainsi pu montrer chez 12 enfants ventilés pour un « acute lung injury (ALI) », que la production intrapulmonaire de cytokines pro-(TNF, IL-6) ou anti-inflammatoires (IL-1ra, IL-10) paraissait significativement réduite avec un volume courant insufflé (V_t) de 5 ml/kg et une pression expiratoire positive (Pep) externe de 15 cmH_2O [38]. La gravité de l'atteinte de l'épithélium pourrait être évaluée par certains dosages plasmatiques tel celui de la molécule d'adhésion intercellulaire (ICAM-1) [39],

mais n'ont pour l'instant aucune application clinique démontrée. L'hypoventilation contrôlée induite par un faible volume courant (5 à 6 ml/kg) est bien tolérée par le nouveau-né prématuré [40–42]. Malgré l'absence d'étude clinique contrôlée, cette stratégie de ventilation protectrice est probablement transposable au SDRA de l'enfant [6,43].

3.3. Toxicité de l'oxygène

La toxicité de l'oxygène repose sur un déséquilibre entre les métabolites toxiques de l'oxygène (radicaux libres, [44]) et les mécanismes de défense antioxydant [31], une stimulation des macrophages alvéolaires qui libèrent des facteurs chimiotactiques pour les polynucléaires neutrophiles, et enfin une possible atteinte propre de l'épithélium.

Alors que la toxicité de l'oxygénothérapie normo- et hyperbare [45] est bien documentée respectivement en néonatalogie [46] et chez l'adulte sain [47], des données expérimentales récentes ont montré que le poumon adulte présentant déjà des lésions inflammatoires semblait relativement protégé contre l'hyperoxie [48]. L'existence d'une tolérance apparente du poumon pathologique vis à vis de concentrations d'oxygène élevées (FiO_2 supérieures à 85 % pendant quelques jours) est aussi suggérée par quelques études cliniques adultes ou néonatales [49,50]. Ainsi, lors de la ventilation d'un enfant atteint de SDRA, la possibilité d'augmenter transitoirement la FiO_2 au-delà de la fourchette habituellement retenue dans la littérature (FiO_2 de 50 à 70 %) inciterait à privilégier en première intention la réduction des pressions et volumes d'insufflation [17,51–64]. Toutefois, ces données pourraient être modulées par les résultats d'études récentes sur l'animal adulte [65–68].

Chez l'enfant, les données ne sont pas pour l'instant suffisantes pour conclure. Alors que la croissance alvéolaire se poursuit normalement jusque 7 à 8 ans [69], il semble raisonnable de penser que les conséquences pulmonaires de l'hyperoxie au-delà de cet âge sont proches de celles observées chez l'adulte. Avant 2 ans, les médiateurs de l'inflammation auraient un rôle totalement différent [70,71], le développement alvéolaire n'est pas terminé [72] et la morphogenèse et la différenciation de certaines cellules épithéliales qui participent à l'immunité pulmonaire se poursuivent [69]. Alors que des résultats existent chez le babouin prématuré [73], la plupart des études de la toxicité de l'oxygène sur le poumon post-natal ont été réalisées sur des modèles murins [74,75]. Ces résultats doivent être interprétés avec précaution car les souris et les rats ont à la naissance un poumon correspondant à celui d'un bébé prématuré de 32 semaines d'aménorrhée, qui devient proche histologiquement de celui d'un nourrisson après la 4^e semaine post-natale [76].

En période néonatale, le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) est un facteur de croissance essentiel pour le développement de la vascularisation pulmonaire [77], dont la voie de signalisation est inhibée par l'hyperoxie [77]. À l'âge adulte, le VEGF joue aussi un rôle fondamental dans la néoprolifération endothéliale pulmonaire après exposition à

l'hyperoxie [78]. En revanche, les souris transgéniques sur-exprimant le VEGF présentent dès l'âge de deux semaines, c'est-à-dire à un stade de développement pulmonaire proche de celui d'un nourrisson, des hémorragies pulmonaires, une hémosidérose et un remodelage alvéolaire inflammatoire responsables d'une surmortalité par rapport à leurs témoins sauvages [79]. Il existe ainsi des éléments expérimentaux pour craindre qu'une sur-expression de VEGF induite par l'hyperoxie dans un poumon en développement soit responsable d'anomalies morphologiques durables. Il n'existe actuellement à notre connaissance aucune donnée concernant un éventuel rôle protecteur d'un état inflammatoire préalable sur cette surexpression de VEGF et ses conséquences sur le poumon en développement.

Dans l'incertitude de la toxicité de l'oxygène chez le nourrisson atteint de SDRA, l'idée de ramener dès que possible la FiO_2 entre 50 % et 70 % reste partagée par plusieurs auteurs [80,81]. Ce point reste toutefois à valider.

4. Les modalités ventilatoires conventionnelles

Les différentes modalités d'assistance ventilatoire conventionnelle utilisées chez l'enfant n'ont pas fait l'objet d'essais comparatifs spécifiques. Les modes assistés contrôlés qu'ils soient cyclés en temps-pression limitée (débit continu), en volume (débit constant) ou en pression (débit variable ou décélérant), sont utilisables et ont été indifféremment employés dans les études pédiatriques contrôlées consacrées au SDRA [17,51–62,82]. Les objectifs gazométriques ou barométriques fixés par les auteurs peuvent être atteints quel que soit le type de débit. Le choix semble aussi bien dicté par des contingences matérielles que par des considérations physiopathologiques. Il convient de rappeler que les ventilateurs cyclés en temps-pression limitée (débit continu) sont dédiés aux enfants de moins de cinq kg car au-delà, les caractéristiques techniques et les performances face à une variation brutale de la charge résistive ou élastique d'aval, sont hétérogènes donc insuffisantes (stabilité du débit ou de la Pep , etc.) [83]. Les modes pressurisés à débit variable (pression assistée contrôlée, ventilation à 2 niveaux de pression ou BIPAP, aide inspiratoire) ont la préférence de certaines équipes pédiatriques ou adultes [17,55,61,84]. La synchronisation patient-machine est parfois améliorée et le travail respiratoire peut être réduit, bien que ce point n'ait pas été spécifiquement évalué dans le SDRA de l'enfant [52,63,85–87]. L'objectif barométrique (pression de plateau) est par définition garanti. Enfin, la pressurisation à débit décélérant est susceptible d'améliorer le recrutement alvéolaire d'un poumon inhomogène (hétérogénéité des constantes de temps). Toutefois, à pression moyenne équivalente, la supériorité de ce mode sur le volume contrôlé, n'est pas démontrée chez l'adulte en terme d'oxygénation et son retentissement hémodynamique est comparable [88]. L'intérêt et l'innocuité des modes pressurisés en débit variable qui garantissent un volume courant minimal (dits « duals » ou hybrides) comme l'*Autoflow* (Dräger) ou la Ven-

tilation Contrôlée à Régulation de Pression (VCRP, Servo 300™ Siemens), reste à démontrer [89]. En effet, l'algorithme de la boucle d'asservissement, qui ajuste cycle à cycle en fonction du volume mesuré, le niveau de pression inspiratoire minimal peut être pris en défaut lors des périodes de désadaptation ou d'augmentation brutale de la charge élastique ou résistive d'aval [90].

