

Le traitement de l'insuffisance respiratoire aiguë par l'oxygénation extracorporelle au moyen d'un oxygénateur à membrane (ECMO) : les origines

Treatment of Acute Respiratory Failure Using Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO): the Origins

F. Lemaire

© SRLF et Springer-Verlag France 2014

Résumé Appliquée au traitement d'une entité pathologique récemment apparue, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, l'oxygénation extracorporelle à l'aide d'un oxygénateur à membrane (ECMO) s'est développée au début des années 1970. Un essai randomisé de grande taille, organisé par le National Institute of Health et dont les résultats ont été publiés en 1979, n'a pu démontrer sa supériorité par rapport au traitement conventionnel, la ventilation artificielle avec pression expiratoire positive. La dérivation veinoartérielle fémorale était le mode de canulation le plus utilisé. De très nombreuses complications ont émaillé ces premières tentatives : ischémie du membre canulé, infections, saignement du site chirurgical, accidents d'hypo- ou d'hypercoagulation, mauvaise distribution du sang oxygéné... L'absence de démonstration de l'efficacité de la technique, son coût, les nombreuses complications qu'elle induisait ont entraîné son arrêt momentané, avant qu'elle ne renaisse sous une forme différente, mieux maîtrisée : la ventilation à basse fréquence en pression positive avec épuration extracorporelle du CO₂. Néanmoins, la mise au point et l'évaluation de l'ECMO ont joué un rôle majeur dans l'avènement de la réanimation moderne.

Mots clés Insuffisance respiratoire aiguë · ECMO · Syndrome de détresse respiratoire aiguë · Histoire

Abstract Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) applied to acute respiratory distress syndrome was clinically used as soon as the early seventies. A large randomized trial

sponsored by the US National Institute of Health failed to show superiority over conventional treatment, i.e. mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure. Mortality was high (95%) in both arms. Venoarterial bypass was the most commonly used route for perfusion at that time. Overall complications were common, some of them deadly: hemolysis, bleeding, hypo- or hyper-coagulation, superinfections, lower limb ischemia, lack of oxygenation of coronary and bronchial arteries... Large utilization stopped after the ECMO trial results were published in JAMA, in 1979. During the eighties, L. Gattinoni and collaborators renewed the rationale of extracorporeal support and started to implement what was called "low frequency positive pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal", with much better results.

Keywords Acute respiratory failure · ECMO · Acute respiratory distress syndrome · History

La décennie 1970 a vu naître la réanimation moderne. La description, l'exploration et le traitement du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA, en anglais ARDS), décrit à la fin des années 1960 par Ashbaugh et al. [1], en ont été tout à la fois le creuset, l'outil et le symbole : description des caractéristiques mécaniques des poumons œdémateux et de l'efficacité de la pression expiratoire positive (PEEP) par Falke et al. en 1972 [2] et Suter et al. en 1975 [3], oxygénation extracorporelle (ECMO) par Hill et al. [4] et Zapol et al. [5], premiers essais sur l'animal de la ventilation à basse fréquence avec extraction du CO₂ (Gattinoni et al. [6]), mise en œuvre de nouveaux outils diagnostiques, tel le cathétérisme cardiaque droit de Swan-Ganz [7], ou

F. Lemaire (✉)
92 rue d'Alésia, F-75014 Paris, France
e-mail : f.lemaire@numericable.com

thérapeutiques, tel le Servo ventilator [8,9], un ventilateur artificiel révolutionnaire.

On ne partait pourtant pas de rien.

