
Syndrome de détresse respiratoire aiguë



Chapitre 5 Syndrome de détresse respiratoire aiguë

- A. Définitions
 - II. Épidémiologie
 - III. Étiologie
 - IV. Physiopathologie
 - V. Diagnostic positif
 - VI. Diagnostic différentiel
 - VII. Diagnostic étiologique
 - VIII. Évolution
 - IX. Traitement non ventilatoire
 - X. Traitement ventilatoire
-

Item 354. Détresse respiratoire aiguë (du nourrisson, de l'enfant et) de l'adulte

Item 355. Insuffisance respiratoire aiguë

Objectifs pédagogiques

Item 354

- Diagnostiquer un corps étranger du carrefour aérodigestif et des voies aériennes.
- Diagnostiquer une détresse respiratoire aiguë (du nourrisson, de l'enfant et) de l'adulte.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge préhospitalière et hospitalière.

Item 355

- Diagnostiquer une insuffisance respiratoire aiguë.
- Connaître les principes de la prise en charge en urgence.

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) de l'adulte est un œdème pulmonaire de perméabilité survenant à la suite d'une agression directe ou indirecte de la membrane alvéolocapillaire, associé à une inflammation pulmonaire intense et une hypoxémie sévère. La mortalité est de 40 à 50 %. Sa définition a été réévaluée récemment. Elle repose sur quatre critères :

- une insuffisance respiratoire aiguë évoluant depuis une semaine ou moins ;
- des opacités bilatérales sur l'imagerie thoracique ;
- pas d'argument pour un œdème hydrostatique prédominant ;
- une hypoxémie avec un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mm Hg pour une pression expiratoire positive réglée à 5 cm H₂O ou plus ; avec trois stades de gravité définis en fonction de l'hypoxémie.

La prise en charge est centrée sur le diagnostic, le traitement étiologique et l'assistance ventilatoire, surtout invasive. Les réglages du ventilateur doivent éviter d'induire des lésions pulmonaires supplémentaires qui contribuent à obérer le pronostic du malade. Il est essentiel de limiter les volumes et les pressions pulmonaires. Une curarisation précoce et courte (48 heures) ainsi que la mise précoce en décubitus ventral dans les formes les plus sévères réduisent la mortalité. Une stratégie thérapeutique visant à éviter l'inflation hydro-sodée permet de faciliter le sevrage de la ventilation. Une corticothérapie peut être mise en route en cas de SDRA non résolutif. De nombreuses évaluations sont en cours, notamment en ce qui concerne les techniques d'assistance respiratoire extracorporelle soit pour améliorer l'oxygénation, soit pour épurer le gaz carbonique.

I Définitions

Le SDRA a été décrit en 1967 chez des soldats américains au cours de la guerre du Vietnam. Victimes d'un polytraumatisme ouvert à la suite de plaies par balles, opérés en urgence et transfusés, ils développaient 2 à 3 jours plus tard un tableau de détresse respiratoire aiguë avec hypoxémie intense, réfractaire aux hauts débits d'oxygène pur, et opacités alvéolaires bilatérales sur la radiographie pulmonaire.

Depuis, plusieurs définitions ont été proposées dont aucune n'est vraiment satisfaisante car n'appréhendant pas réellement l'hétérogénéité (c'est un syndrome) et la complexité de la physiopathologie du SDRA.

La définition la plus récente (Ranieri, 2012) propose de définir le SDRA par l'association des quatre critères suivants (tableau 5.1) :

- une insuffisance respiratoire aiguë qui évolue depuis une semaine ou moins ;
- des opacités bilatérales visibles sur l'imagerie thoracique ;
- un œdème pulmonaire dont la participation hydrostatique n'est pas prédominante ;
- une hypoxémie définie à partir du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, où FiO_2 est la fraction inspirée d'oxygène dans l'air insufflé par le respirateur qui permet de classer le SDRA en trois stades :
 - léger : $200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mm Hg ;
 - modéré : $100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mm Hg ;
 - sévère : $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mm Hg.