5. Réglages et surveillance de la ventilation mécanique

Il n'y a pas de données spécifiquement pédiatriques permettant de recommander le choix du V_{ti} et de la pression de plateau télé-inspiratoire qui doivent donc, par défaut, être extrapolés à partir des résultats obtenus chez l'adulte et l'animal [14,84,91,92]. Les bénéfices sur la réaction inflammatoire pulmonaire ou les lésions de bio-traumatisme (VILI) d'une stratégie protectrice chez l'adulte (haut niveaux de P_{ep} et $5 < V_{ti} \leq 10$ ml/kg) [93] sont également confortés dans une étude pédiatrique [38]. Sans rentrer dans la polémique qui entoure l'interprétation des résultats de l'essai de l'ARDS network [94], il est admis que la stratégie ventilatoire doit limiter l'agression pulmonaire en réduisant le dérecrutement cyclique et en limitant le gradient de pression transalvéolaire. En pratique, la pression de plateau et le V_{ti} effectif doivent respectivement rester inférieur à 30 cmH₂O et 8 ml/kg et idéalement pour ce dernier, en deçà du point d'inflexion supérieur [95]. En pédiatrie, la part du volume compressible dissipé par la compliance (Crs) des circuits face à une charge résistive ou élastique élevée est telle, que le V_{ti} affiché par le respirateur ne reflète plus le V_t réellement délivré à l'enfant. On sait que les variations enregistrées entre la valeur de consigne du V_{ti} et le volume effectif réellement mesuré sur la pièce en Y peuvent atteindre 25 à 60 % (sous estimation). Le degré d'erreur augmente avec la résistance d'aval et semble inversement proportionnel au ratio Crs patient/Crs circuit; il est par définition amplifiée chez le jeune enfant à la compliance pulmonaire brute abaissée [83]. Le différentiel sur la mesure de pression apparaît moins critique [95–97]. Toutefois, si certains ventilateurs polyvalents récents qui calculent et compensent automatiquement le volume compressible et le débit de fuites, offrent une précision plus acceptable, un monitoring précis à la pièce en Y des pressions et des volumes (par intégration de la courbe de débit) reste recommandé [98]. À défaut de disposer d'un matériel d'explorations fonctionnelles respiratoires dédié à la recherche clinique, un appareillage intégré d'usage simple, dont certains ont fait l'objet d'une validation est utilisable [95–97]. En l'absence de données spécifiquement pédiatriques, le niveau de P_{ep} externe est déterminé empiriquement comme le meilleur compromis entre le ratio PaO_2/FiO_2 et la tolérance hémodynamique. Le dépistage des patients « P_{ep} répondeurs » nécessitant des manœuvres de recrutement n'a pas été spécifiquement étudié chez l'enfant [99]. Il est en revanche fortement suggéré que le dérecrutement brutal, parfois secondaire aux aspirations endotrachéales, peut-être efficacement prévenu par des pau-

ses inspiratoires à niveaux élevés (ou une augmentation transitoire de la pression de distension permanente lors de la ventilation par oscillations hautes fréquences) [100].

L'intérêt clinique tiré de l'analyse graphique de la courbe pression-volume (PV) pour optimiser le recrutement alvéolaire et limiter le risque de surdistension pulmonaire est peu évalué en pédiatrie [101]. Néanmoins, le dépistage de la surdistension (assimilée par certains auteurs à la fin du recrutement) apparaît possible par l'analyse visuelle ou mathématique de la courbe PV inspiratoire obtenue par occlusions télé-inspiratoires multiples ou par insufflation à débit lent constant. Cette approche est validée chez l'enfant y compris dans le SDRA [102,103]. Il est intéressant de noter que les niveaux de V_{ti} au-delà duquel une surdistension apparaît s'échelonnent de 5 à 11 ml/kg, ce qui est concordant avec les données adultes précédemment rapportées [104]. Le dépistage de cette surdistension apparaît d'autant plus crucial que la compliance thoracique de l'enfant de moins de deux ans est deux à trois fois supérieure à celle de son poumon [105]. Si le dépistage de la surdistension a pu contribuer à réduire les complications volotraumatiques chez le nouveau-né ventilé en mode pression limitée-cyclé en temps (débit continu) [85], le bénéfice clinique dans le SDRA de l'adulte reste controversé comme le souligne un éditorial récent de Marini et Gattinoni [63]. Si l'existence d'un point d'inflexion inférieur (« LIP »), apparenté au début du recrutement alvéolaire sur la courbe PV, peut également guider le réglage de la P_{ep} totale [106], plusieurs arguments essentiellement tirés de la littérature adulte ou expérimentale limitent la portée pratique de cette approche.

6. La sédation et l'analgésie

Le recours à une sédation et à une analgésie est bien sûr également indispensable chez l'enfant mais doit tenir compte des particularités pharmacocinétiques liées à l'âge [107,108]. Le propofol, une des alternatives au midazolam ou au lorazepam en sédation de courte durée, est déconseillé chez l'enfant de moins de 15 ans. En cas d'usage prolongé du propofol (le plus souvent supérieur à 48 h), de rares accidents associant acidose lactique, défaillance myocardique et troubles de conduction, imputables à une dysfonction mitochondriale, ont été rapportés [109,110]. Il constitue parfois le seul recours en cas d'inefficacité (par tachyphylaxie) des benzodiazépines. La potentialisation des morphiniques par l'association à la clonidine orale semble intéressante en réanimation pédiatrique [111]. Le niveau de sédation doit idéalement être évalué à l'aide d'échelles spécifiques comme celle du COMFORT, validée chez l'enfant, et recommandée dans la conférence d'expert commune SRLF-SFAR [109,112,113]. Cette échelle a de surcroît l'avantage d'être utilisable dans l'évaluation de la douleur post opératoire [114]. L'intérêt de l'index bispectral électroencéphalographique (BIS) pour le monitoring de la profondeur de la sédation en réanimation pédiatrique est encore à évaluer. De façon générale, la corrè-

lation avec le score COMFORT est imparfaite sinon médiocre chez l'enfant non curarisé, particulièrement dans les zones de sédation profonde ou en cas d'affection neurologique préexistante [115,116]. Rappelons qu'une des limites méthodologiques majeure, artéfacts de myogramme mis à part, est l'absence d'algorithme pédiatrique évolutif adapté à la maturation de l'électrogonèse corticale. L'usage systématique et prolongé des curares est à proscrire y compris en ventilation par oscillation à haute fréquence, en raison de ses effets délétères potentiels à court ou moyen terme (majoration ou pérennisation des zones d'atélectasie passive en particulier juxta-diaphragmatiques, neuromyopathie acquise, etc). Le bénéfice à court terme sur les échanges gazeux est à évaluer à l'échelon individuel [117,118].

7. La place de la ventilation non invasive

Il n'y a pas de données cliniques suffisantes qui permettent de valider l'utilisation de la ventilation non invasive dans l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémiant chez l'enfant [119–121]. Le SDRA apparaît même en analyse multivariée, comme un facteur de risque indépendant d'échec dans une étude rétrospective pédiatrique [122]. Néanmoins, comme chez les adultes, la ventilation non invasive peut être proposée en première intention dans les pneumopathies aiguës opportunistes des patients immunodéprimés, au moyen d'une interface nasobuccale ou d'un casque céphalique [123]. Une bonne maîtrise de la technique par l'équipe soignante et la disponibilité d'une gamme d'interface adaptée, sont toutefois des préalables fondamentaux [124].