La réanimation était en fait apparue 20 ans auparavant, en 1952, à Copenhague, dans la suite d'une dramatique épidémie de poliomyélite. Bjorn Ibsen [10], anesthésiste au Blegdamhospitalet, avait alors réalisé une trachéotomie suivie d'une ventilation manuelle prolongée sur une jeune patiente en train de mourir de détresse respiratoire. Le premier, il avait eu l'intuition que l'atteinte respiratoire de la poliomyélite n'était pas provoquée par une encéphalite virale, comme il était communément admis alors, mais par une paralysie des muscles respiratoires et une hypoventilation alvéolaire. Pendant les mois qui suivirent, tant que dura l'épidémie, tous les patients atteints de paralysie respiratoire furent trachéotomisés et ventilés au ballon par des centaines d'étudiants et d'infirmières réquisitionnés à cet effet. Ultérieurement, la ventilation manuelle fut remplacée par le respirateur artificiel, dont l'Angström 300 est resté longtemps l'exemple emblématique. Une unité hospitalière dédiée fut construite, la réanimation, exclusivement respiratoire initialement, était née. L'épidémie s'étendit ensuite au reste de l'Europe. En France, averti de l'expérience danoise, le Pr Mollaret obtint des pouvoirs publics la création, dans son service de pathologie infectieuse à l'hôpital Claude-Bernard, d'une unité de réanimation dont il avait confié la mise en œuvre à ses tout jeunes collaborateurs, M. Goulon, M. Rapin, J. Lissac et J.J. Pocidalo.

Au-delà de l'anecdote, ce qui est devenu la norme en matière de traitement à partir de ce moment a été la ventilation en pression positive inspiratoire, rompant avec le dogme en vigueur de la ventilation en pression négative délivrée par un poumon d'acier, qui avait l'inconvénient majeur de ne pouvoir surmonter la résistance des voies aériennes. Pendant les 20 ans qui ont suivi, la ventilation artificielle a été utilisée exclusivement comme traitement des hypoventilations alvéolaires, qu'elles soient d'origine infectieuse (polio, tétanos), toxiques (barbituriques) ou chroniques (poussées de bronchopneumonie chronique obstructive). La technicité de cette médecine nouvelle a imposé partout en Europe la création d'unités hospitalières dédiées, confiées à des spécialistes formés.

Mais, à la fin des années 1960, une nouvelle forme d'insuffisance respiratoire était apparue, ou, plutôt, avait été reconnue, résistante à la ventilation artificielle « classique », et causée cette fois non par une hypoventilation alvéolaire, mais par une hypoxémie que l'on avait vite qualifiée de « réfractaire » [11]. C'était cette nouvelle variété d'insuffisance respiratoire qu'une équipe médicale de Denver venait de décrire dans le *Lancet* [1] sous l'appellation de SDRA, et dont de nombreuses publications allaient ensuite décrire la diffusion mondiale, la fréquence et la gravité [12,13].

Son substratum anatomique était un œdème pulmonaire dont l'origine n'était pas une classique insuffisance cardiaque gauche, mais une augmentation de la perméabilité alvéolaire, parfois massive, d'où ce nom d'œdème « lésionnel » fréquemment utilisé à l'époque. Cette fuite capillaire n'avait pas encore été identifiée à la manifestation locale, pulmonaire, d'un état septique généralisé, sans doute parce que son étiologie était le plus souvent à l'époque une pneumopathie infectieuse, bactérienne ou virale.

Dans les premières définitions du SDRA, l'élimination d'une insuffisance ventriculaire gauche était indispensable ; aussi la mesure des pressions de remplissage du ventricule gauche, obtenue au lit du malade au moyen du cathéter de Swan-Ganz [7], était-elle essentielle : elle ne devait pas dépasser 25 mmHg initialement [5], un plafond abaissé ensuite à 18 mmHg [14]. La pierre angulaire du traitement restait la ventilation artificielle en pression inspiratoire positive, mais le maintien d'un volume pulmonaire qui permît l'oxygénation du sang imposait de maintenir une pression positive également pendant l'expiration, la PEEP. Une nouvelle génération de ventilateurs venait d'apparaître, permettant de régler finement les volumes gazeux désirés [9]. La « titration » de la PEEP allait devenir un champ majeur d'exploration clinique pendant les décennies à venir [15], dans la suite des articles précurseurs de Falke et al. et de Suter et al. [2,3], avant que celle du volume courant ne la remplace, lorsque fut reconnue la dangerosité du barotraumatisme lié à la ventilation mécanique [16].

Une nouvelle pathologie, des instruments de mesure inédits, des outils thérapeutiques puissants, une nouvelle génération de réanimateurs : il fallait maintenant un enjeu à la hauteur de cette modernité soudaine, ce serait le traitement de l'insuffisance respiratoire hypoxémique par l'oxygénation extracorporelle.