Tableau 5.1
Définition du SDRA selon les critères les plus récents

Critère	Définition	Commentaires
Insuffisance respiratoire aiguë	Apparition ou aggravation de signes respiratoires depuis une semaine ou moins dans les suites d'un facteur précipitant identifié	
Opacités pulmonaires bilatérales	Radiographie ou scanner ou échographie thoracique	À l'exclusion d'épanchement pleural, nodules, atelectasie
Œdème pulmonaire non cardiogénique	L'œdème pulmonaire cardiogénique (insuffisance cardiaque gauche ou hypervolémie) ne doit pas être prédominant Si un facteur précipitant n'est pas mis en évidence, il faut éliminer formellement un facteur cardiogénique	Cathéter de Swan-Ganz ou échographie cardiaque
Hypoxémie	Trois stades de sévérité fondés sur le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	Pression expiratoire positive d'au moins 5 cm H ₂ O pour chaque stade
	Léger	$200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mm Hg (ventilation spontanée = CPAP ou ventilation mécanique invasive)
	Modéré	$100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mm Hg (ventilation mécanique invasive)
	Sévère	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mm Hg (ventilation mécanique invasive)

CPAP = *continuous positive airway pressure*.

Ces critères doivent en outre être obtenus avec une pression expiratoire positive (PEP) réglée sur le respirateur à au moins 5 cm H₂O. Le stade léger est autorisé chez les sujets non intubés. Les stades modéré et sévère ne concernent que les malades intubés.

II Épidémiologie

En réanimation, une très large étude prospective ayant collecté 2377 patients avec SDRA d'après la nouvelle définition au cours d'une période de deux semaines en hiver a montré que la prévalence du SDRA est de 10 %.

III Étiologie

A Atteinte pulmonaire directe ou indirecte

Le SDRA est l'expression d'une agression de la membrane alvéolocapillaire qui peut être directe, sur le versant épithélial de la membrane comme au cours des pneumonies infectieuses, ou indirecte, portant sur le versant endothélial comme à la suite d'un choc septique d'origine urinaire (tableau 5.2). Le sepsis est ainsi la première cause de SDRA.

B Facteurs de risque de SDRA

Exposé à une des étiologies directes ou indirectes, un patient ne développera pas systématiquement un SDRA. Au contraire, chaque étiologie est suivie d'un SDRA dans 25 % des cas seulement au maximum. Pour qu'un SDRA apparaisse après un facteur de risque donné, il faut donc d'autres facteurs présents avant, pendant ou après l'exposition à ce facteur principal. D'autres facteurs de surcroît sont reconnus, comme l'hyperpression intra-abdominale, les grands volumes courants, l'alcoolisme.

C Facteurs génétiques

Des polymorphismes dans des gènes candidats impliqués dans la réponse de l'hôte à l'agression pulmonaire ont été suggérés par des études cliniques cas-contrôles employant des méthodes issues de la génomique et de la protéomique. Les gènes étudiés sont ceux intervenant dans l'inflammation et l'immunité (*TNF*, *IL-10*, *MBL2*, *TLR1*), la défense antioxydante (*NRF2*, *NQO1*, *SOD3*), l'intégrité cellulaire (*MLCK*), et les gènes de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

IV Physiopathologie

A Atteinte de la membrane alvéolocapillaire

La physiopathologie du SDRA est très complexe. Il est classique de séparer trois phases successives :

- une phase exsudative avec œdème interstitiel et alvéolaire, hémorragie intra-alvéolaire, membranes hyalines, réaction inflammatoire (afflux de polynucléaires neutrophiles ou PNN) ;
- une phase fibroproliférative avec production de collagène ;
- une phase de résolution avec récupération *ad integrum*.

