

5° Symposium seduno-fribourgeois

04.10.2023

Ventilation 2023: état des lieux



Dresse Montalbano Florencia
SOINS INTENSIFS - FRIBOURG



ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies

Giacomo Grasselli^{1,2*}, Carolyn S. Calfee³, Luigi Camporota^{4,5}, Daniele Poole⁶, Marcelo B. P. Amato⁷, Massimo Antonelli^{8,9}, Yaseen M. Arabi^{10,11,12}, Francesca Baroncelli¹³, Jeremy R. Beitler¹⁴, Giacomo Bellani¹⁵, Geoff Bellingan¹⁷, Bronagh Blackwood¹⁸, Lieuwe D. J. Bos¹⁹, Laurent Brochard^{20,21}, Daniel Brodie²², Karen E. A. Burns^{21,23,24,25}, Alain Combes^{26,27}, Sonia D'Arrigo⁸, Daniel De Backer²⁸, Alexandre L. Sharon Einav³¹, Eddy Fan²¹, Niall D. Ferguson^{32,33}, Jean-Pierre Frat^{34,35}, Luciano Gattinoni³⁶, Claude Guérin^{37,38}, Margaret S. Herridge³⁹, Carol Hodgson^{40,41}, Catherine L. Hough⁴², Samir Jaber⁴³, Nicole P. Juffermans⁴⁴, Christian Karagiannidis⁴⁵, Jozef Kesecioglu⁴⁶, Arthur Kwizera⁴⁷, John G. La Greca⁴⁸, Jordi Mancebo⁵⁰, Michael A. Matthay⁵¹, Daniel F. McAuley^{18,52}, Alain Mercat⁵³, Nuala J. Meyer⁵⁴, Maureen J. Moss⁵⁵, Laveena Munshi⁵⁶, Sheila N. Myatra⁵⁷, Michelle Ng Gong^{58,59}, Laurent Papazian^{60,61}, Bhakti K. Patel⁶², Mariangela Pellegrini⁶³, Anders Perner⁶⁴, Antonio Pesenti^{1,2}, Lise Piquilloud⁶⁵, Haibo Qiu⁶⁶, Marco V. Ranieri^{67,68}, Elisabeth Riviello⁶⁹, Arthur S. Slutsky^{21,24}, Renee D. Stapleton⁷⁰, Charlotte Summers⁷¹, Taylor B. Thompson⁷², Carmen S. Valente Barbas^{73,74}, Jesús Villar^{24,75,76}, Lorraine B. Ware⁷⁷, Björn Weiss⁷⁸, Fernando G. Zampieri^{79,80}, Elie Azoulay⁸¹ and Maurizio Cecconi^{82,83} on behalf of the European Society of Intensive Care Medicine Taskforce on ARDS



























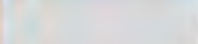











Plan de la présentation

- Introduction
- Définition
- Phénotypes
- Support respiratoire
- Conclusion



Table 3 Comparison between 2017 and 2023 ARDS guidelines

	2017	2023	CHANGE IN RECOMMENDATION	COMMENTS
Definition				No comparison available as the 2017 guidelines did not include a Definition domain.
Phenotypes				No comparison available as the 2017 guidelines did not include an ARDS Phenotype domain.
High flow nasal oxygen				No comparison available as the 2017 guidelines did not include recommendations on high flow nasal oxygen.
Non-invasive ventilation				No comparison available as the 2017 guideline did not include recommendations on non-invasive ventilation.
Tidal volume				In agreement with the use of low tidal volume strategies. 2023 guidelines extend this recommendation to patients with COVID-19.
Positive end-expiratory pressure				2017: suggest that adult patients with moderate or severe ARDS receive higher rather than lower levels of PEEP. 2023: analysis of data does not allow to make a recommendation for or against higher PEEP strategy.
Recruitment maneuvers				2017: suggest that adult patients with ARDS receive RMs. 2023: recommend against RMs due to increased mortality and risks.
Oscillatory ventilation				2017: recommend that HFOV not be used routinely in patients with moderate or severe ARDS. 2023: not examined given the absence of studies since 2017 and the lack of use of HFVO in adults.
Prone position				Agreement with the use of prone position in ARDS. Additions in 2023 are the use of awake proning and the use in COVID-19.
Neuromuscular blockade				No comparison available as the 2017 guidelines did not include recommendations on neuromuscular blockade.
Extracorporeal membrane oxygenation				2017: additional evidence is necessary to make a definitive recommendation. 2023: recommend ECMO in patients with severe ARDS.
Extracorporeal CO ₂ removal				No comparison available as the 2017 guidelines did not include recommendations on extracorporeal CO ₂ removal. 2023 guidelines recommend against ECCO ₂ R in ARDS.



AVAILABLE



NOT AVAILABLE

NEW RECOMMENDATION
/DOMAIN SINCE 2017CHANGE IN
RECOMMENDATION

NO CHANGE



NOT CONSIDERED

ARDS: acute respiratory distress syndrome; COVID-19: coronavirus disease 2019; ECCO₂R: Extracorporeal CO₂ Removal; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation;
HFOV: High-frequency oscillatory ventilation; PEEP: positive end-expiratory pressure; RM: recruitment maneuver

Introduction



Hypoxémie aiguë dû à un œdème pulmonaire non cardiogénique, médiée par une perméabilité alvéolo-capillaire diffuse et une inflammation, qui entraîne une altération des échanges gazeux



Décrit en 1967 chez des soldats américains au cours de la guerre du Vietnam
Étiologie différents (lésions pulmonaires directes/indirectes)



ARDS ~10% des admissions SI et 23 % des patients ventilés (hors crise sanitaire → 90% admission aux SI)
Malgré efforts et progrès → mortalité hospitalière 40-45 %



Infection au COVID-19

Introduction



Prise en charge multidisciplinaire complexe → défaillance multi-organique



Intérêt général (> 1100 essais randomisés) → littérature variée et riche



Besoin de mettre ordre et générer des lignes directrices fondées sur des données évidentes



2017 American Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)



Objectif



Revue de la définition actuelle ARDS
Revue concept du phénotype
Revue sur le support respiratoire



Inclure ARDS COVID-19

Pas support pharmacologie
(sauf NMBA)

Pas analyse coût-efficacité



Définition

ARDS first described
by Ashbaugh et al.
1967

Reasons for renewal:

No established definition for ARDS

Actual changes:

A new score to grade the severity of lung injury based on clinical parameters

Lung Injury Score
1988

Reasons for renewal:

Lack of widely accepted and used definition for ARDS

Actual changes:

Definition of the terms ARDS and ALI, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -ratio solely used to grade severity, definition of diagnostic criteria

AECC Definition
1994

Reasons for renewal:

No specific timeframe for the acute onset of ARDS, hypoxemia criterion may vary due to unspecified ventilator settings

Actual changes:

The term ALI was eliminated, ARDS severity graded by mutually exclusive ranges of $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, implementation of a minimum PEEP of 5 cmH_2O , opacities seen on CT scan may also be used for diagnosis

Berlin Definition
2012

Status quo

Future Definition



TABLE 1.—*The Berlin Definition of ARDS.*⁷

Acute Respiratory Distress Syndrome			
Timing	Within 1 week of a known clinical insult or new/worsening respiratory symptoms		
Chest imaging ^a	Bilateral opacities – not fully explained by effusions, lobar/lung collapse, or nodules		
Origin of edema	Respiratory failure <u>not fully explained by cardiac failure or fluid overload</u> ; Need objective assessment (e.g., echocardiography) to exclude hydrostatic edema if no risk factor present		
	Mild	Moderate	Severe
Oxygenation ^b	$200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ with PEEP or CPAP ≥ 5 cmH ₂ O	$100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ with PEEP ≥ 5 cmH ₂ O	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ with PEEP ≥ 5 cmH ₂ O

ARDS: acute respiratory distress syndrome; PaO₂: partial pressure of arterial oxygen; FiO₂: inspiratory pressure; CPAP: continuous positive airway pressure; N/A: not applicable;

^aChest X-ray or CT Scan

^bIf altitude higher than 1000m, correction factor should be made as follows: PaO₂/FiO₂

^cThis may be delivered non-invasively in the Mild ARDS group

Trop concentrées

- aspect radiologique

- sévérité du défaut d'oxygénation (P/F)

Définition: messages clés

Objectif → pas de créer une nouvelle définition MAIS identifier les aspects de révision futurs

Détacher du modèle conceptuel de ARDS (rupture de la barrière endothélial – épithélial, inflammation, réponse de l'hôte)

'Elargir' la définition et évaluer les pro/contre:

- ✓ regard resource-limited (OHD/respirateur ou humain) - COVID-19
- ✓ suppression de la PEEP? éligibilité des patients sous OHD en absence de $PEEP \geq 5$ cmH₂O (exclue définition de Berlin)
- ✓ SpO_2/FiO_2 vs PaO_2/FiO_2 comme degré d'hypoxémie ?
 - ✓ SpO_2/FiO_2 moins invasif et plus disponible → MAIS inexact si peau foncée/choc/hypoperfusion
- ✓ élimination RX thorax ? US pulmonaire (plus disponible, formation)





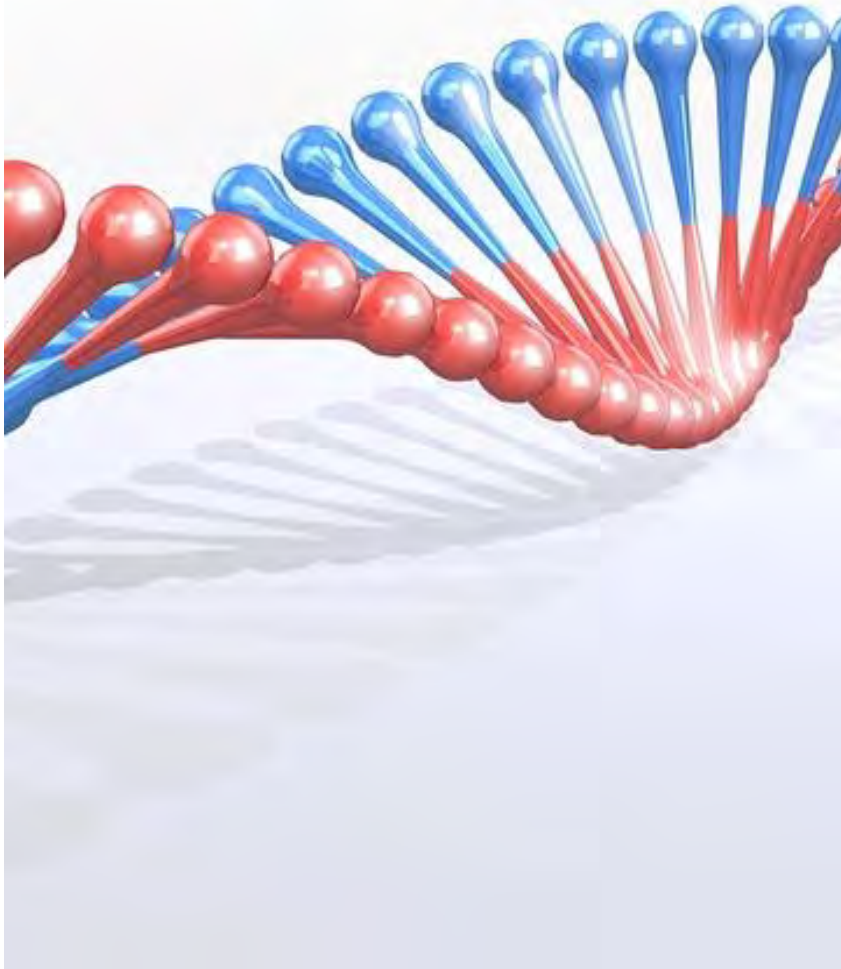
ARDS New Global Definition 2023

● new definition criteria	Classification		
	Mild	Moderate	Severe
Time to instalation	Up to seven days - known risk fator(s)		
Pulmonary edema	Not explained by cardiogenic edema or intravascular volume overload		
Radiologic features	Bilateral infiltrates on chest X-ray or CT or <u>lung ultrasound (by a trained professional)</u> (not explained by nodules, pleural effusion or atelectasis)		
Hypoxemia PaO ₂ /FIO ₂ **	201-300 with NIV/CPAP PEEP ≥ 5* or HFNO > 30l/min	101 - 200 com PEEP ≥ 5	≤ 100 com PEEP ≥ 5
Hypoxemia SpO ₂ /FIO ₂	≤ 315 with SpO ₂ ≤ 97%		