L'hypothèse était que la mise au repos du poumon pendant une durée prolongée, tout en assurant en extracorporel sa fonction d'échange gazeux, permettrait au poumon de guérir. « *Buying time with artificial lungs* » était le titre de l'éditorial que Zapol et Kitz [17] avaient consacré dans le *New England Journal of Medicine* à l'article de Hill et al. rapportant les premiers cas d'assistance respiratoire de longue durée en 1972 [4]. Ce concept peut à première vue paraître simpliste et rappeler les premiers et très primitifs traitements de la tuberculose d'avant-guerre : les repos prolongés en sanatorium, l'immobilisation plâtrée des maux de Pott ou les pneumothorax thérapeutiques, il était pourtant prophétique, bien au contraire. Les travaux consacrés au « barotraumatisme » de la ventilation mécanique allaient en effet démontrer dix ans plus tard la pertinence de cette approche [16]. En effet, le rationnel du retour en force de l'utilisation de l'ECMO auquel nous assistons aujourd'hui n'est pas tant de mettre

le poumon au repos que de réduire le barotraumatisme tout en assurant les échanges gazeux.

La chirurgie à cœur ouvert n'avait été possible depuis les années 1960 [18] qu'à la condition qu'une circulation extra-corporelle permette l'oxygénation du sang pendant toute la durée de l'interruption du fonctionnement cardiaque ; celle-ci ne durait alors au maximum que quelques heures, ce qu'autorisait le classique oxygénateur à bulles. Mais la prolongation de l'assistance pendant des jours, voire des semaines aurait causé une hémolyse insupportable. Il fallait donc mettre au point des circuits, des pompes et un échangeur gazeux qui ne thromboses pas, et qui ne causent ni hémolyse ni thrombopénie dans la durée. Plusieurs dispositifs, essentiellement des oxygénateurs à membrane, étaient disponibles ou à l'essai dès le début des années 1970 ; Gille, du groupe de Paul Sadoul à Nancy, avait déjà en 1975 recensé plus de 200 assistances pour insuffisance respiratoire aiguë [19], réalisées au moyen d'oxygénateurs proposés par six firmes différentes, dont Rhône-Poulenc en France [20].

L'utilisation de ces oxygénateurs à membrane en clinique humaine avait été rapide, les nouveaux dispositifs proposés par l'industrie étaient déjà testés chez des patients gravement hypoxémiques alors que les expérimentations animales se déroulaient encore. L'encadrement réglementaire de la recherche sur l'homme, aujourd'hui si contraignant, étant encore à venir : rapport Belmont en 1979 aux États-Unis, loi Huriet en France en 1988, directive européenne en 2001. Même si les résultats n'étaient pas au rendez-vous, les médecins-investigateurs dans ces années 1970 se croyaient légitimes puisqu'ils allaient « sauver des vies ».

Si les tentatives étaient nombreuses, ainsi que nous l'apprend le recensement effectué en 1975 par Gille [19], les publications étaient rares et ne rapportaient que des cas isolés, en général favorables. Mais, en 1972, le National Institute of Health (NIH) finançait et organisait un essai randomisé de grande envergure, l'ECMO Trial, dont l'investigateur coordinateur était W. Zapol. Cet essai, le premier dans le domaine du SDRA, allait comparer l'ECMO au traitement de référence, la ventilation artificielle avec PEEP. Le *JAMA* en a publié les résultats en 1976 [5]. Hélas, ceux-ci étaient désastreux, la mortalité étant de 95 % dans les deux groupes (Fig. 1) ! Cet essai « pivot » a été beaucoup critiqué par la suite, notamment en raison du côté « rustique » de certains critères d'inclusion : dans la catégorie « entrée rapide » dans l'étude, le critère majeur était la présence d'une PaO_2 inférieure à 50 mmHg en oxygène pur pendant au moins deux heures avec une PEEP supérieure ou égale à 5 cmH_2O . Or, certains de ces patients auraient probablement pu être sauvés avec un niveau de PEEP supérieur à 5... D'autres, décédés quelques heures à peine après la mise en route de la pompe, étaient déjà « moribonds » à l'inclusion. Quelques années plus tard, Rinaldo proposerait d'éliminer des essais