Au cours de la phase exsudative, les PNN sont en grand nombre dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire (LBA) soit par recrutement (IL-8 sécrétée par les macrophages alvéolaires activés, les fibroblastes interstitiels et les cellules endothéliales), soit par inhibition de leur apoptose. Les PNN recrutés vont être activés et léser les cellules épithéliales, notamment les cellules alvéolaires de type I (PI), via la

libération de radicaux libres dérivés de l'oxygène, diverses protéases, le facteur activateur plaquettaire, les leukotriènes. La membrane alvéolaire est à la fois dénudée à la suite de la destruction des PI et tapissée de membranes hyalines. Cette réponse inflammatoire peut s'exporter dans la circulation systémique, notamment sous l'effet de la ventilation mécanique, et contribuer au syndrome de défaillance multiviscérale. La balance procoagulante/fibrinolyse est déséquilibrée en faveur du premier état au sein du compartiment alvéolaire, comme l'atteste la présence de fibrine dans le LBA et à la surface des membranes hyalines. L'état procoagulant pulmonaire explique la présence de microthrombi capillaires contribuant à l'hypertension artérielle pulmonaire et à l'augmentation de l'espace mort alvéolaire, qui est un facteur pronostique indépendant de décès au cours du SDRA.

Les cellules alvéolaires épithéliales de type II (PII) sont également lésées, ce qui entraîne une réduction de la production de surfactant (favorisant le collapsus des unités alvéolaires terminales et l'atélectasie), et une altération de la clairance de l'eau pulmonaire gênant la résorption de l'œdème pulmonaire.

Au cours de la phase fibroproliférative, il existe une prolifération des PII et des dépôts de collagène dans les espaces aériens distaux. L'élévation de la concentration du procollagène III dans le LBA est corrélée à la présence d'une fibrose histologique au cours du SDRA. La compliance pulmonaire est très abaissée. Les mécanismes moléculaires qui régulent le passage vers la récupération complète ou vers l'évolution fibroproliférative après la phase œdémateuse de l'agression initiale ne sont pas connus.

L'hypoxémie au cours du SDRA est liée à une augmentation du shunt intrapulmonaire secondaire à la réduction massive du volume pulmonaire aéré (dé-recrutement). La vasoconstriction pulmonaire hypoxique est altérée, ce qui contribue également à l'hypoxémie en maintenant une perfusion inadaptée dans les zones mal ventilées.

B Perte de volume pulmonaire aéré

C'est une caractéristique majeure du SDRA (figure 5.1), illustrée par la baisse de la capacité résiduelle fonctionnelle qui est de l'ordre de 500 ml contre 2500 à 3000 ml chez les sujets normaux. La perte d'aération résulte de plusieurs facteurs :

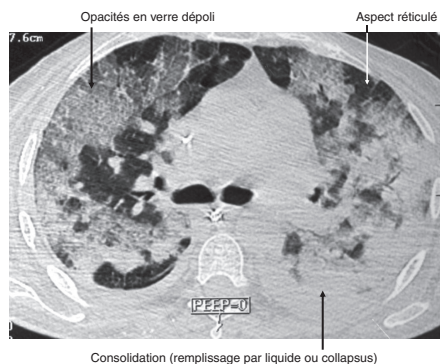
- atélectasie due au collapsus des espaces aériens distaux soit par compression, soit par excès de masse tissulaire lié à l'inflammation pulmonaire, soit par dénitrogénéation des alvéoles lorsque les malades reçoivent une FiO₂ > 0,80 au cours de la ventilation mécanique. La perte d'aération par compression augmente des régions antérieures vers les régions postérieures chez un sujet sur le dos sous le double effet de la gravité (qui augmente la pression pleurale et diminue la pression transpulmonaire dans cette direction antéropostérieure) et du poids du poumon. Le poumon du patient atteint de SDRA est plus de deux fois plus lourd que le poumon normal : 2589 ± 1201 g contre 1292 ± 198 g (moyenne ± 1 DS) respectivement ;

Tableau 5.2
Étiologie du SDRA

Atteinte pulmonaire directe	Atteinte pulmonaire indirecte
Pneumonie, virale, bactérienne, fongique, nosocomiale ou communautaire Inhalation de liquide gastrique Noyade Traumatisme thoracique Ischémie-reperfusion Inhalation de fumées Lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique avec excès de volume et de pression pulmonaires	Sepsis extrapulmonaire Polytraumatisme avec choc et polytransfusion (<i>transfusion-associated circulatory overload</i> ou TACO) Pancréatite aiguë <i>Transfusion-related acute lung injury</i> (TRALI) Embolie graisseuse Circulation extracorporelle

- rôle aggravant de certaines interventions thérapeutiques : position en décubitus dorsal prolongé, sédation, curarisation, bilan hydrique positif, faibles volumes courants ;
- rôle d'autres facteurs comme l'hyperpression abdominale qui déplace le diaphragme en direction crâniale et augmente la pression pleurale dans les régions caudales et dorsales.