Matthay M. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2023;207:A6229



Phénotypes



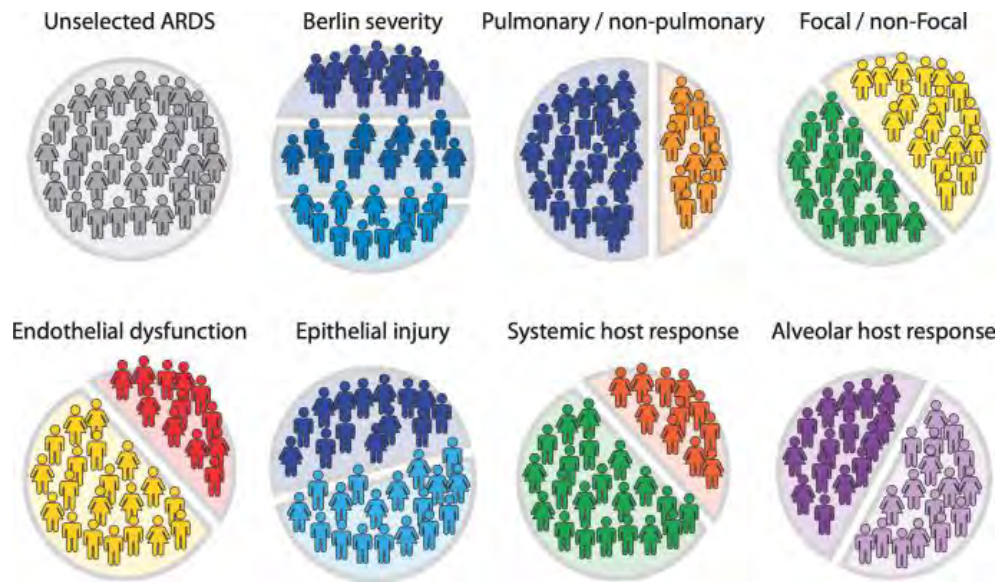
Concept de phénotype

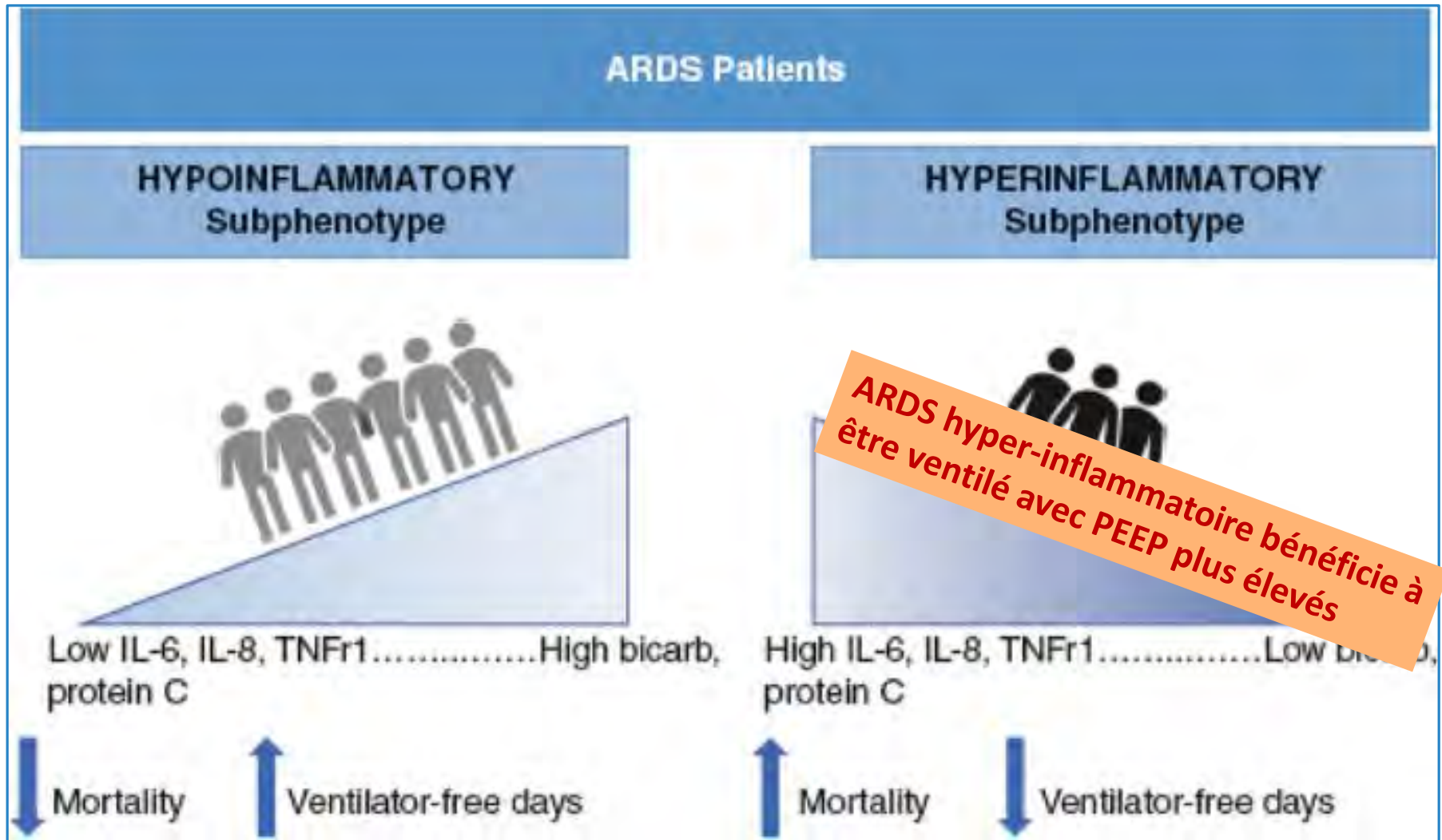
- Différentes formes cliniques et variété des triggers à l'origine → hypothèse plusieurs types ARDS:
 - pronostics différents connu depuis longtemps
 - gravité variable
- Reconnaissance des phénotypes ARDS permet des thérapies ciblées:
 - médecine personnalisée
 - suggèrent intérêt potentiel pour une individualisation des réglages VM (ex focal-pas focal)
 - individualisation de la prise en charge = amélioration du pronostique à démontrer !!!
- Futilité d'autres thérapies

Phénotypes: message clés

Définition

- phénotype: ensemble de traits observables produits d'une interaction entre le génotype et l'environnement
- sous-groupe: sous-ensemble de patients au sein d'un phénotype, qui peut être défini à l'aide de n'importe quel seuil dans une variable.
- sous-phénotype: sous-groupe qui peut être discriminé de manière fiable des autres sous-groupes sur la base d'un ensemble ou d'un modèle de propriétés observables ou mesurables
- endotype: sous-phénotype avec un mécanisme fonctionnel ou patho-biologique distinct, qui répond de préférence différemment à un traitement ciblé





Importance sous-phénotype & effet thérapeutique



Identification sous-phénotype (RX, inflammatoire, recrutabilité, défaillances organes)
→ influence stratégies thérapeutiques


•test/examen en temps réel et rapides



Evidence des réponses tt variable sous-phénotype ARDS



Classification précise/détaillée → améliorer les outcomes

A 3D anatomical model of the human nasal cavity and paranasal sinuses. The model is semi-transparent, revealing the internal structures including the nasal septum, turbinates, and the maxillary, ethmoid, and sphenoid sinuses. The sinuses are depicted with a pinkish-red color and a network of blood vessels. The nasal cavity is shown in a light blue color. The model is set against a light blue background.

Oxygénothérapie à haut débit nasal et ventilation noninvasive

OHD vs standard O₂ ...

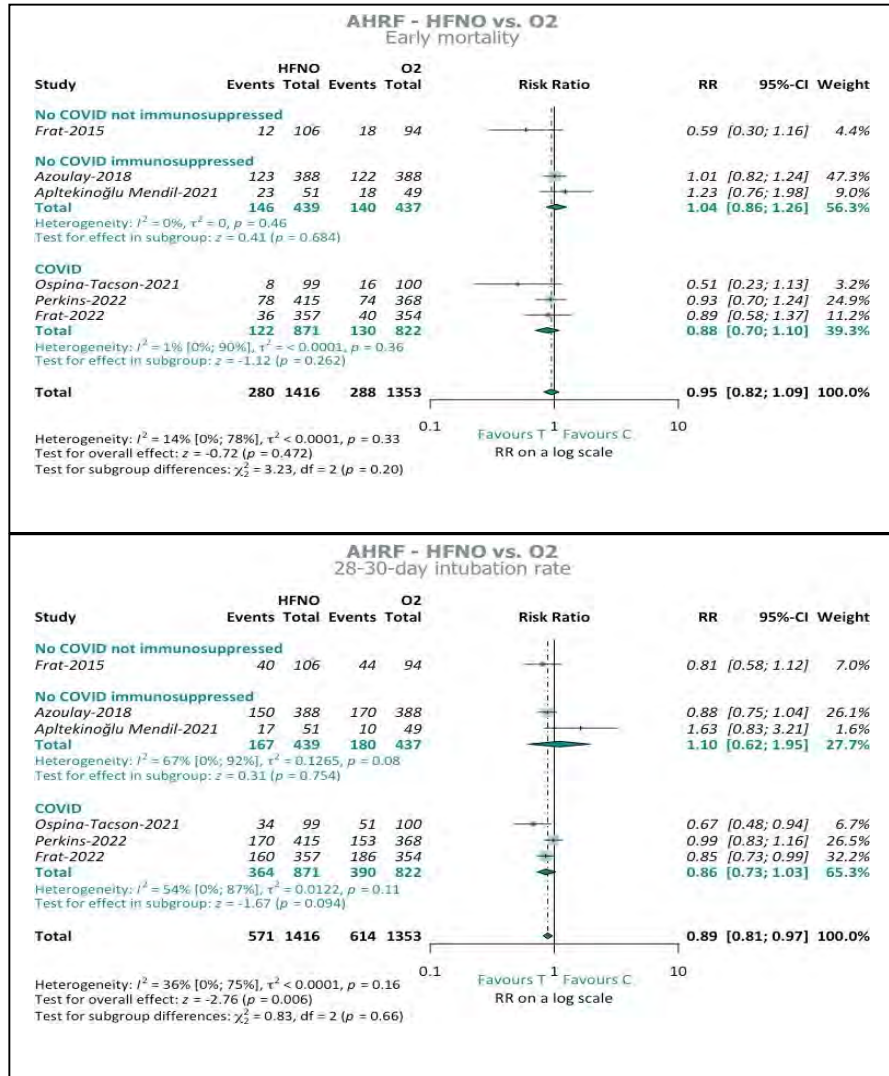
Effets bénéfiques OHD vs O₂ sont claires et élucidé (!)

- O₂ chauffé et humidifié
- meilleur oxygénation → > O₂ inspiré jusqu'à 60 L/min constant
- effet PEEP 2-3 mmHg
- lavage de l'espace mort naso-pharyngé (limite ré-inhalation CO₂)
- plus confortable (parler - alimenter)
- baisse de FR
- réduit les efforts /travail respiratoires pendant la VS → moins lésions pulmonaires



FLORALI en 2015: OHD dans l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique a augmenté → COVID-19

OHD vs O₂ réduit la mortalité – taux d'IOT ?



Selon 6 RCT → 2769 patients

- pas différence significative mortalité OHD vs O₂ - RR 0,95, 95 % (IC à 95 %) 0,82–1,09 ni

Effet bénéfique significatif OHD sur prévention IOT

(RR 0,89, IC à 95 % 0,81–0,97)

Pas différence sur taux IOT immunodéprimées/COVID19



OHD vs standard O₂



Recommendation 3.1

We **recommend** that non-mechanically ventilated patients with AHRF not due to cardiogenic pulmonary edema or acute exacerbation of COPD receive HFNO as compared to conventional oxygen therapy to reduce the risk of intubation

Strong recommendation; moderate level of evidence in favor

We are **unable to make a recommendation** for or against the use of HFNO over conventional oxygen therapy to reduce mortality

No recommendation; high level of evidence of no effect

This recommendation applies also to AHRF from COVID-19

Strong recommendation; low level of evidence in favor for intubation and no recommendation; moderate level of evidence of no effect for mortality, for indirectness.