8. Monitoring hémodynamique

Peu d'études pédiatriques ont analysé le retentissement hémodynamique de la ventilation mécanique chez l'enfant en SDRA [125,126]. Pourtant, le choc septique se complique assez fréquemment de SDRA et une insuffisance circulatoire ou cardiaque peut être observée dans le SDRA de l'enfant quelque soit son origine. La stratégie ventilatoire choisie devra tenir compte de la tolérance hémodynamique, cela d'autant plus qu'un cœur pulmonaire aigu et une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) peuvent se rencontrer dans les cas les plus sévères. Dans toutes ces situations, une surveillance hémodynamique continue est recommandée. Elle repose au minimum sur la mise en place d'un cathéter artériel, pour enregistrer en continu la pression artérielle, et d'une voie veineuse centrale permettant le monitoring de la pression veineuse centrale. Chez les nourrissons de moins de 10 kg, les difficultés de mise en place des voies d'abord limitent les possibilités d'exploration hémodynamique par cathéter artériel pulmonaire. L'échographie-Doppler trans-thoracique (ou trans-oesophagienne si nécessaire) est une technique non invasive pouvant apporter des informations importantes sur la fonction cardiaque biventriculaire, le niveau de précharge, la

réponse au remplissage vasculaire et l'existence éventuelle d'un cœur pulmonaire aigu. Une des limites repose sur le caractère opérateur dépendant des mesures effectuées et de leur interprétation. Le Doppler oesophagien est réalisable chez l'enfant ventilé même chez le nouveau-né pour apprécier le débit cardiaque par l'analyse du flux sanguin dans l'aorte descendante, et pour apprécier la réponse au remplissage par l'analyse de la variabilité respiratoire du flux aortique [127–129]. Les index de collapsibilité de la veine cave inférieure par échographie sous-xyphoïdienne ou de la veine cave supérieure par Doppler trans-oesophagien comme indices dynamiques de réponse au remplissage n'ont cependant pas été étudiés chez l'enfant. L'intérêt et la validité du Doppler oesophagien au cours du SDRA de l'enfant n'ont pas été étudiés. En dehors des explorations statiques par échographie-Doppler, les indices dynamiques tels que la mesure de la variabilité respiratoire de la pression artérielle pulsée (deltaPP) sur la courbe de pression artérielle sanglante, du volume d'éjection systolique (deltaVES) par analyse du contour de l'onde de pouls du système PiCCO –*Pulse Induced Contour Cardiac Output* ou du flux aortique (Doppler oesophagien), et l'estimation du volume sanguin intrathoracique obtenu en simple thermodilution transpulmonaire (système PiCCO) offrent des perspectives intéressantes pour le monitoring des enfants en ventilation mécanique [128,130]. Les indications d'un monitoring hémodynamique par sonde de Swan-Ganz sont de plus en plus rares et doivent être discutées au cas par cas. Néanmoins l'innocuité du cathétérisme artériel fémoral chez les nourrissons n'est pas établie [131,132] et peut constituer un facteur limitant de la thermodilution transpulmonaire.

9. Thérapeutiques adjuvantes

9.1. Le surfactant

L'intérêt du surfactant pour améliorer le recrutement, la compliance et l'oxygénation ont été démontrées chez le nouveau-né prématuré atteint de maladie des membranes hyalines. Dans une étude randomisée contrôlée (sans aveugle) incluant 42 enfants présentant une détresse respiratoire aiguë modérée définie par un IO > 7 et une atteinte pulmonaire bilatérale et diffuse en ventilation mécanique, Willson et al. ont comparé un groupe avec administration intra-trachéale de surfactant bovin (80 ml/m² de calfactant) à un groupe sans administration de surfactant [55]. Les auteurs ont observé une diminution de 50 % de l'IO chez les sujets traités alors qu'il était inchangé chez les témoins. Les durées de ventilation mécanique et de séjour en réanimation étaient significativement plus courtes dans le groupe recevant du surfactant (9,0 ± 10,4 et 11,7 ± 11,6, respectivement) que dans le groupe témoin (13,2 ± 8,4 et 16,7 ± 9,2). Cependant, les durées d'oxygénodépendance et de séjour hospitalier et la mortalité n'étaient pas significativement différents [55]. Une étude multicentrique randomisée chez 35 enfants en SDRA sévères

($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ initial < 100) étudiait l'effet d'une administration intra-trachéale de 100 mg/kg de surfactant bovin (Alveofact) sur le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ et l'IO [17]. Le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ et l'IO étaient améliorés à H2 mais aucune différence n'était observée à H48. La durée de ventilation et la survie n'étaient pas différentes entre les deux groupes [17]. Ainsi, l'administration intra-trachéale de surfactant dans le SDRA de l'enfant ne peut pas être actuellement recommandée car son rapport coût-bénéfice n'est pas établi.

9.2. Le décubitus ventral

Une étude « cross-over » randomisée chez 10 enfants en SDRA recevant 30 ppm de monoxyde d'azote (NO) comparait l'effet de 12 heures de décubitus ventral (DV) à 12 heures de décubitus dorsal sur l'IO et la mécanique ventilatoire [52]. L'IO était significativement amélioré à H12 dans le groupe DV, cette amélioration apparaissant chez 9 enfants sur 10 dès H2. Aucun effet sur la mécanique ventilatoire (compliance et résistance) n'était observé. Deux autres études ouvertes prospectives non contrôlées ont évalué le DV sur l'oxygénation (rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ et/ou IO) chez respectivement 23 [62] et 40 [133] patients présentant un SDRA. Bien que les durées de DV soient différentes, ces deux études objectivaient des taux de répondeurs (plus de 20 % d'amélioration du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) similaires, proches de 80 %. Dans l'étude de Casado-Flores et al., les répondeurs avaient un taux de mortalité (39 %) inférieur à celui des non-répondeurs (80 %) mais la différence n'était pas statistiquement significative [62]. Dans l'étude rétrospective de Relvas et al., le groupe avec DV prolongé (18 à 24 h) avait une amélioration plus importante du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ et de l'IO que le groupe avec DV court (6–10 h). Cependant, le niveau de pression aérienne moyenne restait inchangé. Les auteurs recommandaient une durée de DV au moins égale à 12 heures. Récemment, une étude clinique randomisée multicentrique sur le DV (20 heures/jour) chez des enfants en SDRA ou ALI a été interrompue car l'analyse intermédiaire (94 patients inclus) ne montrait pas de bénéfice du DV par rapport au décubitus dorsal [134].

9.3. L'oscillation à haute fréquence

Les résultats des études cliniques récentes montrant l'efficacité d'une stratégie ventilatoire utilisant un faible V_t a relancé l'intérêt de la ventilation par oscillation à haute-fréquence (OHF). Une seule étude clinique randomisée, qui incluait 58 enfants avec un $\text{IO} > 13$ et une atteinte alvéolaire diffuse et bilatérale, a comparé une ventilation en OHF à une ventilation conventionnelle [58]. Le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, l'IO et le besoin d'une oxygénothérapie à J30 étaient significativement améliorés dans le groupe ventilé en OHF mais au prix d'une pression aérienne moyenne plus élevée. Aucune différence de durée de ventilation, d'incidence de barotraumatisme et de survie à J30 n'était observée. Bien qu'aucun autre essai clinique randomisé n'ait été réalisé depuis, cette tech-

nique de ventilation est largement utilisée en réanimation pédiatrique chez les enfants en détresse respiratoire aiguë sévère ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$) ayant ou non une affection sous-jacente pulmonaire ou extrapulmonaire [135,136].

9.4. Le Monoxyde d'azote inhalé (NOi)

Trois études randomisées ont été réalisées en pédiatrie [53,54,56]. Les études de Ream et al. et de Day et al. ont inclus respectivement 26 et 24 enfants présentant une détresse respiratoire aiguë hypoxique avec des critères d'inclusion proches de la définition du SDRA alors que l'étude de Dobyns et al. incluait 108 enfants en détresse respiratoire aiguë avec un $\text{IO} > 15$. Le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ et/ou l'IO étaient transitoirement améliorés avec un effet maximal durant les 12 premières heures. Demirakça et al. montraient que l'effet maximal du NOi était différent selon l'âge de l'enfant : un effet maximum à 20 ppm chez les nouveau-nés et à 10 ppm chez les enfants [137]. La titration de dose semble donc importante. Par ailleurs, Dobyns et al. ont montré, par une analyse en sous-groupes, que les patients ventilés en OHF avec du NOi avaient une meilleure oxygénation que ceux qui étaient ventilés de façon conventionnelle [51]. La potentialisation de l'effet du NOi par un meilleur recrutement alvéolaire est une des hypothèses soulevée par ce résultat et serait également une des raisons expliquant l'absence d'effet démontré du NOi chez des patients en SDRA ayant une ventilation conventionnelle, que ce soit sur la durée de ventilation ou la mortalité, chez l'adulte comme chez l'enfant [138–141].