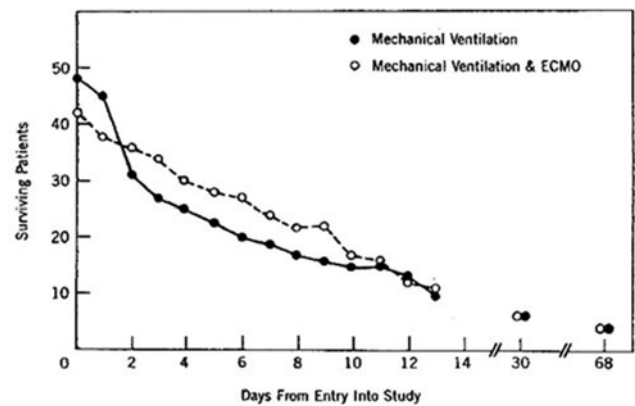


Fig. 1 Résultats de l'ECMO trial [5]

prospectifs en réanimation ces patients moribonds, dont l'inclusion ne pouvait que garantir des résultats négatifs [21]. En outre, plusieurs des sites participants à l'essai n'avaient aucune expertise préalable de la technique. Mais le résultat le plus marquant de cette publication a été le coup d'arrêt brutal donné à la diffusion de la procédure, à l'exception de rares exceptions. L'ECMO trial venait sans doute trop tôt, avec une technologie encore expérimentale confiée à des mains inexpérimentées. Les complications à l'époque étaient fréquentes, et beaucoup d'entre elles se sont révélées mortelles. Si la publication du *JAMA* est assez discrète sur ces « événements indésirables sévères », le recensement de Gille [19] est plus explicite (Tableaux 1,2) : problèmes

GAS EXCHANGE DURING VA BYPASS 431

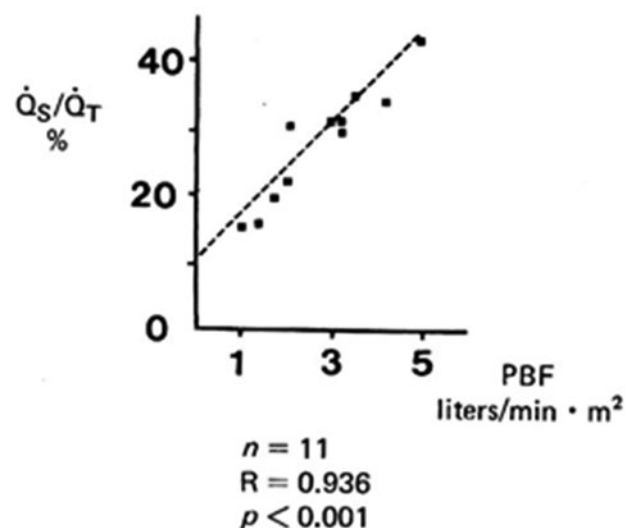


Fig. 2 Effets de la réduction du débit cardiaque (PBF) sur le shunt intrapulmonaire ($\dot{Q}_S/\dot{Q}_T$) [24]

Tableau 1 Problèmes techniques ($n = 8$) de l'*extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) en 1976, à partir des 217 assistances recensées par Gille [19]

Type	<i>n</i>
Non spécifié	2
Canule déplacée	1
Tubing (rupture due à une occlusion)	1
Pompe (rupture de la chambre)	3 (2 ^a)
(Court-circuit dans le moteur)	1 (a)

^a Patient décédé.