OHD pour réduire le risque IOT !!

Futurs trials:

- long terme follow-up pour évaluer les outcomes fonctionnels
- Identifier la durée optimale HFNO
- Indicateurs d'échecs



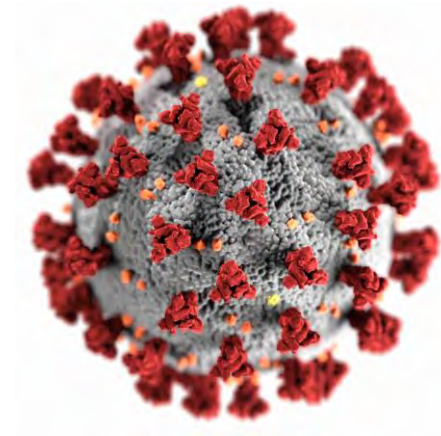
OHD vs VNI ?

- BPCO + OAP cardiogénique → VNI améliore les outcomes
 - pas recommandation spécifique VNI chez IRA d'autres étiologies (preuves insuffisantes)



ATTENTION

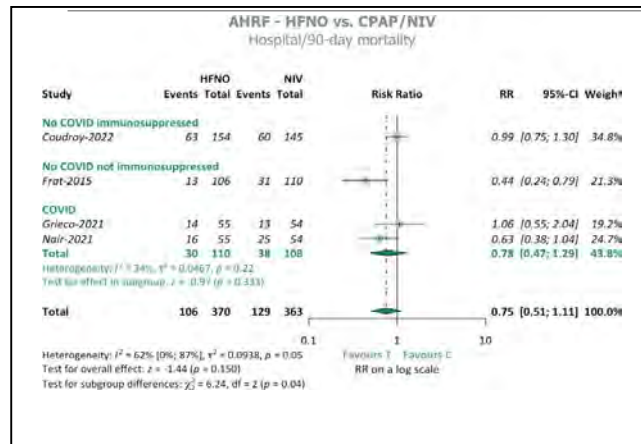
- intolérance de la VNI
- élimination des sécrétions
- lésions pulmonaires/barotraumatisme
- retard IOT
- transmission par aérosol



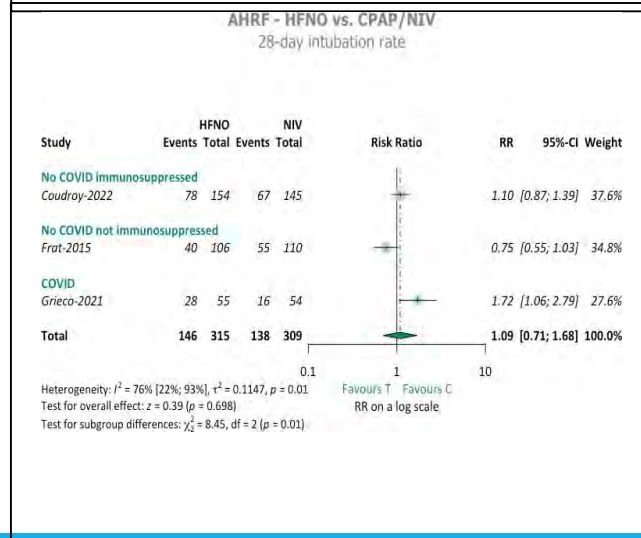
- Pandémie COVID-19
 - fréquemment utilisé (jusqu'à 47 % des patients en SI Wuhan)
 - National Institute of Health et Surviving Sepsis Campaign (2020)
 - faible recommandation en faveur de OHD par rapport VNI (COVID-19)
 - VNI si le OHD n'était pas disponible ou avait échoué

Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure; European Respiratory Journal 2017 50: 1602426
Wang D, (2020) Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 323:1061–1069
Alhazzani W, (2020) Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with COVID-19. Intensive Care Med 46:854–887
COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 Treatment Guidelines. National Institutes of Health

OHD vs VNI ... mortalité et taux IOT?



- IRA non liée au COVID-19/OAP/BPCO
 - taux élevé intolérance et échec de VNI
 - mortalité élevée parmi ceux qui ont échoué à la VNI



- 4 RCT (2 RCT non-COVID dont 1 immunodéprimé + 2 RCT COVID-19)
 - **pas différence mortalité ou taux IOT** chez patients OHD vs VNI
 - COVID-19
 - **OHD était associé à une augmentation du taux IOT** à 28 j par rapport VNI



Grieco DL, Menga LS, Cesarano M et al (2021) Effect of helmet noninvasive ventilation vs high-flow nasal oxygen on days free of respiratory support in patients with COVID-19 and moderate to severe hypoxemic respiratory failure: the HENIVOT randomized clinical trial. JAMA 325:1731–1743.

OHD vs VNI

Recommendation 3.2

We are **unable to make a recommendation** for or against the use of HFNO compared to continuous positive airway pressure (CPAP)/NIV to reduce intubation or mortality in the treatment of unselected patients with acute hypoxemic respiratory failure not due to cardio-genic pulmonary edema or acute exacerbation of COPD.

No recommendation; moderate level of evidence for mortality, low level of evidence for intubation, not in favor nor against.

We **suggest** that CPAP/NIV can be considered instead of HFNO for the treatment of AHRF due to COVID-19 to reduce the risk of intubation (*weak recommendation, high level of evidence*), but **no recommendation** can be made for whether CPAP/NIV can decrease mortality compared to HFNO in COVID-19.

No recommendation; high level of evidence of no effect.

Insuffisance resp aigue → PAS recommandation pour/contre OHD vs VNI pour mortalité et IOT

COVID-19 → OUI VNI/CPAP pour réduire IOT, no mortalité

ATTENTION → surveillance appropriée

Future recherche:

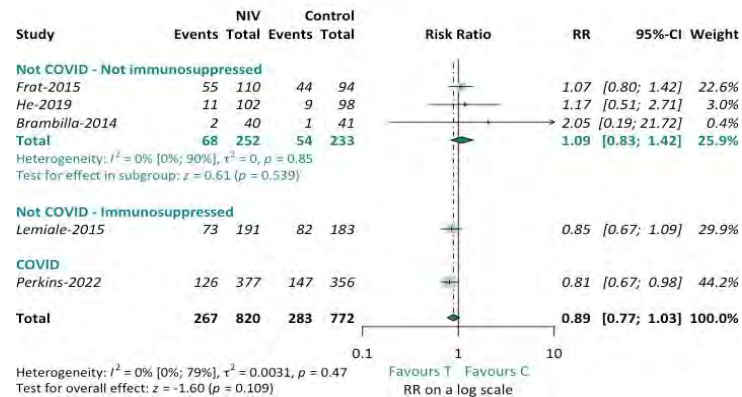
- RCT OHD vs VNI/CPAP pour AHRF selon mortalité, IOT, durée VM
- Follow up à longue terme



CPAP/VNI vs O₂ réduit la mortalité – taux d'IOT ?



NIV/CPAP in hypoxic respiratory failure - Primary analysis
Outcome: Intubation



10 RCT (COVID-19 et non, immunocompétent et immunodéprimé)

- 6 RCT → VNI vs O₂
- 4 RCT → CPAP vs O₂
- 1 RCT → COVID-19 patients randomisés soit au CPAP/HFNO vs O₂

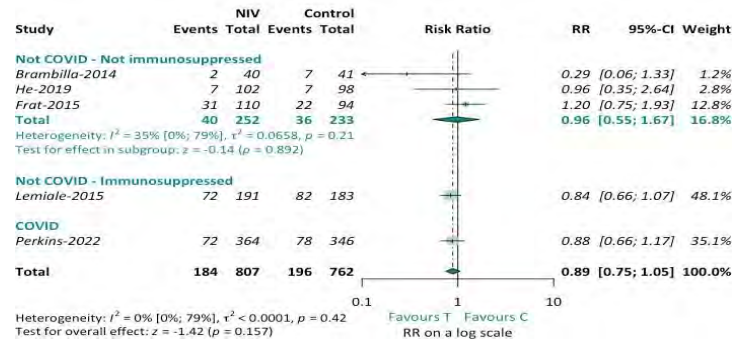
• CPAP/VNI ne réduit pas

- taux IOT (RR 0,89, IC à 95 % 0,77–1,03)
- mortalité hospitalière (RR 0,89, IC à 95 % 0,75–1,05)

• Covid-19:

- **CPAP réduit risque IOT**
- pas la mortalité (donnés insuffisants)

NIV/CPAP in hypoxic respiratory failure - Primary analysis
Hospital or medium term mortality



Recommendation 4.1



We are **unable to make a recommendation** for or against the use of CPAP/NIV compared to conventional oxygen therapy for the treatment of AHRF (not related to cardiogenic pulmonary edema or acute exacerbation of COPD) to reduce mortality or to prevent intubation.

No recommendation; high level of evidence for mortality, moderate level of evidence for intubation.


We **suggest** the use of CPAP over conventional oxygen therapy to reduce the risk of intubation in patients with acute hypoxemic respiratory failure due to COVID-19.

Weak recommendation; low level of evidence in favor.

In this population, we are **unable to make a recommendation** for or against the use of CPAP over conventional oxygen therapy to reduce mortality.

No recommendation; moderate level of evidence of no effect.



The background of the slide is a blurred image of a medical monitor. On the left, a vertical strip of buttons is visible. The main area shows a waveform, likely a tidal volume trace, with a scale on the right side marked with numbers 6, 8, 10, and 12. A small red icon is also visible on the right side of the screen.

Ventilation mécanique: volume courant

ACUTE RESPIRATORY DISTRESS IN ADULTS

DAVID G. ASHBAUGH
M.D. Ohio State

ASSISTANT PROFESSOR OF SURGERY

D. BOYD BIGELOW
M.D. Colorado

ASSISTANT IN MEDICINE AND AMERICAN THORACIC SOCIETY-NATIONAL
TUBERCULOSIS ASSOCIATION FELLOW IN PULMONARY DISEASE

THOMAS L. PETTY
M.D. Colorado



Ventilation mécanique avec gros Vt
(12-15 ml/kg + pressions élevés)
normaliser échanges gazeux à tout prix

Mortalité élevée (70%)

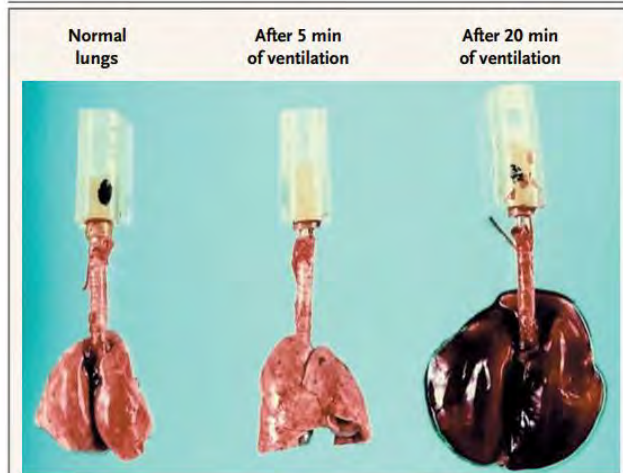
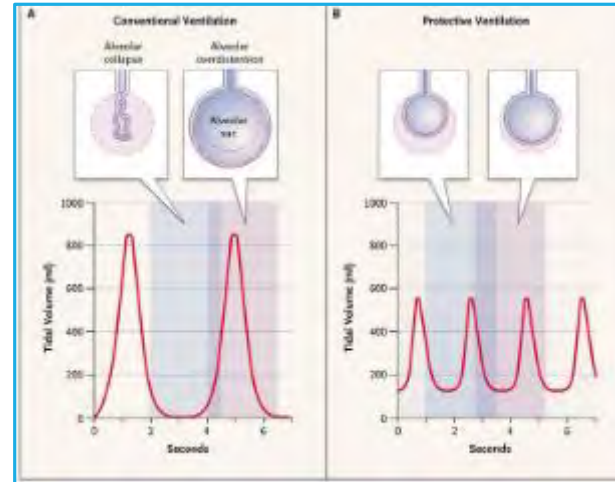


Figure 1. Normal Rat Lungs and Rat Lungs after Receiving High-Pressure Mechanical Ventilation at a Peak Airway Pressure of 45 cm of Water.