9.5. La ventilation liquidienne

Aucune étude clinique contrôlée pédiatrique n'a été réalisée sur la ventilation liquidienne dans le SDRA. Les seuls travaux publiés étaient des études ouvertes portant sur de faibles effectifs. Ils rapportaient une amélioration de l'oxygénation et de la compliance pulmonaire dynamique sans effet sur la survie [142–144]. Même si les perspectives de recherche sont intéressantes, le perfluorocarbonate ayant en dehors de l'effet bénéfique sur l'oxygénation des propriétés anti-inflammatoires, cette technique ne peut être recommandée en dehors d'études cliniques.

9.6. Lavage de l'espace mort

Les enfants et surtout les nouveau-nés et les nourrissons ont un rapport espace mort sur volume courant particulièrement élevé. L'épuration du CO_2 est donc un problème important limitant la profondeur de l'hypercapnie permissive. L'insufflation trachéale continue de 0,5 l/min d'un gaz dépourvu de CO_2 testée au cours de la maladie des membranes hyalines du prématuré permettait de diminuer la pression ventilatoire de crête [145,146]. Différentes méthodes de réduction de l'espace mort ont été décrites chez les nouveau-nés mais n'ont cependant pas été évaluées dans le SDRA de l'enfant [147,148].

9.7. La prostacycline

L'intérêt théorique de l'époprostenol sodique (Prostacycline) dans le SDRA repose sur des bases physiopathologiques. Cette molécule agirait comme vasodilatateur pulmonaire et permettrait d'améliorer le rapport ventilation/perfusion et ainsi de diminuer le shunt intrapulmonaire et l'HTAP. L'administration du produit par aérosol permet d'éviter les effets néfastes systémiques. Récemment, un essai clinique randomisé avec cross-over a été conduit comparant l'administration d'aérosol de prostacycline à doses croissantes (de 10 à 50 ng.kg⁻¹.min⁻¹) à un placebo sur l'IO chez 14 enfants ayant les critères standards d'ALI [82]. L'effet de la prostacycline était significativement bénéfique avec 26 % d'amélioration de l'IO à la posologie de 30 ng.kg⁻¹.min⁻¹. Aucun effet secondaire n'était observé. D'autres études sont nécessaires afin d'étudier l'effet de la prostacycline sur la mortalité et la durée de ventilation mécanique. En l'état actuel des connaissances cette thérapeutique ne peut pas être recommandée.

9.8. Techniques de circulation extracorporelle

Ces techniques permettent à la fois d'assurer les échanges gazeux et les fonctions de perfusion. Dans une étude rétrospective, le taux de mortalité était de 26 % dans le groupe traité par technique de circulation extra-corporelle (CEC) et de 49 % dans le groupe sans CEC [149]. Cependant, cette technique est très coûteuse, peut entraîner de graves complications hémorragiques et infectieuses et n'a toujours pas démontré de bénéfice clair en termes de survie. Actuellement, en France, une technique de CEC veino-veineuse n'est proposée que pour les enfants pesant moins de 15 kg en SDRA réfractaire. En dehors de protocole de recherche, ces techniques ne peuvent pas être recommandées mais les indications doivent être discutées au cas par cas.

En conclusion, à l'heure actuelle et à partir des résultats des études cliniques pédiatriques, aucune thérapeutique adjuvante ne peut être recommandée dans le SDRA de l'enfant. Elles permettent dans certains cas, seules ou en association, d'améliorer l'oxygénation mais leur intérêt sur la survie, la durée de ventilation et la durée de séjour en réanimation n'est pas démontrée. Le choix entre ces différentes thérapeutiques adjuvantes devra tenir compte de leur efficacité mais aussi de leur innocuité et de leur coût.

10. Complications et séquelles du SDRA

Seules quatre séries de cas non contrôlées pédiatriques décrivent les séquelles fonctionnelles respiratoires à distance d'un épisode aigu de SDRA [150–153].

Cinq ans en moyenne après le séjour en réanimation, Abraham et al. n'observaient des anomalies que dans deux cas sur sept : une diminution de la diffusion et une désaturation à l'effort. Dans l'étude de Fanconi et al., les neuf enfants éva-

lués entre un et quatre ans après l'épisode aigu avaient des poumons inhomogènes (8/9) et/ou une hypoxémie (7/9), des anomalies obstructives (2/9) ou une hyperinflation (2/9) [151]. Il existait une corrélation entre ces anomalies et le niveau de *Pep* en ventilation mécanique d'une part et la durée d'oxygénothérapie avec une $FiO_2 > 0,5$. Golder et al. ont rapporté cinq cas d'insuffisance respiratoire aiguë hypoxique dont trois SDRA suivis un an après l'épisode initial [150]. Tous présentaient des sibilants, quatre cas sur cinq nécessitaient des bronchodilatateurs et quatre cas sur cinq avaient un syndrome restrictif prédominant. Dans l'étude de Weiss et al., 14 enfants étaient évalués en moyenne 23 mois après un SDRA [152]. Aucune hypoxie, aucune limitation d'activité n'étaient objectivée et un seul enfant présentait une hypertrophie ventriculaire gauche à l'échographie cardiaque. Sept enfants présentaient des troubles de la capacité de diffusion et six avaient une réponse positive aux bronchodilatateurs. Parmi les 11 enfants explorés par spirométrie, sept présentaient des anomalies de type obstructif ou restrictif. Parmi les dix enfants ayant eu des mesures de volume pulmonaire, trois présentaient un syndrome restrictif et deux un syndrome obstructif. Dans cette étude une amélioration des anomalies ci dessus était constatée dans la première année alors qu'il y avait une stabilisation ultérieure. Ghio et al. dans une population de 41 sujets âgés de 7 à 61 ans explorés à un an avaient mis en évidence un plus grand risque de séquelles chez les sujets les plus jeunes [154]. L'hypothèse d'une susceptibilité du poumon en croissance était évoquée. Il est donc difficile de définir précisément les séquelles respiratoires des enfants atteints de SDRA même si l'existence de ces séquelles semble probable.

10.1. Les corticostéroïdes

Plusieurs arguments cliniques et physiopathologiques semblent justifier l'utilisation de la corticothérapie à la phase tardive du SDRA (phase fibroproliférative). Des résultats cliniques encourageants ont été rapportés chez l'adulte et en particulier un essai clinique randomisé portant sur de faibles effectifs a montré l'intérêt de la corticothérapie [155,156]. À partir de ces résultats, et en l'absence de données spécifiquement pédiatriques, la 20^e conférence de consensus française « Corticothérapie au cours du choc septique et du SDRA » d'octobre 2000 s'est prononcée en faveur de l'utilisation des corticoïdes à la phase tardive du SDRA de l'enfant. L'expérience rapportée en pédiatrie est très faible [157,158]. Cependant, comme aucune étude pédiatrique ni adulte n'est venue confirmer ces premiers résultats, le recours systématique à la corticothérapie à la phase fibroproliférative du SDRA de l'enfant ne peut être recommandé.

L'intérêt d'une biopsie pulmonaire préalable à la mise en route du traitement par corticothérapie n'est pas démontré. Kornecki et Schemie ont analysé rétrospectivement une série d'enfants en insuffisance respiratoire aiguë ayant eu une biopsie pulmonaire [159]. Sur les 33 biopsies réalisées, 25 ont conduit à un changement de thérapeutique et dans 80 % des

cas une infection a été diagnostiquée alors que le LBA était non contributif. Malgré un taux de complications élevé (45 dont 33 % de complications barotraumatiques), les auteurs recommandaient de pratiquer de telles biopsies dans le cas de patients en insuffisance respiratoire persistante de cause inconnue.