Figure 5.1 Scanner thoracique d'un patient avec SDRA : perte de volume pulmonaire aéré (opacités pulmonaires bilatérales).



La perte d'aération est hétérogène (gradient ventrodorsal vu plus haut). Coexistent au sein du poumon des territoires normalement aérés, non aérés ou faiblement aérés, plus ou moins « réaérables » (recrutables) à la suite d'une augmentation de pression transpulmonaire, et des territoires surdistendus. L'objectif de la ventilation mécanique est de générer une pression suffisante dans les voies aériennes pour ré-ouvrir les territoires collabés sans surdistendre les territoires normaux.

C Lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique

La prévention des lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique (LIVM) est une préoccupation majeure dans la prise en charge des patients. Les LIVM sont dues à un excès de volume en fin d'inspiration, dans des territoires qui atteignent ou dépassent ainsi leur capacité pulmonaire totale régionale, et à la répétition cyclique de l'ouverture lors de l'inspiration et de la fermeture au cours de l'expiration suivante des espaces aériens distaux.

V Diagnostic positif

Le diagnostic de SDRA repose sur l'identification des critères de la définition (tableau 5.1).

VI Diagnostic différentiel

Les deux principaux diagnostics différentiels sont l'œdème pulmonaire cardiogénique et l'exacerbation d'une fibrose interstitielle diffuse ou une forme aiguë de pneumonie interstitielle.

VII Diagnostic étiologique

Le diagnostic étiologique repose sur l'identification des causes primaires et secondaires de SDRA. L'analyse du contexte de survenue est essentielle pour cette étape.

VIII Évolution

A Fibroprolifération

La phase fibroproliférative du SDRA correspond à l'organisation de l'exsudat alvéolo-interstitiel qui voit les cellules mésenchymateuses et les myofibroblastes envahir le versant épithélial et endothélial de la membrane alvéolocapillaire, l'angiogenèse être activée et la fibrine se déposer dans les alvéoles. Cette phase peut évoluer soit vers la réparation complète du parenchyme pulmonaire soit vers la fibrose selon des mécanismes qui ne sont pas connus. Le diagnostic est suspecté entre le 7^e et le 10^e jour d'évolution d'un SDRA qui reste non résolutif avec persistance d'une dépendance au respirateur, hypoxémie, baisse de la compliance du système respiratoire, aspect TDM évocateur, élévation de biomarqueurs comme le procollagène III dans le LBA.

B Complications infectieuses

La pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) est très fréquente au cours du SDRA mais également difficile à diagnostiquer. La fièvre et l'hyperleucocytose peuvent être liées à la fibroprolifération pulmonaire. De nouveaux infiltrats radiologiques sont difficiles à mettre en évidence sur la radiographie pulmonaire simple.

C Hypertension artérielle pulmonaire

Elle peut conduire à une dysfonction ventriculaire droite (cœur pulmonaire aigu) dans 25 % des cas de SDRA.

D Pneumothorax

C'est l'expression du barotraumatisme à la phase aiguë du SDRA et de l'évolution vers une fibrose post-agressive plus tardivement. L'incidence acceptable actuellement de pneumothorax est inférieure à 10 %.

E Évolution à long terme

Les survivants à la réanimation du SDRA ne recouvrent pas une performance physique, psychique et fonctionnelle pulmonaire normale à long terme.

IX Traitement non ventilatoire

Un grand nombre de traitements non ventilatoires peuvent être mis en œuvre au cours du SDRA. Leurs objectifs sont variables :

- améliorer l'oxygénation, essentiellement en agissant sur la distribution des rapports ventilation/perfusion pulmonaires ;
- apporter une substance déficiente, comme le surfactant ;
- moduler la réponse inflammatoire pulmonaire ;
- participer à la prévention des LIVM ;
- moduler l'équilibre des fluides de part et d'autre de la membrane alvéolocapillaire pulmonaire.