After 5 minutes of ventilation, focal zones of atelectasis were evident, in particular at the left lung apex. After 20 minutes of ventilation, the lungs were markedly enlarged and congested; edema fluid filled the tracheal cannula. Adapted from Dreyfuss et al.⁸ with the permission of the publisher.



‘Stratégie ventilation protectrice’:
limiter lésions associées à la ventilation
mécanique, concept de hypercapnie
permissive



CLINICAL THERAPEUTICS

Low-Tidal-Volume Ventilation in the Acute
Respiratory Distress Syndrome

Atul Malhotra, M.D.

Mortalité baissée (35-40%)

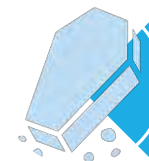
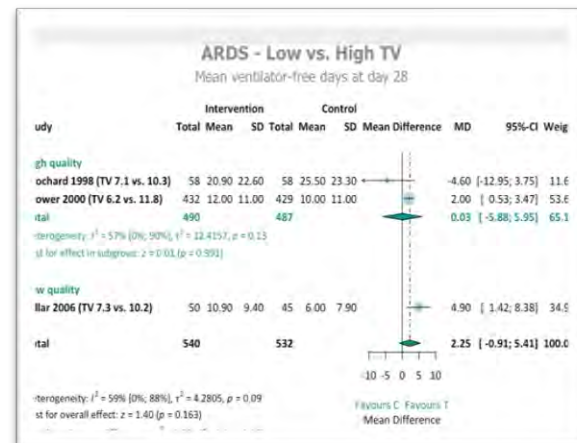
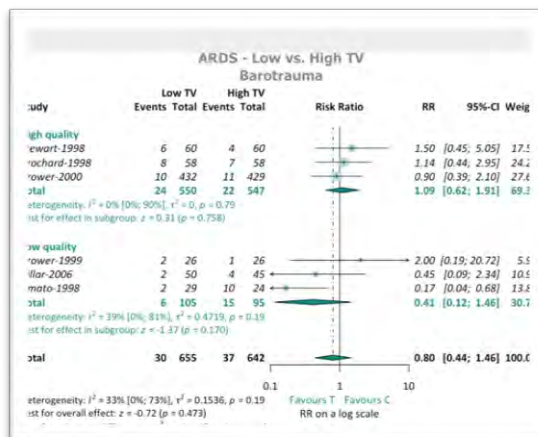
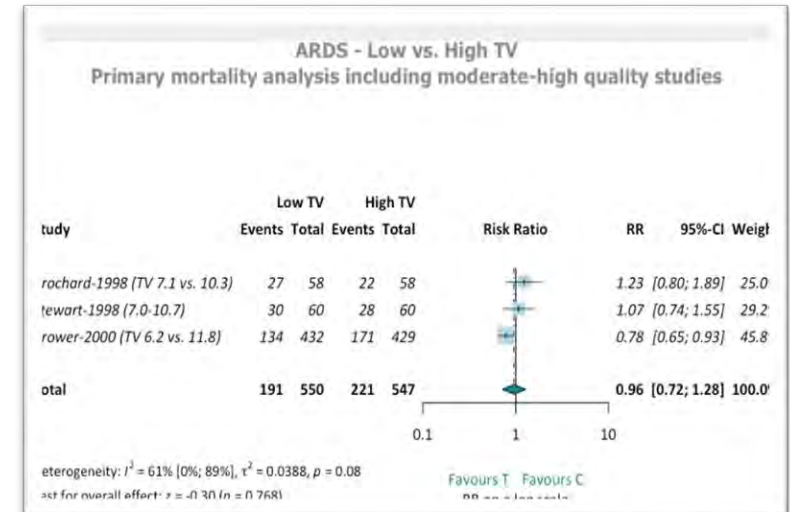
Faible volume vs traditionnel ... mortalité?

Table 1 Summary of studies comparing low vs high tidal volume ventilation

	Vt (ml/kg)		Paw Limit (cmH ₂ O)		Notes
	Interventional Arm	Control Arm	Interventional Arm	Control Arm	
Villar et al. [28]	5–8 PBW	9–11 PBW	PIP 35–40	PIP < 35–40	
Brochard et al. [95]	6–10 ABW	10–15 ABW	Pplat ≤ 25–30	PIP ≤ 60	
Amato et al. [96]	< 6 ABW	12 ABW	PIP < 40 and ΔP < 20	—	RM allowed – Explicit sedation protocol
Stewart et al. [97]	≤ 8 IBW	10–15 IBW	PIP ≤ 30	PIP ≤ 50	
Brower et al. [98]	5–8 PBW	10–12 PBW	Pplat < 30	Pplat < 45–55	
ARDS Net [99]	4–8 PBW	12 PBW	Pplat ≤ 30	Pplat ≤ 50	PP allowed – Explicit weaning protocol
Orme et al. [100]	4–8 PBW	10–15 PBW	Pplat < 40	Pplat < 70	Explicit sedation and weaning protocol

Vt Tidal Volume, Paw Airway Pressure, PBW Predicted Body Weight, ABW Adjusted Body Weight, PIP Peak airway pressure, Pplat Plateau airway pressure, ΔP Driving Pressure, RM Recruitment Manoeuvre, PP Prone Positioning

7 ERC



Pas de diminution significative avec low tidal volume vs traditionnel (RR 0,96 IC à 95 % 0,72–1,28)



Pas différence en ventilateur free days et barotrauma

Recommendation 5.1

We **recommend** the use of low tidal volume ventilation strategies (i.e., 4–8 ml/kg PBW), compared to larger tidal volumes (traditionally used to normalize blood gases), to reduce mortality in patients with ARDS not due to COVID-19.

Strong recommendation based on expert opinion despite lack of statistical significance; high level of evidence.

This recommendation applies also to ARDS from COVID-19.

Strong recommendation; moderate level of evidence for indirectness.

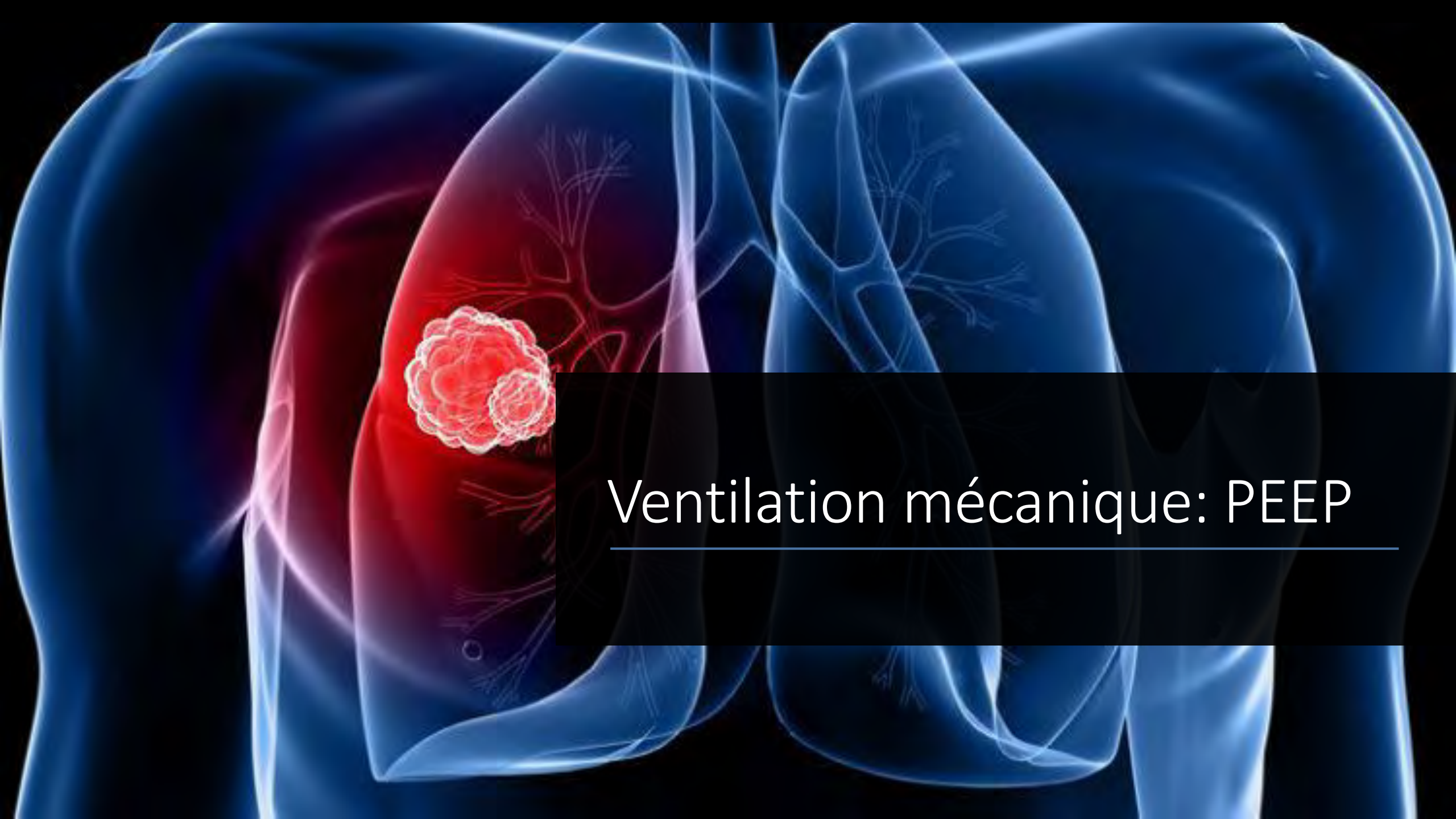
Opinion experte

- Vt est recommandé du a son fort rational physiopathologique et capacité de réduire le VILI
- manque de significativité statique

Futurs trials:

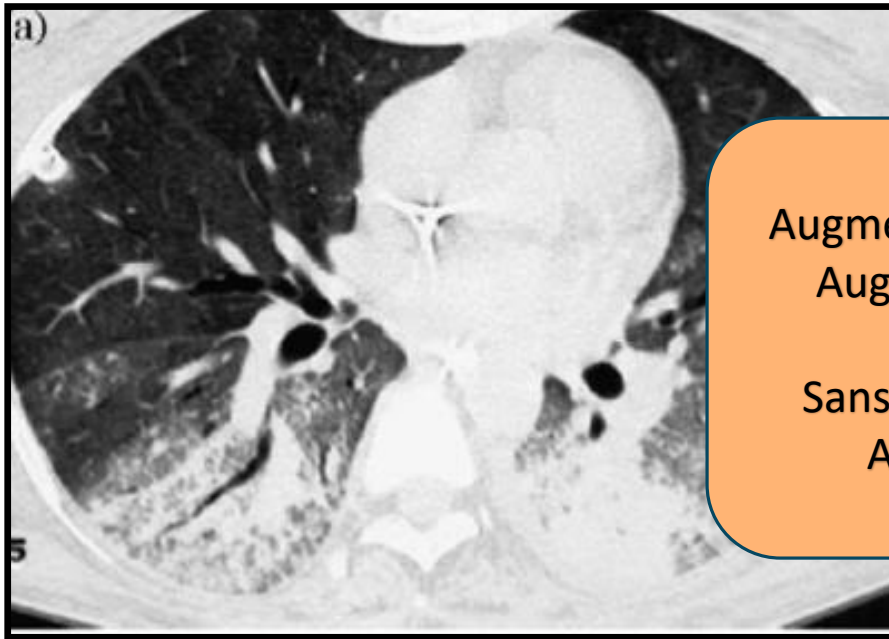
- évaluation des stratégies lung protective
- personnaliser des targets ventilation, outcomes à longue termes
- comprendre comment identifier un VT optimal et éviter aggravation du VILI