Références

- [1] Davis SL, Furman DP, Costarino Jr. AT. Adult respiratory distress syndrome in children: associated disease, clinical course, and predictors of death. *J Pediatr* 1993;123:35–45.
- [2] Craig J, Kroon L. Advances in conventional and innovative therapies for respiratory distress syndrome in children. *AACN Clin Issues* 1996;7:529–42.
- [3] Evans DA, Wilmott RW, Whitsett JA. Surfactant replacement therapy for adult respiratory distress syndrome in children. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:328–36.
- [4] Durand P, Le Pommelet C, Orbach D, Devictor D, Huault G. Aspects actuels du syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'enfant. *Arch Pediatr* 1997;4:61–77.
- [5] Fraisse A, Paut O, Viard L, Camboulives J. Les développements récents dans le traitement du syndrome de détresse respiratoire aigu en pédiatrie. *Arch Pediatr* 1998;5:1107–21.
- [6] Anderson MR. Update on pediatric acute respiratory distress syndrome. *Respir Care* 2003;48:261–76 [discussion 276–8].
- [7] Randolph AG, Meert KL, O'Neil ME, Hanson JH, Luckett PM, Arnold JH, et al. The feasibility of conducting clinical trials in infants and children with acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1334–40.
- [8] Nichols DG, Walker LK, Wingard JR, Bender KS, Bezman M, Zahurak ML, et al. Predictors of acute respiratory failure after bone marrow transplantation in children. *Crit Care Med* 1994;22:1485–91.
- [9] Paret G, Ziv T, Barzilay A, Ben-Abraham R, Vardi A, Manisterski Y, et al. Ventilation index and outcome in children with acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol* 1998;26:125–8.
- [10] Ben-Abraham R, Moreh O, Augerten A, Vardi A, Harel R, Barzilay Z, et al. Adapting prognostic respiratory variables of ARDS in children to small-scale community needs. *J Crit Care* 1999;14:120–4.
- [11] Redding GJ. Current concepts in adult respiratory distress syndrome in children. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:261–6.
- [12] Farias JA, Frutos F, Esteban A, Flores JC, Retta A, Baltodano A, et al. What is the daily practice of mechanical ventilation in pediatric intensive care units? A multicenter study. *Intensive Care Med* 2004;30:918–25.
- [13] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. *Intensive Care Med* 1994;20:225–32.
- [14] 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.
- [15] Randolph AG, Wypij D, Venkataraman ST, Hanson JH, Gedeit RG, Meert KL, et al. Effect of mechanical ventilator weaning protocols on respiratory outcomes in infants and children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2561–8.
- [16] Pfenninger J, Gerber A, Tschappeler H, Zimmermann A. Adult respiratory distress syndrome in children. *J Pediatr* 1982;101:352–7.
- [17] Moller JC, Schaible T, Roll C, Schiffmann JH, Bindl L, Schrod L, et al. Treatment with bovine surfactant in severe acute respiratory distress syndrome in children: a randomized multicenter study. *Intensive Care Med* 2003;29:437–46.
- [18] Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:720–3.
- [19] Goh AY, Chan PW, Lum LC, Roziah M. Incidence of acute respiratory distress syndrome: a comparison of two definitions. *Arch Dis Child* 1998;79:256–9.
- [20] Keenan HT, Bratton SL, Martin LD, Crawford SW, Weiss NS. Outcome of children who require mechanical ventilatory support after bone marrow transplantation. *Crit Care Med* 2000;28:830–5.
- [21] Beards SC, Jackson A, Hunt L, Wood A, Frerk CM, Brear G, et al. Interobserver variation in the chest radiograph component of the lung injury score. *Anaesthesia* 1995;50:928–32.
- [22] Rubenfeld GD, Caldwell E, Granton J, Hudson LD, Matthay MA. Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS. *Chest* 1999;116:1347–53.
- [23] Meade MO, Cook RJ, Guyatt GH, Groll R, Kachura JR, Bedard M, et al. Interobserver variation in interpreting chest radiographs for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:85–90.
- [24] Dauger S, Angoulvant F, Lior J, Aizenfisz S, Benhayoun M, Beau-fils F. Etude de la variabilité d'interprétation de la radiographie pulmonaire dans le diagnostic de syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'enfant. *Réanimation* 2003;12:153s.
- [25] Bachmann DC, Pfenninger J. Respiratory syncytial virus triggered adult respiratory distress syndrome in infants: a report of two cases. *Intensive Care Med* 1994;20:61–3.
- [26] Hammer J, Numa A, Newth CJ. Acute respiratory distress syndrome caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Pulmonol* 1997;23:176–83.
- [27] Newth CJ, Stretton M, Deakers TW, Hammer J. Assessment of pulmonary function in the early phase of ARDS in pediatric patients. *Pediatr Pulmonol* 1997;23:169–75.
- [28] Timmons OD, Havens PL, Fackler JC. Predicting death in pediatric patients with acute respiratory failure. Pediatric Critical Care Study Group. Extracorporeal Life Support Organization. *Chest* 1995;108:789–97.
- [29] Anton N, Joffe KM, Joffe AR. Inability to predict outcome of acute respiratory distress syndrome in children when using high frequency oscillation. *Intensive Care Med* 2003;29:1763–9.
- [30] Chew MS, Poelaert J. Accuracy and repeatability of pediatric cardiac output measurement using Doppler: 20-year review of the literature. *Intensive Care Med* 2003;29:1889–94.
- [31] Flori HR, Pitet JF. Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *New Horizons* 1999;7:287–311.
- [32] Zeltner TB, Burri PH. The postnatal development and growth of the human lung. II. Morphology. *Respir Physiol* 1987;67:269–82.
- [33] Zeltner TB, Caduff JH, Gehr P, Pfenninger J, Burri PH. The postnatal development and growth of the human lung. I Morphometry. *Respir Physiol* 1987;67:247–67.
- [34] Sarnaik AP, Meert KL, Pappas MD, Simpson PM, Lieh-Lai MW, Heidemann SM. Predicting outcome in children with severe acute respiratory failure treated with high-frequency ventilation. *Crit Care Med* 1996;24:1396–402.
- [35] Deakers TW, Reynolds G, Stretton M, Newth CJ. Cuffed endotracheal tubes in pediatric intensive care. *J Pediatr* 1994;125:57–62.
- [36] Newth CJ, Rachman B, Patel N, Hammer J. The use of cuffed versus uncuffed endotracheal tubes in pediatric intensive care. *J Pediatr* 2004;144:333–7.
- [37] Plotz FB, Slutsky AS, van Vught AJ, Heijnen CJ. Ventilator-induced lung injury and multiple system organ failure: a critical review of facts and hypotheses. *Intensive Care Med* 2004;30:1865–72.
- [38] Stuber F, Wrigge H, Schroeder S, Wetegrove S, Zinserling J, Hoeft A, et al. Kinetic and reversibility of mechanical ventilation-associated pulmonary and systemic inflammatory response in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med* 2002;28:834–41.