Tableau 2 Complications ($n = 46$) de l'*Extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) à partir des 217 assistances recensées en 1976 par Gille [19]

Nature	<i>n</i>
Hyper- ou hypocoagulation	20 (43 %)
Superinfection	15 (33 %)
Incidents cardiaques	4
Diminution du retour veineux	
Saignement du site chirurgical	3
Hemolysis (pump problem)	1
Pneumothorax bilatéral	1
Réaction anaphylactique	1
Fistule œsotrachéale	1

techniques (déplacements de canules, ruptures de tubulures, court-circuit et ruptures de pompe [quatre morts...]) ; complications diverses (dont l'imputabilité est d'ailleurs difficile à établir, aujourd'hui comme à l'époque) : hyper- ou hypocoagulation (43 %), « superinfection » (33 %), saignement du site chirurgical... En France, aucune grande série ne sera publiée malgré une utilisation notable de l'ECMO dans quelques centres, l'article du *JAMA* avait signé l'arrêt de son utilisation dans l'indication initiale, l'hypoxémie sévère du SDRA, au moins pour un temps.

Pendant toute la décennie 1970, le choix de la meilleure dérivation, veinoveineuse ou veinoartérielle, voire les deux associées, a été l'objet de recherches approfondies et de discussions serrées : un chapitre entier avec pas moins de sept articles dans l'ouvrage de Zapol et Qvist [22] qui relate les présentations faites en 1975 à Rungstedgaard, au Danemark. La voie veinoveineuse était réputée garantir une oxygénation plus homogène (notamment dans le cerveau) et un débit de perfusion supérieur [17]. La route veinoartérielle était cependant la plus usitée, en partie parce qu'elle avait le potentiel de soulager la circulation artérielle pulmonaire, dont on commençait à découvrir les anomalies au cours du SDRA, notamment une hypertension parfois sévère et qui pouvait menacer le fonctionnement du ventricule droit [23]. La canulation de l'artère fémorale pouvait provoquer une ischémie du membre inférieur, malgré la reperfusion de l'artère distale. Surtout, le degré d'oxygénation du système artériel était éminemment variable, fonction de la compétition entre le cœur du patient et la circulation extracorporelle. La limite supérieure du « front » d'oxygénation ne pouvait atteindre l'arche aortique qu'en cas de faible débit cardiaque et d'un bon débit de pompe. En revanche, si le débit cardiaque « propre » du patient était préservé et le débit de pompe insuffisant, seuls les membres inférieurs bénéficiaient d'une oxygénation satisfaisante ! Le risque de ne perfuser les artères coronaires et

bronchiques qu'avec un sang insuffisamment oxygéné est constamment souligné dans les publications de cette époque, même lorsque l'extrémité distale de la canule artérielle remontait haut dans l'aorte [23]. En outre, la déperfusion pulmonaire, quand l'aspiration veineuse était efficace, avait certes un effet spectaculaire sur le shunt intrapulmonaire et la PaO₂ artérielle [24,25], mais l'augmentation considérable des résistances vasculaires qu'elle induisait excluait de la circulation les zones pulmonaires les plus lésées, pouvant même conduire à leur nécrose [26].

À la fin des années 1970, l'utilisation de l'ECMO comme traitement du SDRA a été stoppée par la diffusion des résultats négatifs de l'ECMO trial. Les nouvelles pistes d'investigation et de traitement vont maintenant être la physiopathologie du SDRA et la ventilation artificielle, la titration de la PEEP d'abord, puis celle du volume courant, quand les conséquences délétères du barotraumatisme lié à la ventilation vont être reconnues et qu'à l'inverse un certain niveau d'hypercapnie va être toléré [27]. D'autres modalités ventilatoires sont explorées, telle la jet ventilation à haute fréquence [28]. Zapol et Hurford explorent la circulation pulmonaire dans l'insuffisance respiratoire aiguë, notamment l'effet vasodilatateur du monoxyde d'azote inhalé dans l'hypertension artérielle pulmonaire [29]. Gattinoni et al. utilisent la tomographie pour décrire les altérations morphologiques du poumon dans le SDRA et proposent un nouveau paradigme, le *baby lung* [30], qui va bientôt remplacer le *wet lung*, devenu obsolète. Le groupe de Créteil explore les perturbations des échanges gazeux [31] et la mécanique respiratoire des poumons lésés afin d'adapter la ventilation artificielle [15]. C'est dans cette continuité que Brochard et al. mettront ensuite au point la ventilation non invasive [32]. De nombreux travaux sont consacrés à l'interaction cœur-poumons, au retentissement hémodynamique [33] et sur les échanges gazeux [25] de l'hyperpression intrathoracique. La chasse au(x) médiateur(s)

responsable(s) ou simplement impliqué(s) débute. D'ailleurs, le SDRA va bientôt sortir de l'escarcelle exclusive des « respirologistes », une nouvelle génération de réanimateurs va l'annexer au champ du sepsis, bien plus vaste et aux possibilités thérapeutiques plus prometteuses, notamment dans le domaine du médicament.