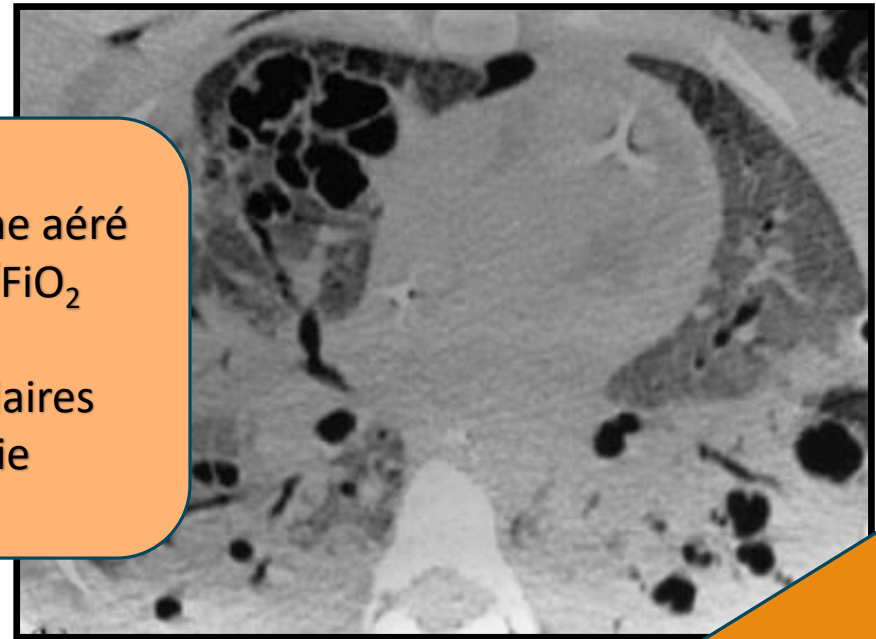
Ventilation mécanique: PEEP

Hétérogénéité des poumons



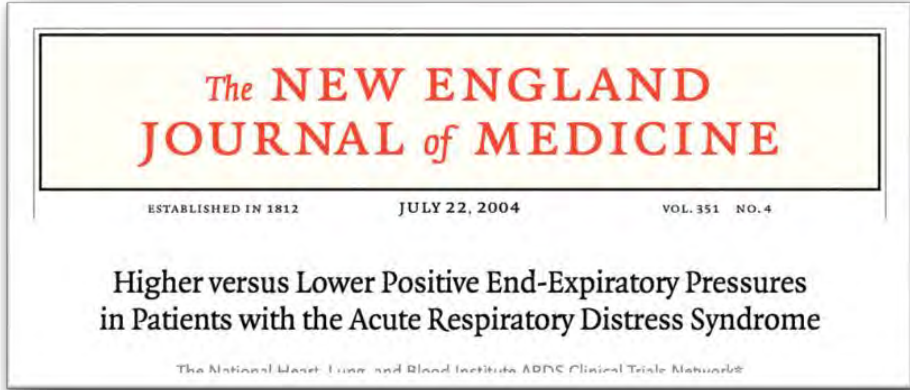
Augmenter le volume aéré
Augmenter $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$
Limiter VILI
Sans effets secondaires
Améliorer survie

Répondeur



Non-répondeur

Optimal PEEP ???



Higher vs Lower PEEP - ALVEOLI (2004)

- Nov 1999 – Mar 2002
- essai multicentrique prospectif, randomisé contrôlé, 23 SI
- 549 patients comparer effets de différents niveaux de PEEP → table prédéterminé PEEP/FiO₂
- High PEEP:
 - Vt 6 ml/kg PBW, Pp <30 cmH₂O
 - PEEP moy J1-J4 13,2 cmH₂O
- Low PEEP:
 - Vt 6 ml/kg PBW, Pp <30 cmH₂O
 - PEEP moy J1-J4 8,3 cmH₂O
- Higher PEEP: meilleur O₂, pas différence mortalité (24,9 % vs 27,5%)
- durée ventilation similaire
- pas différence durée du séjour SI et atteint organes non-pulmonaire
- arrêt précoce pour futilité (supériorité <1%)

High PEEP / Low FiO ₂														
FiO ₂	30	30	30	30	30	40	40	50	50	50-80	80	90	100	100
PEEP	5	8	10	12	14	14	16	16	18	20	22	22	22	24

Ventilation Strategy Using Low Tidal Volumes,
Recruitment Maneuvers, and High Positive
End-Expiratory Pressure for Acute Lung Injury
and Acute Respiratory Distress Syndrome
A Randomized Controlled Trial



LOVS (2008)

- Ao 2000 - Mars 2006, 30 SI de Canada, Australia, Arabie Saudi
- 983 patients
 - contrôle: Vt 6 ml/kg PBW, Pplat max à 30 cm H₂O et PEEP conventionnelles (n = 508)
 - PEEP moy 9,8 cmH₂O 72 h
 - OPEN LUNG: Vt 6 ml/kg PBW, Pplat max 40 cm H₂O, manœuvres de recrutement et PEEP plus élevées (n = 475)
 - PEEP moy 14,6 cmH₂O 72 h
- PEEP élevée: amélioration O₂ et moins besoin de stratégies de sauvetage (DV, NO, ECMO)
- pas différence mortalité (36,4% vs 40,4%)

High PEEP – PC Pmax 40 + RM														
FiO2	30	40	40	40	40	40	50	50	60	70	80	80	90	100
PEEP	5-10	10	12	14	16	18	18	20	20	20	20	22	22	22-24

Positive End-Expiratory Pressure Setting in Adults With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome

A Randomized Controlled Trial

Vt 6ml/kg, FR < 35 /min
55 mmHg < PaO₂ < 80 mmHg
88% < SpO₂ < 95%



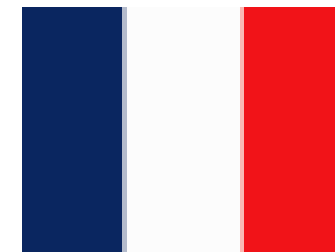
PEEP selon
 $28 \leq \text{Plateau pressure} \leq 30 \text{ cmH}_2\text{O}$

EXPRESS (2008)

- Sept 2002-dec 2005
- multicentrique, randomisé contrôlé
- 767 patients, 37 SI de France
- MINIMAL DISTENSION: Vt 6ml/kg PWB + PEEP tot (int + ext) ajustée 5-9 cmH₂O
- HIGH PEEP: Vt 6ml/kg PWB + PEEP titrée à Pplat 28–30 cmH₂O
- mortalité à 60 j, VFD, MOF free day à 28 j
- **HIGH PEEP: > jours sans ventilateur (7 vs 3) et sans défaillance d'organe (6 vs 2), meilleur compliance/O₂, moins thérapies adjuvantes, plus remplissage**
- **pas différence mortalité (31,2 % vs 27,8 %)**

PEEP Setting

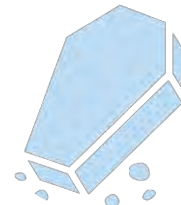
- PEEP set for: $28 \text{ cm H}_2\text{O} \leq \text{Pplat} \leq 30 \text{ cm H}_2\text{O}$
- If spontaneous respiratory activity:
PEEP = PEEPt_{tot} = PEEPi_{nt} + PEEPe_{xt},
With PEEPi_{nt} = 0 if RR < 20, = 1 if RR = 20-24,
= 2 if RR = 25-29, = 4 if RR > 29
- If Pplat < 28 cm H₂O despite PEEPt_{tot} = 20 cm H₂O,
PEEP not further increased



PEEP: impact sur la mortalité?

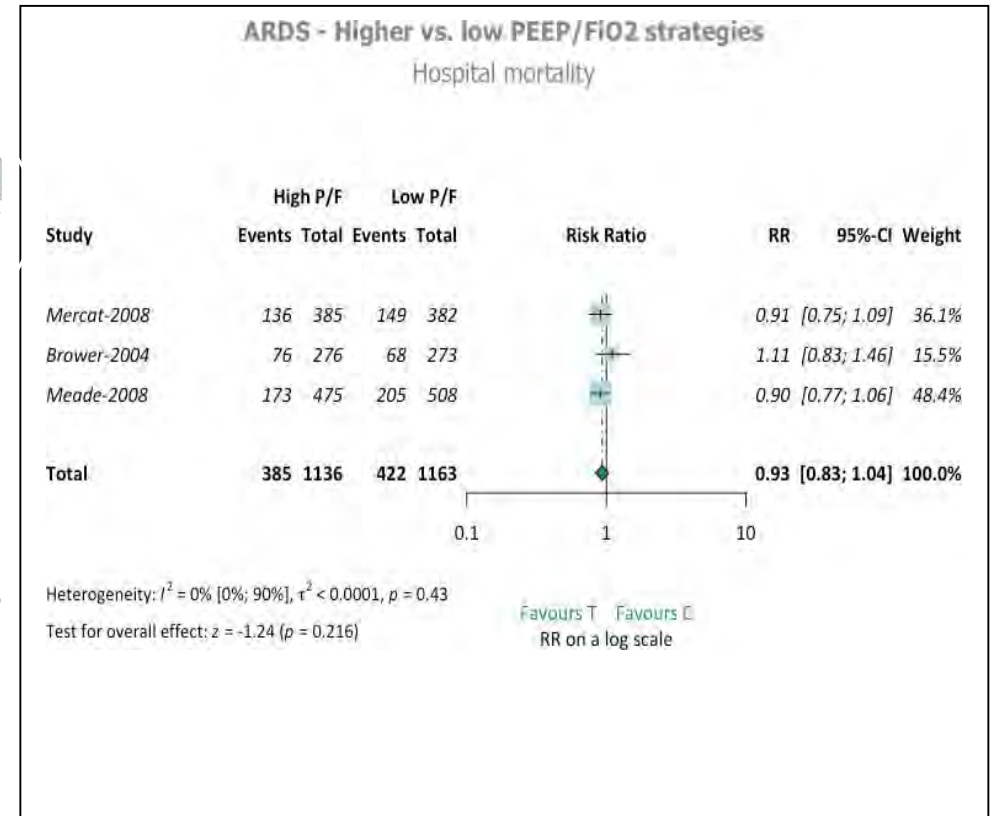
Pas de différence significative

- mortalité hospitalière
- jours sans ventilateur
- durée VM



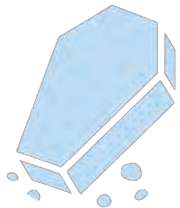
Instabilité hémodynamique:

- n'a pas été méta-analysée → données pas uniforme
- ALVEOLI → pas signalée
- LOVS → jours amines et nombre par jour d'utilisation comparables
- EXPRESS → PEEP élevée a nécessité > liquide première 72 h (75,3 vs 66,8 % ; $p = 0,01$), mais il n'y avait pas de différence chez les patients nécessitant amines



PEEP: impact sur la mortalité...

- PEEP/FiO₂ élevé vs bas ?!
- no réduction significative de mortalité basée sur ALVEOLI, LOVS, EXPRESS
- pas de claire consensus sur jours sans ventilateur, barotraumatismes, effets hémodynamiques



Recommendation 6.1

We are **unable to make a recommendation** for or against routine PEEP titration with a higher PEEP/FiO₂ strategy versus a lower PEEP/FiO₂ strategy to reduce mortality in patients with ARDS.

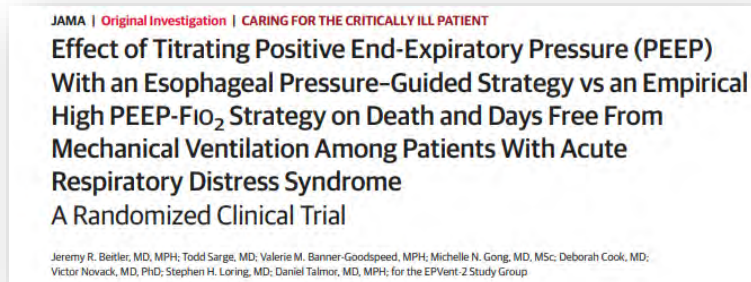
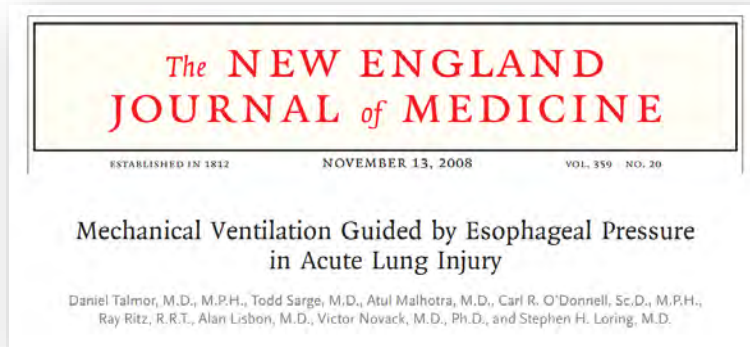
No recommendation; high level of evidence of no effect.