- [39] Flori HR, Ware LB, Glidden D, Matthay MA. Early elevation of plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 in pediatric acute lung injury identifies patients at increased risk of death and prolonged mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:315–21.
- [40] Mariani G, Cifuentes J, Carlo WA. Randomized trial of permissive hypercapnia in preterm infants. *Pediatrics* 1999;104:1082–8.
- [41] Thome UH, Carlo WA. Permissive hypercapnia. *Semin Neonatol* 2002;7:409–19.
- [42] Varughese M, Patole S, Shama A, Whitehall J. Permissive hypercapnia in neonates: the case of the good, the bad, and the ugly. *Pediatr Pulmonol* 2002;33:56–64.
- [43] Marraro GA. Innovative practices of ventilatory support with pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:8–20.
- [44] Royall J, Levin DL. Adult respiratory distress syndrome in pediatric patients. II. Management. *J Pediatr* 1988;112:335–47.
- [45] Deneke SM, Fanburg BL. Normobaric oxygen toxicity of the lung. *N Engl J Med* 1980;303:76–86.
- [46] Weinberger B, Laskin DL, Heck DE, Laskin JD. Oxygen toxicity in premature infants. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002;181:60–7.
- [47] Jenkinson SG. Oxygen toxicity. *New Horiz* 1993;1:504–11.
- [48] Carvalho CR, de Paula Pinto Schettino G, Maranhao B, Bethlem EP. Hyperoxia and lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4:300–4.
- [49] Smith BE, Scott PV, Fischer HB, Johnston P. Absence of pulmonary oxygen toxicity in association with high-frequency jet ventilation. *Lancet* 1984;1:505.
- [50] Capellier G, Beuret P, Clement G, Depardieu F, Ract C, Regnard J, et al. Oxygen tolerance in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 1998;24:422–8.
- [51] Dobyns EL, Anas NG, Fortenberry JD, Deshpande J, Cornfield DN, Tasker RC, et al. Interactive effects of high-frequency oscillatory ventilation and inhaled nitric oxide in acute hypoxemic respiratory failure in pediatrics. *Crit Care Med* 2002;30:2425–9.
- [52] Kornecki A, Frndova H, Coates AL, Shemie SD. A randomized trial of prolonged prone positioning in children with acute respiratory failure. *Chest* 2001;119:211–8.
- [53] Ream RS, Hauver JF, Lynch RE, Kountzman B, Gale GB, Mink RB. Low-dose inhaled nitric oxide improves the oxygenation and ventilation of infants and children with acute, hypoxemic respiratory failure. *Crit Care Med* 1999;27:989–96.
- [54] Dobyns EL, Cornfield DN, Anas NG, Fortenberry JD, Tasker RC, Lynch A, et al. Multicenter randomized controlled trial of the effects of inhaled nitric oxide therapy on gas exchange in children with acute hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr* 1999;134:406–12.
- [55] Willson DF, Zaritsky A, Bauman LA, Dockery K, James RL, Conrad D, et al. Instillation of calf lung surfactant extract (calfactant) is beneficial in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. Members of the Mid-Atlantic Pediatric Critical Care Network. *Crit Care Med* 1999;27:188–95.
- [56] Day RW, Allen EM, Witte MK. A randomized, controlled study of the 1-hour and 24-hour effects of inhaled nitric oxide therapy in children with acute hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1997;112:1324–31.
- [57] Rosenberg RB, Broner CW, Peters KJ, Anglin DL, Paulson TE, Spear RM, et al. High-frequency ventilation for acute pediatric respiratory failure. High-frequency pressure-control ventilation with high positive end-expiratory pressure in children with acute respiratory distress syndrome. *Chest* 1993;104:1216–21.
- [58] Arnold JH, Hanson JH, Toro-Figuero LO, Gutierrez J, Berens RJ, Anglin DL. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure. *Crit Care Med* 1994;22:1530–9.
- [59] Curley MA, Thompson JE, Arnold JH. The effects of early and repeated prone positioning in pediatric patients with acute lung injury. *Chest* 2000;118:156–63.
- [60] Murdoch IA, Storman MO. Improved arterial oxygenation in children with the adult respiratory distress syndrome: the prone position. *Acta Paediatr* 1994;83:1043–6.
- [61] Paulson TE, Spear RM, Silva PD, Peterson BM. High-frequency pressure-control ventilation with high positive end-expiratory pressure in children with acute respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1996;129:566–73.
- [62] Casado-Flores J, Martinez de Azagra A, Ruiz-Lopez MJ, Ruiz M, Serrano A. Pediatric ARDS: effect of supine-prone postural changes on oxygenation. *Intensive Care Med* 2002;28:1792–6.
- [63] Marini JJ, Gattinoni L. Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: a consensus of two. *Crit Care Med* 2004;32:250–5.
- [64] Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. Acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1332–47.
- [65] Nader-Djalal N, Knight PR, Davidson BA, Johnson K. Hyperoxia exacerbates microvascular lung injury following acid aspiration. *Chest* 1997;112:1607–14.
- [66] Beck JM, Preston AM, Wilcoxon SE, Morris SB, White ES, Paine 3rd R. Pneumocystis pneumonia increases the susceptibility of mice to sublethal hyperoxia. *Infect Immun* 2003;71:5970–8.
- [67] O'Reilly PJ, Hickman-Davis JM, Davis IC, Matalon S. Hyperoxia impairs antibacterial function of macrophages through effects on actin. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;28:443–50.
- [68] Kohno M, Ishizaka A, Sawafuji M, Koh H, Hirayama Y, Ikeda E, et al. Hyperoxia-induced emphysematous changes in subacute phase of endotoxin-induced lung injury in rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;287:L184–L190.
- [69] Finkelstein JN, Johnston CJ. Enhanced sensitivity of the postnatal lung to environmental insults and oxidant stress. *Pediatrics* 2004;113:1092–6.
- [70] Yi M, Jankov RP, Belcastro R, Humes D, Copland I, Shek S, et al. Opposing effects of 60% oxygen and neutrophil influx on alveologenesis in the neonatal rat. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1188–96.
- [71] Bhandari V. Developmental differences in the role of interleukins in hyperoxic lung injury in animal models. *Front Biosci* 2002;7:d1624–d1633.
- [72] Massaro D, Massaro GD. Invited Review: pulmonary alveoli: formation, the “call for oxygen,” and other regulators. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;282:L345–L358.
- [73] Coalson JJ, Winter V, De Lemos RA. Decreased alveolarization in baboon survivors with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:640–6.
- [74] Randell SH, Mercer RR, Young SL. Postnatal growth of pulmonary acini and alveoli in normal and oxygen-exposed rats studied by serial section reconstructions. *Am J Anat* 1989;186:55–68.
- [75] Dauger S, Ferdjadj L, Saumon G, Vardon G, Peuchmaur M, Gaultier C, et al. Neonatal exposure to 65% oxygen durably impairs lung architecture and breathing pattern in adult mice. *Chest* 2003;123:530–8.
- [76] Blanco LN, Frank L. The formation of alveoli in rat lung during the third and fourth postnatal weeks: effect of hyperoxia, dexamethasone, and deferoxamine. *Pediatr Res* 1993;34:334–40.
- [77] Hosford GE, Olson DM. Effects of hyperoxia on VEGF, its receptors, and HIF-2alpha in the newborn rat lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003;285:L161–L168.
- [78] Maniscalco WM, Watkins RH, Finkelstein JN, Campbell MH. Vascular endothelial growth factor mRNA increases in alveolar epithelial cells during recovery from oxygen injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;13:377–86.
- [79] Le Cras TD, Spitzmiller RE, Albertine KH, Greenberg JM, Whitsett JA, Akeson AL. VEGF causes pulmonary hemorrhage, hemosiderosis, and air space enlargement in neonatal mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;287:L134–L142.
- [80] Paulson TE, Spear RM, Peterson BM. New concepts in the treatment of children with acute respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1995;127:163–75.