Seul Gattinoni, de retour à Milan après un *fellowship* particulièrement fructueux au NIH, sous la direction de Kolobow [6] qui avait été quelques années auparavant le mentor de Zapol, poursuit l'exploration et la mise au point de l'assistance respiratoire extracorporelle. Il en renouvelle cependant totalement le rationnel. S'il s'agit toujours de gagner du temps en mettant le poumon au repos, le but de l'assistance est désormais de permettre l'élimination du CO₂, l'oxygénation étant réalisée par simple diffusion sur des poumons maintenus « ouverts » grâce à des niveaux adaptés de pression positive intrathoracique [34]. C'est en appliquant cette méthodologie que l'ECMO va progressivement renaître, en Italie d'abord, puis dans d'autres pays européens, notamment en Allemagne [35] et en France [36]. Entre les mains de quelques équipes particulièrement entraînées, les résultats en matière de survie sont satisfaisants, supérieurs parfois à ceux de la ventilation conventionnelle. Mais les progrès du traitement du SDRA [37] vont à nouveau entraîner l'abandon de la technique, devenue alors inutilement agressive et coûteuse. C'est donc à une deuxième renaissance de l'ECMO que nous assistons donc aujourd'hui.

Le lancement de l'ECMO dès le début des années 1970, sans doute prématuré, nous l'avons dit, a donc été un échec. Cette période et cette tentative avortée ont néanmoins été le creuset d'une évolution majeure de la réanimation. Une nouvelle génération d'« intensivistes » a alors émergé, prête à, et sans doute parfois impatiente de, remplacer les pères fondateurs de leur discipline. Des outils nouveaux ont été forgés, aussi bien pour l'exploration que pour le traitement des défaillances viscérales. L'investigation clinique des pathologies les plus sévères s'est considérablement développée, dans le respect de règles méthodologiques et réglementaires devenues plus exigeantes. La publication de ces recherches dans les meilleures revues scientifiques est apparue non seulement comme possible, mais surtout indispensable. Les échanges internationaux entre médecins chercheurs se sont aussi développés à une échelle jusque-là inédite.