This statement applies also to ARDS from COVID-19.

No recommendation; moderate level of evidence of no effect for indirectness.



Titration PEEP basée sur la mécanique respiratoire?



Contrôles différents (PEEP EPVent < EPVent-2
(PEP 11 cmH₂O vs. 16 cmH₂O)

EPVent (2008)

- n = 61
- Monocentrique, USA, comparant PEEP titrée à P trans-pulmonaire (PL)/FiO₂ en fin d'expiration (table) vs low PEEP/FiO₂ table - 0 - 10 cmH₂O
- P œsophagienne → amélioration O₂, compliance h24, h48 et 72h



EPVent-2 (2019)

- 2012- 2017
- n = 200, multicentrique, 11 SI aux USA, comparant la PEEP titrée avec un tableau PL/FiO₂ vs PEEP/FiO₂ élevé
 - PEEP titrée à P_{ES} guidé
 - Empirical high PEEP-FiO₂
- pas différence significative mortalité (32,4% vs 30,6%), jours sans VM (22 vs 21)
- pas titrage de la PEEP guidé par le P_{ES}

Titration PEEP basée sur la mécanique respiratoire?

JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome A Randomized Clinical Trial

Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators

ART (2017)

- 2011 – 2017
- multicentrique, 120 SI en 9 pays, n = 1010
- PEEP à 2 cmH₂O au-dessus de celui qui a atteint la plus haute **Compliance respiratoire** + manœuvres de recrutement
- Low stratégie PEEP
- manœuvres de recrutement (3 ACR)
- **HIGH PEEP: mortalité à 28 j plus élevée (65,3% vs 59,9%), - ventilateur free day, > risque de PNx à traiter**
- **Pas différence durée du séjour SI et H**

Individualized PEEP Setting in Subjects With ARDS: A Randomized Controlled Pilot Study

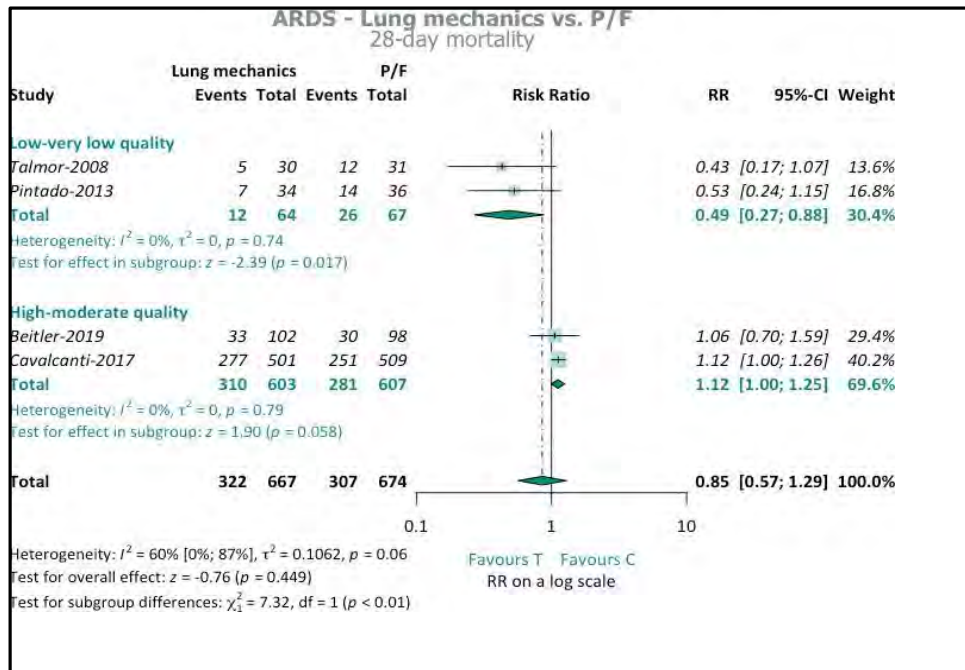
María-Consuelo Pintado MD PhD, Raúl de Pablo MD PhD, María Trascasa, José-María Milicua, Santiago Rogero, Martín Daguerre, José-Andrés Cambrónero, Ignacio Arribas MD PhD, and Miguel Sánchez-García MD PhD

BACKGROUND: Low-tidal-volume ventilation may be associated with repetitive opening and closing of terminal airways. The use of PEEP is intended to keep the alveoli open. No method of adjusting the optimal PEEP has shown to be superior or to improve clinical outcomes. We conducted a pilot study to evaluate the effect of setting an individualized level of PEEP at the highest compliance on oxygenation, multiple-organ-dysfunction, and survival in subjects with ARDS.

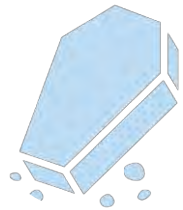
Pintado et al. (2013)

- n = 70, monocentrique,
- PEEP titré pour atteindre la **Compliance** plus élevée (DP plus basse = P plat – PEEP tot) par rapport à un tableau PEEP/FiO₂ bas
- **HIGH compliance → moins dysfonctionne organes, tendance mortalité plus faible**

Titration PEEP basée sur la mécanique respiratoire? Mortalité ...



- EPVent, EPVent-2 ou Pintado: mortalité pas statistiquement significative
- ART: mortalité significativement plus élevée groupe basé sur la mécanique distension (RR 1,12 ; IC à 95 % 1,00-1,26)
- mortalité regroupée dans la méta-analyse: **pas significative avec une stratégie PEEP basée sur la mécanique vs tableau PEEP/FiO₂** (RR groupé 0,85 ; IC à 95 % 0,57–1,29)



Recommendation 6.2

We are **unable to make a recommendation** for or against PEEP titration guided principally by respiratory mechanics, compared to PEEP titration based principally on PEEP/FiO₂ strategy, to reduce mortality in patients with ARDS.

No recommendation; high level of evidence of no effect.

This statement applies also to ARDS from COVID-19.

No recommendation; moderate level of evidence for indirectness.

Titration PEEP est indispensable mais
l'idéal reste encore inconnu...





Manœuvre de recrutement

Manœuvre de recrutement

- Application des niveaux élevés avec respirateur mais bref de pression positive (35-40 cmH₂O pendant 20-30 sec) ou la technique des soupirs étendue
 - transitoire et intermittente
 - prolongé > 1 minute
 - courte < 1 minute
- Objectif si 'recruteur':
 - dépasser la pression critique d'ouverture alvéoles terminales
 - augmenter volume pulmonaire de fine expiration
 - améliorer Cp et O₂
 - si associé PEEP suffisant → augmentation ± durable du volume recruté
- Phénotype non focal ou hyper-inflammatoire → PAS si ARDS tardif/focal
- Ouvrir, re-aérer, recrutement anatomique et fonctionnel, améliorer la clearance alvéolaire

RISQUES

- Surdistension alvéolaire
- Pneumothorax
- Hémodynamique (retour veineuse, RVP, défaillance droite, collapse...)
- Attention → volémie, phénotype
- Déplacement du mucus en périphérie pulmonaire



Manœuvre de recrutement prolongé



- 2011 (n = 20), Australie
- MR avec PEEP réglée sur 20, 30, puis 40 cmH₂O pour 2 min, titrage PEEP décrémental à 15 cmH₂O ou désaturation (Pp ciblée < 30 cm H₂O)
- Suivi échanges gazeux, Cp pendant 7 jours et Ck premières 24 hs et J1, J3, J5 et J7

Stratégie pulmonaire ouverte

- amélioration cytokines systémiques (IL-8, TNF-α)
- meilleure O₂
- meilleure Cp sur 7 jours



- 2017 (n = 24), Taiwan
- MR avec augmentation PEEP de 10 à 40 cmH₂O avec palier de 5 cmH₂O, avec 40 sec à chaque recrutement, suivi titrage PEEP décrémental

Méthode

- améliorer O₂ et indice EVLW
- réduire le nombre de jours de ventilation et durée du séjour SI



- 2019, n = 120, Taiwan
- MR avec PEEP réglée à 35 cmH₂O pendant 2 mins suivi de décrémental titrage PEEP jusqu'à Compliance max

Méthode

- pas différence mortalité 28j
- - jours de ventilation et moins jours SI
- meilleure compliance à J1 et J7

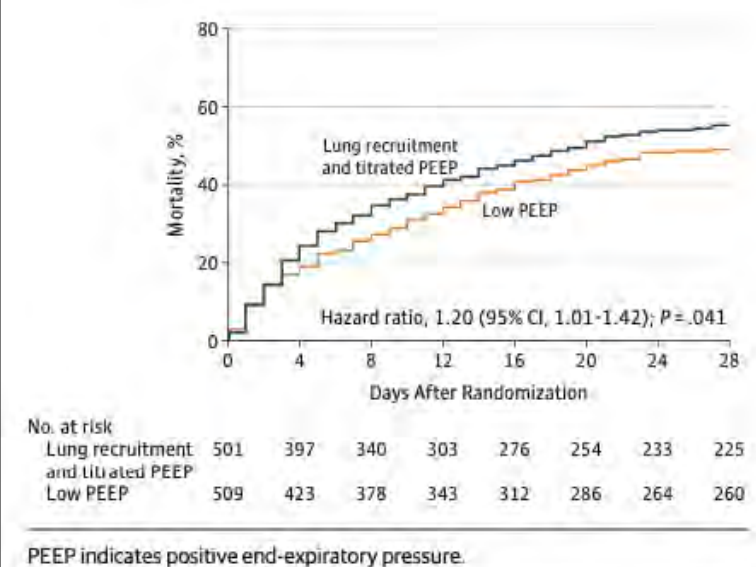
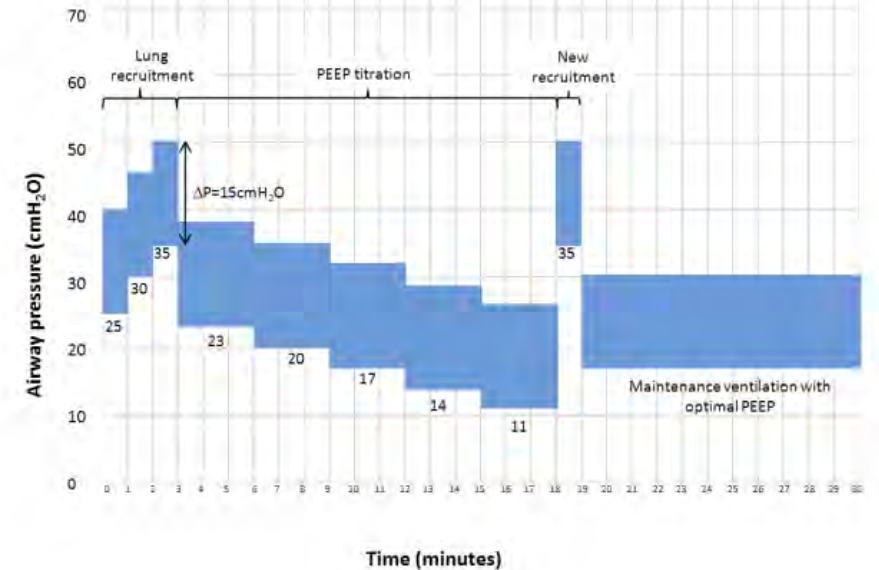
Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome A Randomized Clinical Trial

Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators

2017
ART

- multicentrique RCT, n = 1010 ARDS
- 120 SI (Brazil, Argentine, Italie, Portugal, Malaysia, Espagne)
- Stratégie: MR « en escalier » en PC avec PEEP fixé à 25 cmH₂O pendant 1 min (p motrice 15), 35 cmH₂O pour 1 min, puis 45 cmH₂O pendant 2 mins, suivi par un titrage PEEP décrémental de 23 à 11 cmH₂O de 3 cmH₂O chaque 4 mins (PC-VC)
- Fait si dé-recrutement (déconnexion, aspiration ET)
- Control: VM conventionnel selon ARDSnet, pas MR (moy PEEP 13)
- CAVE: Stratégie de MR a été modifiée après 3 ACR
- Stratégie MR
 - augmentation **mortalité all-cause à 28j de 10%** et 6 mois
 - réduction des VFD entre J1 et J28
 - plus de barotraumatisme (PNX)
 - durée SI et H pas différentes

Meilleure qualité



Manœuvre de recrutement prolongé/courte : mortalité

- réponse mixte en termes de mortalité
- évidence stabilité hémodynamique (ART trial → ACR et possible augmentation de la mortalité)
- barotrauma: effets négatifs !!!