- [81] Matthews BD, Noviski N. Management of oxygenation in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:459–70.
- [82] Dahlem P, Van Aalderen WM, De Neef M, Dijkgraaf MG, Bos AP. Randomized controlled trial of aerosolized prostacyclin therapy in children with acute lung injury. *Crit Care Med* 2004;32:1055–60.
- [83] Rapport technique et clinique : Appel d'offres n° 015 2001, pour la fourniture et l'installation, le montage et la mise en service de ventilateurs et autres dispositifs nécessaires à leur usage à l'ensemble des établissements hospitaliers de l'AP-HP. AGEPS 2002:71.
- [84] 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.
- [85] Rosen WC, Mammel MC, Fisher JB, Coleman JM, Bing DR, Holloman KK, et al. The effects of bedside pulmonary mechanics testing during infant mechanical ventilation: a retrospective analysis. *Pediatr Pulmonol* 1993;16:147–52.
- [86] MacIntyre NR, McConnell R, Cheng KC, Sane A. Patient-ventilator flow dyssynchrony: flow-limited versus pressure-limited breaths. *Crit Care Med* 1997;25:1671–7.
- [87] el-Khatib MF, Chatburn RL, Potts DL, Blumer JL, Smith PG. Mechanical ventilators optimized for pediatric use decrease work of breathing and oxygen consumption during pressure-support ventilation. *Crit Care Med* 1994;22:1942–8.
- [88] 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.
- [89] Branson RD, Johannigman JA. What is the evidence base for the newer ventilation modes? *Respir Care* 2004;49:742–60.
- [90] Bonmarchand G, Minnaret G. Innovations technologiques : les nouveaux modes de ventilation à pression prééquilibrée garantissant un volume courant et/ou une ventilation minute. In: *Actualités en réanimation et urgences* 2003. Paris: Société de réanimation de langue française; 2003. p. 76–88.
- [91] Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:294–323.
- [92] van Kaam AH, de Jaegere A, Haitsma JJ, Van Aalderen WM, Kok JH, Lachmann B. Positive pressure ventilation with the open lung concept optimizes gas exchange and reduces ventilator-induced lung injury in newborn piglets. *Pediatr Res* 2003;53:245–53.
- [93] Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:54–61.
- [94] Lemaire F. Controverse autour des essais sur la réduction du volume courant au cours du SDRA. *Reanim* 2004;13:8–12.
- [95] Neve V, Leclerc F, Noizet O, Vernoux S, Leteurtre S, Forget P, et al. Influence of respiratory system impedance on volume and pressure delivered at the Y piece in ventilated infants. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:418–25.
- [96] Cannon ML, Cornell J, Tripp-Hamel DS, Gentile MA, Hubble CL, Meliones JN, et al. Tidal volumes for ventilated infants should be determined with a pneumotachometer placed at the endotracheal tube. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2109–12.
- [97] Castle RA, Dunne CJ, Mok Q, Wade AM, Stocks J. Accuracy of displayed values of tidal volume in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2002;30:2566–74.
- [98] Les recommandations des experts de la SRLF. Le monitoring et les alarmes ventilatoires des malades ventilés artificiellement. *Réanim Urgences* 2000;9:407–12.
- [99] Prodhon P, Noviski N. Pediatric acute hypoxemic respiratory failure: management of oxygenation. *J Intensive Care Med* 2004;19:140–53.
- [100] Hammer J, Patel N, Newth CJ. Effect of forced deflation maneuvers upon measurements of respiratory mechanics in ventilated infants. *Intensive Care Med* 2003;29:2004–8.
- [101] Neve V, Leclerc F, de la Roque ED, Leteurtre S, Riou Y. Overdistension in ventilated children. *Crit Care* 2001;5:196–203.
- [102] Kano S, Lanteri CJ, Duncan AW, Sly PD. Influence of nonlinearities on estimates of respiratory mechanics using multilinear regression analysis. *J Appl Physiol* 1994;77:1185–97.
- [103] Neve V, de la Roque ED, Leclerc F, Leteurtre S, Dorkenoo A, Sadik A, et al. Ventilator-induced overdistension in children: dynamic versus low-flow inflation volume-pressure curves. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:139–47.
- [104] Roupie E, Dambrosio M, Servillo G, Mentec H, el Atrous S, Beydon L, et al. Titration of tidal volume and induced hypercapnia in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:121–8.
- [105] Papastamelos C, Panitch HB, England SE, Allen JL. Developmental changes in chest wall compliance in infancy and early childhood. *J Appl Physiol* 1995;78:179–84.
- [106] Sivan Y, Deakers TW, Newth CJ. Effect of positive end-expiratory pressure on respiratory compliance in children with acute respiratory failure. *Pediatr Pulmonol* 1991;11:103–7.
- [107] de Wildt SN, de Hoog M, Vinks AA, van der Giesen E, van den Anker JN. Population pharmacokinetics and metabolism of midazolam in pediatric intensive care patients. *Crit Care Med* 2003;31: 1952–8.
- [108] Rigby-Jones AE, Nolan JA, Priston MJ, Wright PM, Sneyd JR, Wolf AR. Pharmacokinetics of propofol infusions in critically ill neonates, infants, and children in an intensive care unit. *Anesthesiol* 2002;97:1393–400.
- [109] Ann Fr Anesth Reanim 2000;19:fi98–fi105 [Recommandations pour la pratique clinique : sédation, analgésie et curarisation en réanimation, texte court, SFAR–SRLF].
- [110] Wolf A, Weir P, Segar P, Stone J, Shield J. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet* 2001;357:606–7.
- [111] Arenas-Lopez S, Riphagen S, Tibby SM, Durward A, Tomlin S, Davies G, et al. Use of oral clonidine for sedation in ventilated paediatric intensive care patients. *Intensive Care Med* 2004;30:1625–9.
- [112] Marx CM, Smith PG, Lowrie LH, Hamlett KW, Ambuel B, Yamashita TS, et al. Optimal sedation of mechanically ventilated pediatric critical care patients. *Crit Care Med* 1994;22:163–70.
- [113] Brunow de Carvalho W, Lucas da Silva PS, Paulo CS, Fonseca MM, Belli LA. Comparison between the Comfort and Hartwig sedation scales in pediatric patients undergoing mechanical lung ventilation. *Sao Paulo Med J* 1999;117:192–6.
- [114] van Dijk M, de Boer JB, Koot HM, Tibboel D, Passchier J, Duivenvoorden HJ. The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3-year-old infants. *Pain* 2000;84: 367–77.
- [115] Courtman SP, Wardurgh A, Petros AJ. Comparison of the bispectral index monitor with the Comfort score in assessing level of sedation of critically ill children. *Intensive Care Med* 2003;29:2239–46.
- [116] Berkenbosch JW, Fichter CR, Tobias JD. The correlation of the bispectral index monitor with clinical sedation scores during mechanical ventilation in the pediatric intensive care unit. *Anesth Analg* 2002;94:506–11.
- [117] Tabarki B, Coffinieres A, Van Den Bergh P, Huault G, Landrieu P, Sebire G. Critical illness neuromuscular disease: clinical, electrophysiological, and prognostic aspects. *Arch Dis Child* 2002;86: 103–7.
- [118] Martin LD, Bratton SL, Quint P, Mayock DE. Prospective documentation of sedative, analgesic, and neuromuscular blocking agent use in infants and children in the intensive care unit: A multicenter perspective. *Pediatr Crit Care Med* 2001;2:205–10.
- [119] Cam BV, Tuan DT, Fonsmark L, Poulsen A, Tien NM, Tuan HM, et al. Randomized comparison of oxygen mask treatment vs. nasal continuous positive airway pressure in dengue shock syndrome with acute respiratory failure. *J Trop Pediatr* 2002;48:335–9.
- [120] Padman R, Lawless ST, Kettrick RG. Noninvasive ventilation via bilevel positive airway pressure support in pediatric practice. *Crit Care Med* 1998;26:169–73.