En fait, seules trois interventions ont démontré une efficacité significative sur la survie : l'utilisation de faibles volumes courants, l'utilisation d'une curarisation précoce et courte et la mise en décubitus ventral précoce pour des séances longues.

A Moyens pharmacologiques et non pharmacologiques agissant sur l'oxygénation sanguine

1 Monoxyde d'azote inhalé

Le monoxyde d'azote inhalé (NOi) est un médicament qui provoque une relaxation de la fibre musculaire lisse vasculaire des vaisseaux des zones pulmonaires bien ventilées et tend à homogénéiser les rapports ventilation/perfusion pulmonaires. Une amélioration de l'oxygénation et une diminution de la pression artérielle pulmonaire peuvent en résulter.

2 Décubitus ventral

Le décubitus ventral améliore l'oxygénation sanguine par redistribution de la ventilation pulmonaire vers les zones dorsales, alors que la perfusion reste prédominante dans ces régions, homogénéise les contraintes mécaniques au sein du poumon et réduit les LIVM. Au cours du SDRA sévère, le décubitus ventral réduit la mortalité.

3 Oxygénothérapie à haut débit par canules nasales

Un essai randomisé multicentrique a testé chez des sujets avec insuffisance respiratoire hypoxémiante non liée à un œdème pulmonaire cardiogénique, non intubés, trois interventions : oxygène au masque facial, ventilation non invasive (VNI) et oxygène à haut débit par canules nasales. Le taux d'intubation n'est pas significativement différent entre les trois groupes mais l'est dans le sous-groupe avec $PaO_2/FIO_2 < 200$ mmHg avec une supériorité de l'oxygène à haut débit. Dans ce même sous-groupe, l'oxygénothérapie à

haut débit réduit la mortalité par rapport aux deux autres groupes. Des études confirmatives sont nécessaires.

B Apport d'une substance exogène déficiente

Un déficit quantitatif et/ou fonctionnel d'un ou plusieurs composants du surfactant endogène a été régulièrement mis en évidence dans le LBA de malades avec SDRA. L'apport exogène de surfactant, naturel ou de synthèse, a été réalisé chez des malades avec SDRA dans de nombreuses études, par voie inhalée ou par bronchoscopie, sans aucun bénéfice démontré.

C Modulation de la réponse inflammatoire pulmonaire

1 N-acétylcystéine

Cette molécule équilibre la balance oxydase/anti-oxydase au sein du poumon en favorisant la production de glutathion, sans bénéfice démontré.

2 Curares

En comparant des malades avec SDRA traités par sédation + curarisation pendant 48 heures à un groupe n'ayant reçu que la sédation pendant la même période, il a été successivement démontré dans le premier groupe :

- une amélioration de l'oxygénation ;
- une réduction de l'inflammation pulmonaire et systémique ;
- une réduction de la mortalité.

Les mécanismes d'action évoqués sont la réduction des LIVM par réduction de la pression transpulmonaire régionale et/ou un effet anti-inflammatoire propre de la molécule.

3 Kétoconazole

Cette molécule antiparasitaire a un effet anti-inflammatoire. Dans un large essai randomisé, la mortalité des malades avec SDRA n'était pas différente entre le groupe traité et le placebo.

4 Corticostéroïdes

C'est une question thérapeutique encore très débattue. Un large essai n'a pas montré d'effet bénéfique des corticoïdes administrés systématiquement au stade de SDRA non résolutif par rapport au placebo. Un début tardif des corticoïdes, après la deuxième semaine d'évolution, était même délétère dans cette étude. En pratique, devant des critères de SDRA persistant à J7-J10 après avoir éliminé d'autres causes d'hypoxémie (*cf. supra*), une corticothérapie peut être débutée. La place de la biopsie pulmonaire chirurgicale pour décider de débiter les corticoïdes n'a, pour l'instant, pas été évaluée.

D Modulation de l'équilibre des fluides de part et d'autre de la membrane alvéolocapillaire pulmonaire

1 Bilan hydrosodé

Un large essai randomisé a montré que le maintien d'un bilan hydrosodé négatif grâce à un apport restrictif en solutés de remplissage, une fois contrôlée l'insuffisance circulatoire initiale, permet d'augmenter le nombre de jours vivants sans ventilation mécanique de plus de 2 jours par rapport à une

politique libérale d'administration des fluides. La mortalité n'est toutefois pas modifiée significativement.