Recommendation 6.3

We **recommend against** use of prolonged high-pressure recruitment maneuvers (defined as airway pressure maintained ≥ 35 cmH₂O for at least one minute) to reduce mortality of patients with ARDS.

Strong recommendation; moderate level of evidence against.

This recommendation applies also to ARDS from COVID-19.

Strong recommendation; low level of evidence against for indirectness.

Recommendation 6.4

We **suggest against** routine use of brief high-pressure recruitment maneuvers (defined as airway pressure maintained ≥ 35 cmH₂O for less than one minute) to reduce mortality in patients with ARDS.

Weak recommendation; high level of evidence of no effect.

This suggestion applies also to ARDS from COVID-19.

Weak recommendation; moderate level of evidence of no effect for indirectness.

CAVE AT

possible utilité afin d'améliorer l'hypoxémie dans des cas spécifique et sélectionné
!!!! bradycardie, hypotension, barotraumatisme





Décubitus ventral

Effets du décubitus ventral

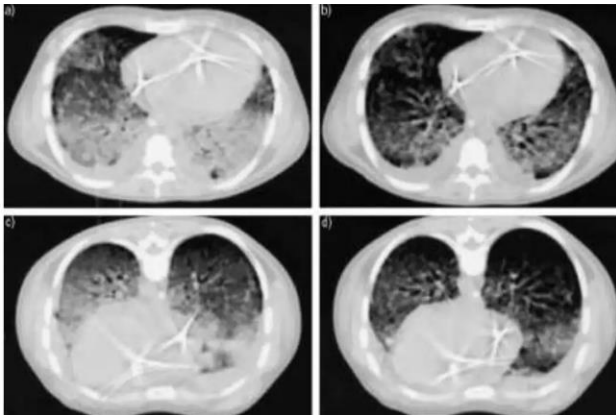


DV depuis les années 1970

Avantages si repondeurs (50-60%)

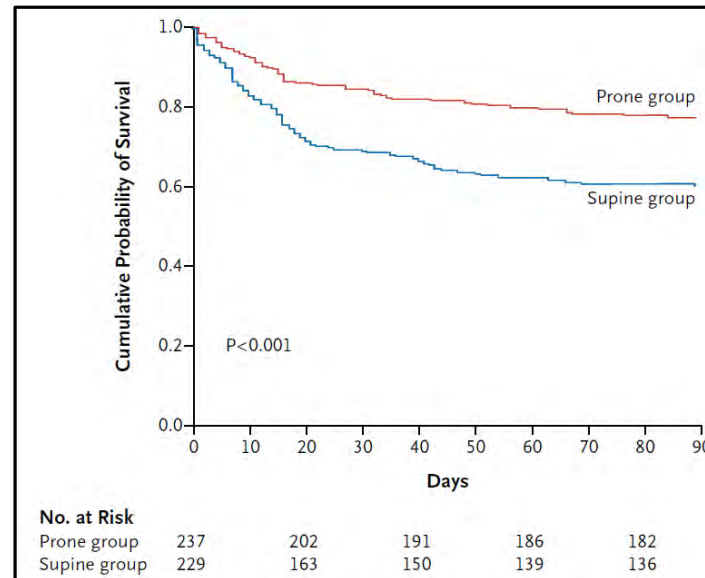
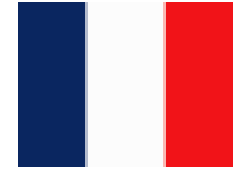
- amélioration de l'oxygénation par recrutement
- amélioration V/Q → redistribution ventilation vers les zones dorsales
- amélioration compliance thoraco-abdominal
- homogénéisation du stress pulmonaire
- diminution du strain sur ventriculaire droite

DV vs DD: impact sur la mortalité



PROSEVA (2013)

ERC, multicentrique, prospectif, 26 ICU en France et 1 Espagne



ARDS sévère défini:

- moins de 36 heures
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ avec
 $\text{FiO}_2 \geq 0.6$ et
 $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$

Decubitus ventral au moins 16 h/j

Diminution de la mortalité à 28 et 90 j (16% prone vs 32.8% supine) si $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$

17 hs consécutives en DV, 4 séances, 1 semaine, 75 % time en DV

DV vs DD: impact sur la mortalité

2017 ATS + ESICM

AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome

Eddy Fan, Lorenzo Del Sorbo, Ewan C. Goligher, Carol L. Hodgson, Laveena Munshi, Allan J. Walkey, Neill K. J. Adhikari, Marcelo B. P. Amato, Richard Branson, Roy G. Brower, Niall D. Ferguson, Ognjen Gajic, Luciano Gattinoni, Dean Hess, Jordi Mancebo, Maureen O. Meade, Daniel F. McAuley, Antonio Pesenti, V. Marco Ranieri, Gordon D. Rubenfeld, Eileen Rubin, Maureen Seckel, Arthur S. Slutsky, Daniel Talmor, B. Taylor Thompson, Hannah Wunsch, Elizabeth Uleryk, Jan Brozek, and Laurent J. Brochard; on behalf of the American Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine, and Society of Critical Care Medicine

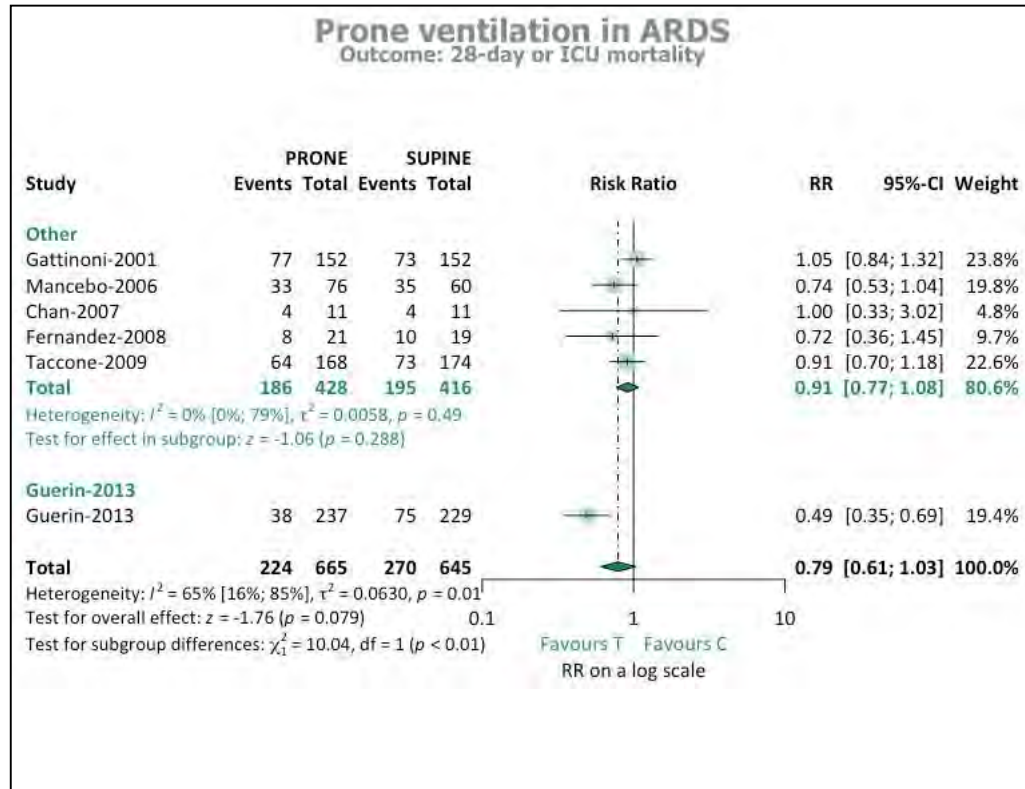
THIS OFFICIAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINE OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS), EUROPEAN SOCIETY OF INTENSIVE CARE MEDICINE (ESICM), AND SOCIETY OF CRITICAL CARE MEDICINE (SCCM) WAS APPROVED BY THE ATS, ESICM, AND SCCM, MARCH 2017



Review et meta-analyse de 8 RCTs

→ si durée DV > 12 hs avec P/F ≤ 100 mmHg, statistiquement une réduction significative de la mortalité

STRONG RECOMMENDATION



8 essais

- hétérogénéité des études (modalité de ventilation, durée DV, sélection du patient et moment du DV)
- Mortalité à court terme:
 - en total → pas DD et DV (RR 0,79 IC 95 % [0,61–1,03])
 - 5 essais → pas de différence entre DV et DD (0,91 [0,77–1,08])
 - **PROSEVA → plus faible DV** (0,49 [0,35–0,69])
- Mortalité à long terme:
 - en total → pas différence DV et DD (0,81 [0,64–1,02])
 - 5 essais → pas de différence (0,93 [0,79–1,09])
 - **PROSEVA → à 90 jours était plus faible** (0,58 [0,44– 0,76]) ($p < 0,01$)

Aucun ERC pour DV chez COVID-19



Recommendation 7.1

We **recommend** using prone position as compared to supine position for patients with moderate-severe ARDS (defined as $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg and $\text{PEEP} \geq 5$ cmH₂O, despite optimization of ventilation settings) to reduce mortality.

Strong recommendation, high level of evidence in favor.

This recommendation applies also to ARDS from COVID-19.
Strong recommendation; moderate level of evidence in favor for indirectness.

Application est faisable dans la plupart des SI avec des soignants qualifiés et préparé

Fondé sur PROSEVA



Quand débiter le DV?: impact sur la mortalité

Recommendation 7.2

We **recommend** starting prone position in patients with ARDS receiving invasive mechanical ventilation early after intubation, after a period of stabilization during which low tidal volume is applied and PEEP adjusted and at the end of which the PaO₂/FiO₂ remains < 150 mmHg; and proning should be applied for prolonged sessions (16 consecutive hours or more) to reduce mortality.

Strong recommendation; high level of evidence in favor.

This recommendation applies also to ARDS from COVID-19.

Strong recommendation; moderate level of evidence in favor for indirectness.



Fondé sur PROSEVA

Décubitus ventral vigile ...

- connu un développement exceptionnel durant la pandémie COVID-19
- en pédiatrie dans un cas clinique chez un enfant noyé
 - amélioration de l'oxygénation et de la compliance du système respiratoire



Contre-indications autre DV vigile

- incompréhension de la procédure, défaut de coopération (agitation, confusion)
- intubation difficile prévisible (contre-indication relative)
- lésions/brûlures de la face antérieure du corps (visage)
- impossibilité de se retourner seul en urgence (obésité morbide, handicap moteur)
- épilepsie non contrôlée (relative)

Patient en détresse respiratoire non intubé ... DV vigile?