- [121] Fortenberry JD, Del Toro J, Jefferson LS, Evey L, Haase D. Management of pediatric acute hypoxemic respiratory insufficiency with bilevel positive pressure (BiPAP) nasal mask ventilation. *Chest* 1995; 108:1059–64.
- [122] Essouri S, Chevret L, Durand P, Fauroux B, Haas V, Devictor D. Non invasive positive pressure ventilation (NIPPV) in PICU : a promising approach of respiratory support. *Pediatr Crit Care Med* 2005; (in press).
- [123] Piastra M, Antonelli M, Chiaretti A, Polidori G, Polidori L, Conti G. Treatment of acute respiratory failure by helmet-delivered non-invasive pressure support ventilation in children with acute leukemia: a pilot study. *Intensive Care Med* 2004;30:472–6.
- [124] Fauroux B. La ventilation non invasive lors des décompensations respiratoires aiguës de l'enfant (nouveau-nés exclu). In: Laugier G, Beaufils F, editors. *Réanimation pédiatrique, progrès en pédiatrie*. Paris: Doin; 2003. p. 14.
- [125] Goodman AM, Pollack MM. Hemodynamic effects of high-frequency oscillatory ventilation in children. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:371–4.
- [126] Shekerdemian L, Bohn D. Cardiovascular effects of mechanical ventilation. *Arch Dis Child* 1999;80:475–80.
- [127] Tibby SM, Hatherill M, Murdoch IA. Use of transesophageal Doppler ultrasonography in ventilated pediatric patients: derivation of cardiac output. *Crit Care Med* 2000;28:2045–50.
- [128] Tibby SM, Hatherill M, Durward A, Murdoch IA. Are transoesophageal Doppler parameters a reliable guide to paediatric haemodynamic status and fluid management? *Intensive Care Med* 2001;27:201–5.
- [129] Mohan UR, Britto J, Habibi P, de MC, Nadel S. Noninvasive measurement of cardiac output in critically ill children. *Pediatr Cardiol* 2002; 23:58–61.
- [130] Pauli C, Fakler U, Genz T, Hennig M, Lorenz HP, Hess J. Cardiac output determination in children: equivalence of the transpulmonary thermodilution method to the direct Fick principle. *Intensive Care Med* 2002;28:947–52.
- [131] Venkataraman ST, Thompson AE, Orr RA. Femoral vascular catheterization in critically ill infants and children. *Clin Pediatr (Phila)* 1997; 36:311–9.
- [132] Graves PW, Davis AL, Maggi JC, Nussbaum E. Femoral artery cannulation for monitoring in critically ill children: prospective study. *Crit Care Med* 1990;18:1363–6.
- [133] Relvas MS, Silver PC, Sagy M. Prone positioning of pediatric patients with ARDS results in improvement in oxygenation if maintained > 12 h daily. *Chest* 2003;124:269–74.
- [134] Curley MAQ, Fineman LD, Cvijanovich N, Grant MJC, Barr FE, Steinhorn D, et al. Prone positioning in pediatric acute lung injury. Results of a randomized controlled clinical trial. In: 15th ESPNIC medical and nursing annual congress Final programme & abstract book. Vol. O-033. London: ESPNIC; 2004. p. 77 (abstract).
- [135] Arnold JH, Anas NG, Luckett P, Cheifetz IM, Reyes G, Newth CJ, et al. High-frequency oscillatory ventilation in pediatric respiratory failure: a multicenter experience. *Crit Care Med* 2000;28:3913–9.
- [136] Sarnaik AP, Lieh-Lai M. Adult respiratory distress syndrome in children. *Pediatr Clin North Am* 1994;41:337–63.
- [137] Demirakca S, Dotsch J, Knothe C, Magsaam J, Reiter HL, Bauer J, et al. Inhaled nitric oxide in neonatal and pediatric acute respiratory distress syndrome: dose response, prolonged inhalation, and weaning. *Crit Care Med* 1996;24:1913–9.
- [138] Troncy E, Francoeur M, Blaise G. Inhaled nitric oxide: clinical applications, indications, and toxicology. *Can J Anaesth* 1997;44:973–88.
- [139] Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC, Hauser DL, Criner GJ, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 1998;26: 15–23.
- [140] Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. *Intensive Care Med* 1999;25:911–9.
- [141] Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, Straube RC, Criner GJ, Davis Jr. K, et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1603–9.
- [142] Hirschl RB, Pranikoff T, Gauger P, Schreiner RJ, Dechert R, Bartlett RH. Liquid ventilation in adults, children, and full-term neonates. *Lancet* 1995;346:1201–2.
- [143] Gauger PG, Pranikoff T, Schreiner RJ, Moler FW, Hirschl RB. Initial experience with partial liquid ventilation in pediatric patients with the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1996;24:16–22.
- [144] Pranikoff T, Gauger PG, Hirschl RB. Partial liquid ventilation in newborn patients with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1996;31:613–8.
- [145] Dassieu G, Brochard L, Benani M, Avenel S, Danan C. Continuous tracheal gas insufflation in preterm infants with hyaline membrane disease. A prospective randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:826–31.
- [146] Dassieu G, Brochard L, Agudze E, Patkai J, Janaud JC, Danan C. Continuous tracheal gas insufflation enables a volume reduction strategy in hyaline membrane disease: technical aspects and clinical results. *Intensive Care Med* 1998;24:1076–82.
- [147] Claure N, D'Ugard C, Bancalari E. Elimination of ventilator dead space during synchronized ventilation in premature infants. *J Pediatr* 2003;143:315–20.
- [148] Kalous P, Kokstein Z. Instrumental dead space in neonatology, and its elimination by continuous tracheal gas insufflation during conventional ventilation. *Acta Paediatr* 2003;92:518–24.
- [149] Green TP, Timmons OD, Fackler JC, Moler FW, Thompson AE, Sweeney MF. The impact of extracorporeal membrane oxygenation on survival in pediatric patients with acute respiratory failure. Pediatric Critical Care Study Group. *Crit Care Med* 1996;24:323–9.
- [150] Golder ND, Lane R, Tasker RC. Timing of recovery of lung function after severe hypoxemic respiratory failure in children. *Intensive Care Med* 1998;24:530–3.
- [151] Fanconi S, Kraemer R, Weber J, Tschaeppeler H, Pfenninger J. Long-term sequelae in children surviving adult respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1985;106:218–22.
- [152] Weiss I, Ushay HM, DeBruin W, O'Loughlin J, Rosner I, Notterman D. Respiratory and cardiac function in children after acute hypoxemic respiratory failure. *Crit Care Med* 1996;24:148–54.
- [153] Ben-Abraham R, Weinbroum AA, Roizin H, Efrati O, Augarten A, Harel R, et al. Long-term assessment of pulmonary function tests in pediatric survivors of acute respiratory distress syndrome. *Med Sci Monit* 2002;8:CR153–CR157.
- [154] Ghio AJ, Elliott CG, Crapo RO, Berlin SL, Jensen RL. Impairment after adult respiratory distress syndrome. An evaluation based on American Thoracic Society recommendations. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1158–62.
- [155] Meduri GU, Chinn AJ, Leeper KV, Wunderink RG, Tolley E, Winer-Muram HT, et al. Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS. Patterns of response and predictors of outcome. *Chest* 1994;105:1516–27.
- [156] Meduri GU, Tolley EA, Chrousos GP, Stentz F. Prolonged methylprednisolone treatment suppresses systemic inflammation in patients with unresolving acute respiratory distress syndrome: evidence for inadequate endogenous glucocorticoid secretion and inflammation-induced immune cell resistance to glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:983–91.
- [157] Goh AY, Sekaran D, Roziah M. Corticosteroid rescue in late paediatric acute respiratory distress syndrome. *Respirology* 1999;4:295–7.
- [158] Martinot A, Fourier C, Cremer R, Hue V, Deschildre A, Leclerc F. Short-course, high-dose corticosteroid treatment in six children with late ARDS. *Pediatr Pulmonol* 1997;23:314–6.
- [159] Kornecki A, Shemie SD. Open lung biopsy in children with respiratory failure. *Crit Care Med* 2001;29:1247–50.