Conflit d'intérêt : F. Lemaire déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE (1967) Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 2:319–23
2. Falke KJ, Pontoppidan H, Kumar A, et al. (1972) Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. *J Clin Invest* 51:2315–23
3. Suter PM, Fairley B, Isenberg MD (1975) Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med* 292:284–9
4. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, et al. (1972) Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med* 286:629–34
5. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, et al. (1979) Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA J Am Med Assoc* 242:2193–6
6. Gattinoni L, Kolobow T, Tomlinson T, et al. (1978) Low-frequency positive pressure ventilation with extracorporeal carbon dioxide removal (LFPPV-ECCO2R): an experimental study. *Anesth Analg* 57:470–7
7. Swan HJ, Ganz W, Forrester J, et al. (1970) Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med* 283:447–51
8. Trémolières F, Vallois JM, Gibert C, Pocidallo JJ (1974) Évaluation d'un nouveau respirateur artificiel avec rétrocontrôle. *Bull Physiopathol Respir (Nancy)* 10:733–50
9. Ingelstedt S, Jonson B, Nordström L, Olsson SG (1972) A servo-controlled ventilator measuring expired minute volume, airway flow and pressure. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 47:7–27
10. Pincock S (2007) Obituary: Bjorn A Ibsen. *Lancet* 370:1538
11. Rapin M, Lemaire F (1979) La ventilation artificielle prolongée (1954–1979). *Nouv Presse Med* 8:89–92
12. Rapin M, Lemaire F, Pinaudeau Y, et al. (1972) Les insuffisances respiratoires aiguës des états de choc. *Nouv Presse Med* 1:381–6
13. Mancebo J, Artigas A (1987) A clinical study of the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 15:243–6
14. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. (1994) The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149:818–24
15. Harf A, Lemaire F, Lorino H, Atlan G (1975) Étude de la mécanique respiratoire : application à la ventilation artificielle. *Bull Physiopathol Respir (Nancy)* 11:709–28
16. Dreyfuss D, Saumon G (1998) Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 157:294–323
17. Zapol WM, Kitz RJ (1972) Buying time with artificial lungs. *N Engl J Med* 286:657–8
18. Galetti PM, Brecher GA (1962) Heart-Lung bypass. Grune & Stratton, New York
19. Gille JP (1976) World census of long-term perfusion for respiratory support. In: Zapol WM, Qvist J (eds) *Artificial lungs for acute respiratory failure*. Academic Press, Washington, pp. 526–30
20. Lautier A, Laurent D, Granger A, Sausse A (1970) A testing device for evaluation of gas transfer through synthetic membranes. *J Biomed Mater Res* 4:189–221
21. Rinaldo JE (1986) The prognosis of the adult respiratory distress syndrome. Inappropriate pessimism? *Chest* 90:470–1
22. Zapol WM, Qvist J (1976) *Artificial lungs for acute respiratory failure*. Academic Press, Washington
23. Zapol WM, Snider MT (1977) Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. *N Engl J Med* 296:476–80
24. Lemaire F, Jardin F, Regnier B, et al. (1978) Pulmonary gas exchange during venoarterial bypass with a membrane lung for acute respiratory failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 75:839–46
25. Lemaire F, Harf A, Teisseire B (1985) Oxygen exchange across the acutely injured lung. In: Zapol WM, Falke K (eds) *Acute respiratory failure*. Marcel Dekker, New York, pp 521–47

26. Ratliff JL, Hill JD, Fallat RJ, et al. (1975) Complications associated with membrane lung support by venoarterial perfusion. *Ann Thorac Surg* 19:537–9
27. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R (1990) Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 16:372–7
28. Rouby JJ, Simonneau G, Benhamou D, et al. (1985) Factors influencing pulmonary volumes and CO₂ elimination during high-frequency jet ventilation. *Anesthesiology* 63:473–82
29. Zapol WM, Hurford WE (1993) Inhaled nitric oxide in the adult respiratory distress syndrome and other lung diseases. *New Horizons Baltim Md* 1:638–50
30. Gattinoni L, Mascheroni D, Torresin A, et al. (1986) Morphological response to positive end expiratory pressure in acute respiratory failure. Computerized tomography study. *Intensive Care Med* 12:137–42
31. Lampron N, Lemaire F, Teisseire B, et al. (1985) Mechanical ventilation with 100% oxygen does not increase intrapulmonary shunt in patients with severe bacterial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 131:409–13
32. Brochard L, Harf A, Lorino H, Lemaire F (1989) Inspiratory pressure support prevents diaphragmatic fatigue during weaning from mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 139:513–21
33. Robotham JL, Lixfeld W, Holland L, et al. (1980) The effects of positive end-expiratory pressure on right and left ventricular performance. *Am Rev Respir Dis* 121:677–83
34. Gattinoni L, Agostoni A, Pesenti A, et al. (1980) Treatment of acute respiratory failure with low-frequency positive-pressure ventilation and extracorporeal removal of CO₂. *Lancet* 2: 292–4
35. Rossaint R, Lewandowski K, Pappert D, et al. (1994) Therapy of ARDS. 1. Current therapeutic strategy including extracorporeal gas exchange. *Anaesthesist* 43:298–308
36. Brunet F, Belghith M, Mira JP, et al. (1993) Extracorporeal carbon dioxide removal and low-frequency positive-pressure ventilation. Improvement in arterial oxygenation with reduction of risk of pulmonary barotrauma in patients with adult respiratory distress syndrome. *Chest* 104:889–98
37. Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP, Hudson LD (1995) Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983–1993. *JAMA J Am Med Assoc* 273:306–9