2 Albumine

Dans un essai de petite taille chez des patients avec SDRA et hypoprotidémie, la perfusion d'albumine associée à un traitement diurétique permet d'améliorer l'oxygénation et de maintenir le bilan hydrosodé négatif.

3 β_2 -agonistes

La résorption de l'œdème alvéolaire passe par la mise en jeu des récepteurs β_2 -adrénergiques au niveau de l'épithélium alvéolaire (PII). Les β_2 -agonistes IV réduisent l'eau pulmonaire extravasculaire mais un essai randomisé a montré un excès de mortalité dans le groupe traité. Par voie inhalée, les β_2 -agonistes n'ont pas d'effet sur la survie.

X Traitement ventilatoire

C'est un traitement de première importance au cours du SDRA, qui est mis en œuvre essentiellement en réanimation.

A Ventilation mécanique conventionnelle

Il s'agit d'une utilisation de la ventilation mécanique par voie invasive (intubation trachéale) avec un respirateur de réanimation selon des modalités classiques de réglage. Elle concerne tous les patients avec SDRA, au moins dans les premières heures. Les deux objectifs principaux de la ventilation mécanique conventionnelle au cours du SDRA actuellement sont de maintenir une oxygénation correcte (objectif de PaO₂ entre 55 et 80 mm Hg) et de prévenir les LIVM. Les réglages du ventilateur privilégient un faible volume courant (6 ml/kg de poids prédit par la taille), une pression expiratoire de l'ordre de 10 cm H₂O et la surveillance de la pression alvéolaire (pression plateau) à maintenir en dessous de 28–30 cm H₂O. Cette stratégie réduit la mortalité de 9 % par rapport à des volumes courants plus élevés. L'utilisation de faibles volumes courants peut générer une hypoventilation alvéolaire avec acidose respiratoire qui est à respecter jusqu'à une limite de pH plasmatique de 7,20–7,30.

B Ventilation mécanique non conventionnelle

1 Ventilation non invasive (VNI)

La VNI occupe une place de plus en plus grande en réanimation dans la prise en charge de l'insuffisance respiratoire aiguë. Dans ce contexte, le recours à la VNI est à utiliser en cas de défaillance pulmonaire isolée, avec un facteur rapidement réversible, chez un sujet coopérant et non encombré. Dans le SDRA, ces critères ne sont habituellement pas remplis. Si la VNI est utilisée au cours du SDRA, chez le sujet immunodéprimé par exemple, il faut rapidement, en 6 heures, décider de la nécessité formelle d'intuber le patient. En effet, le danger est de retarder l'intubation avec un impact négatif sur le devenir du patient.

2 Ventilation par oscillations à haute fréquence

Cette méthode radicalement différente de la ventilation mécanique conventionnelle nécessite un appareil dédié qui fait osciller le système respiratoire à une fréquence de 3 et 10 Hz, générant un volume courant de 1 à 2 ml/kg. Deux essais

randomisés multicentriques récents ont montré soit une surmortalité dans le groupe expérimental soit l'absence d'effet.

3 Assistance respiratoire extracorporelle

Elle connaît un regain d'intérêt actuellement suite à l'épidémie de grippe H1N1 et à un essai randomisé qui suggérait un effet bénéfique sur la survie. Des études complémentaires sont en cours.

Pour en savoir plus

Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Cladwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome. The Berlin Definition. JAMA 2012 ; 307 : E1-E8.

Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. N Engl J Med 2005 ; 353 : 1685–93.

Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. J Clin Invest 2012 ; 122 : 2731–40.

Guerin C, Reignier J, Richard JC. Et al. Group PS. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2013 ; 368 : 2159–68.

Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 1107–16.

Ketoconazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome : a randomized controlled trial. The ARDS Network. *JAMA* 2000 ; 283 : 1995–2002.

Bellani G et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 2016 ; 315 : 788.

Frat JP, et al. High-Flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *NEJM* 2015 ; 372 : 2185.