Suède, multicentrique, 2021, n=141

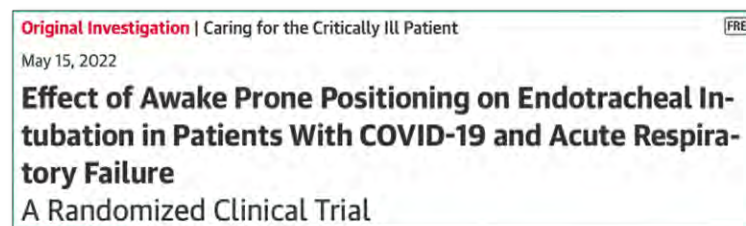
- standard (HFNO, VNI)
- >16 h/j (HFNO, VNI + DV)

IOT: 13 patients (33%) SC vs 12 DV (33%)

Temps moyen par jour: 3,4h/j vs 9h

9 patients (23%) in standard care escarre facial (HFNO)
vs 2 patients (6%) in DV

Pas réduction taux IOT vs standard care



2021, 21 hôpitaux, Canada, Kuwait, Arabie Saoudite et USA

N=400

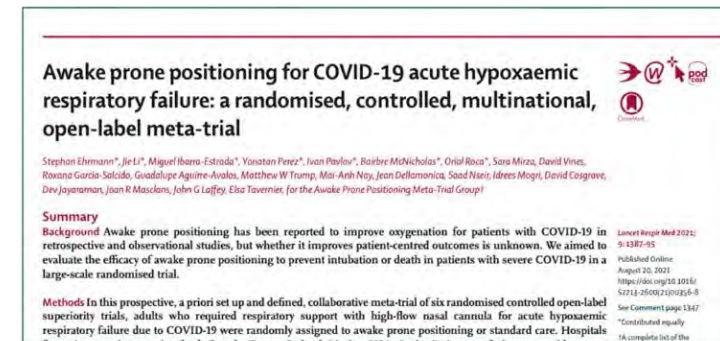
- standard
- DV vigile: 8 - 10 h/j avec 2-3 pause (1-2 hs c)

IOT: 70/205 patients (34,1%) DV vs 79/195 pt SC (40,5%)

Temps moyen par jour: 0 h/j vs 4,8h

DV: 21 patients (10%) douleurs musculaires ou inconfort (13/205 patients [6.34%]) et désaturation (2/205 patients [0.98%])

Pas réduction taux IOT vs standard care



2021, meta-essai international + meta-analyse prospective des données issues de plusieurs essais nationaux – temps réel, Canada, France, Irlande, Mexique, USA, Espagne, n= 1126

- standard (HFNO)
- le plus de temps possible chaque jour (HFNO + DV)

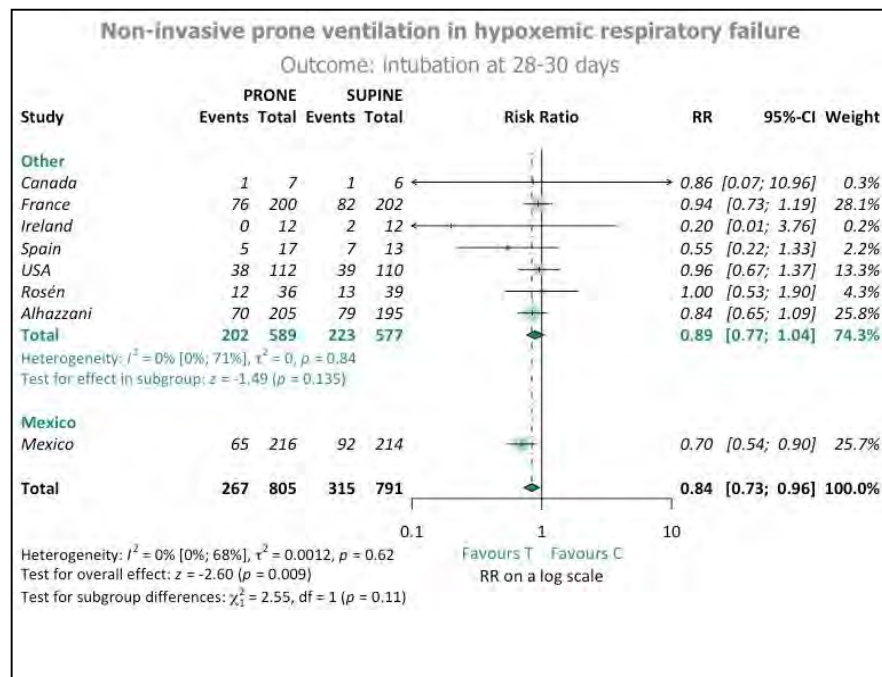
IOT: 185/564 (33%) en DV vs 223/557 SC (40%)

Temps moyen par jour: 5 h/j

Mortalité 132/557 (24%) in SC vs 117/564 in DV (21%)

Réduction taux IOT – échecs → support routine

DV vigile vs DD réduit taux IOT ou la mortalité?



COVID-19 +
Réduction du risque IOT
(RR 0,84 [0,94–0,87])

Recommendation 7.3

We **suggest** awake prone positioning as compared to supine positioning for non-intubated patients with COVID-19-related AHRF to reduce intubation.

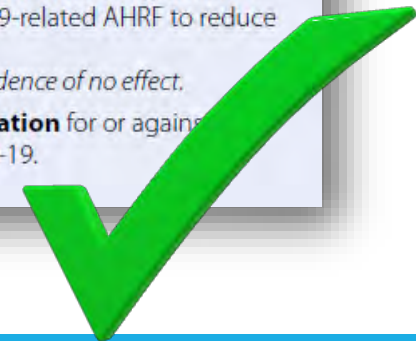
Weak recommendation; low level of evidence in favor.

We are **unable to make a recommendation** for or against APP for non-intubated patients with COVID-19-related AHRF to reduce mortality.

No recommendation; moderate level of evidence of no effect.

We are **unable to make a recommendation** for or against APP for patients with AHRF not due to COVID-19.

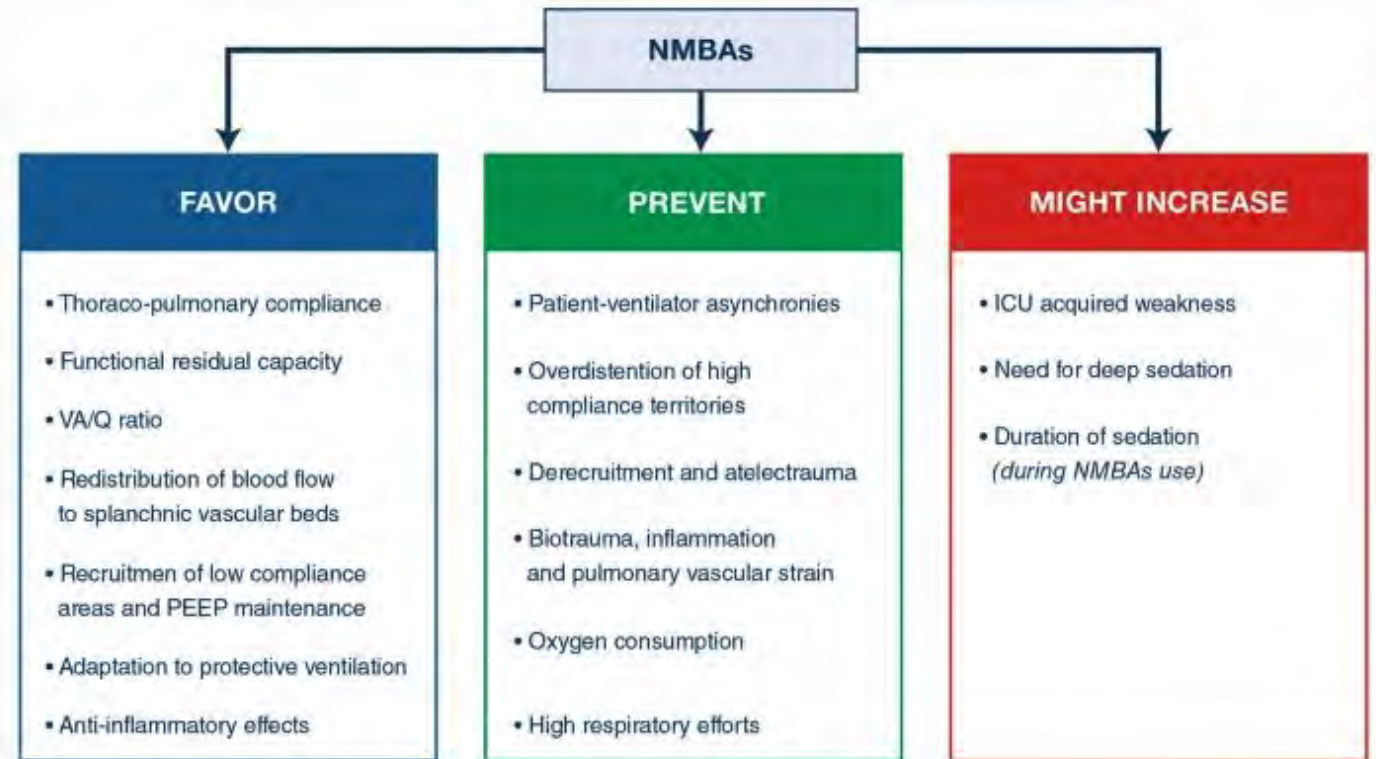
No recommendation; no evidence.



An anatomical illustration of the human respiratory and circulatory systems. On the left, a translucent red ribcage and spine are visible. On the right, a blue, branching bronchial tree is shown. In the center, a blue, coiled tube represents the trachea. To the right of the trachea, two blue, oval-shaped structures represent the lungs, each containing a cluster of small, green, circular structures representing alveoli. The background is a dark, reddish-brown color.

Bloquants neuromusculaires

Routine NMBA réduit la mortalité ARDS modéré-sévère?



Slutsky AS (2010) Neuromuscular blocking agents in ARDS. N Engl J Med 363:1176–1180.
Price DR (2016) Neuro- muscular blocking agents and neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 44:2070–2078.
Barr J, (2013) Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. Crit Care Med 41:263–306

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 16, 2010

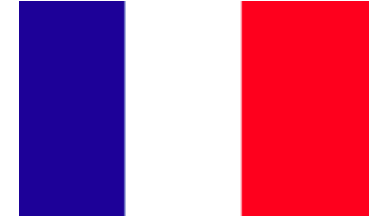
VOL. 363 NO. 12

Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome

Laurent Papazian, M.D., Ph.D., Jean-Marie Forel, M.D., Arnaud Gacouin, M.D., Christine Penot-Ragon, Pharm.D., Gilles Perrin, M.D., Anderson Loundou, Ph.D., Samir Jaber, M.D., Ph.D., Jean-Michel Arnal, M.D., Didier Perez, M.D., Jean-Marie Seghboyan, M.D., Jean-Michel Constantin, M.D., Ph.D., Pierre Courant, M.D., Jean-Yves Lefrant, M.D., Ph.D., Claude Guérin, M.D., Ph.D., Gwenaél Prat, M.D., Sophie Morange, M.D., and Antoine Roch, M.D., Ph.D.,
for the ACURASYS Study Investigators*

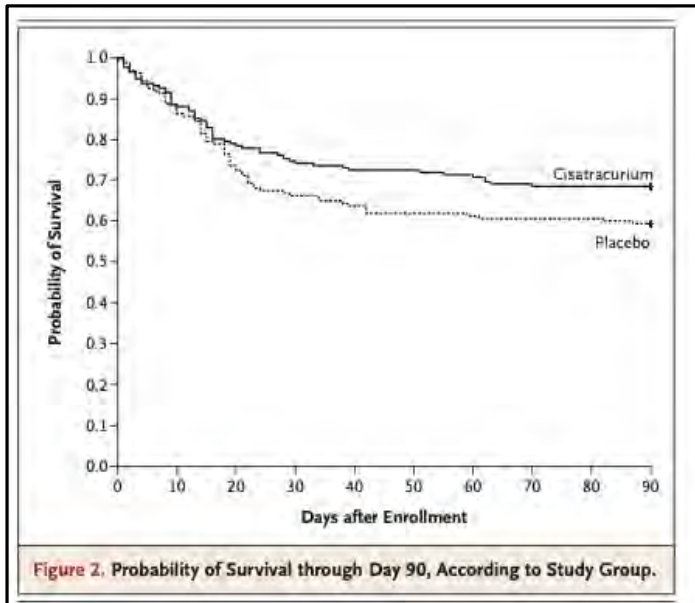
ACURASYS

2010



- Multicentrique, double-blind trial, 20 SI
- 340 avec sévère ARDS
 - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$
 - $\text{PEEP} > 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
 - Vt 6 to 8 ml /kg PBW
- Randomisé pour 48 h:
 - Cisatracurium (178 p vs placebo (162 p)
 - 15 mg bolus + 37,5 mg/h
 - Pas de TOF
- CAVE AT: 50% en DV
- Pas difference ICU-PNP (defini MRC < 48)

- ❖ < mortalité à 90 j
- ❖ < défaillance organes
- ❖ < durée de VM
- ❖ < barotrauma et pneumothorax



CONCLUSIONS

In patients with severe ARDS, early administration of a neuromuscular blocking agent improved the adjusted 90-day survival and increased the time off the ventilator without increasing muscle weakness. (Funded by Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille and the Programme Hospitalier de Recherche Clinique Régional 2004-26 of the French Ministry of Health; ClinicalTrials.gov number, NCT00299650.)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 23, 2019

VOL. 380 NO. 21

Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome

The National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network*



2019



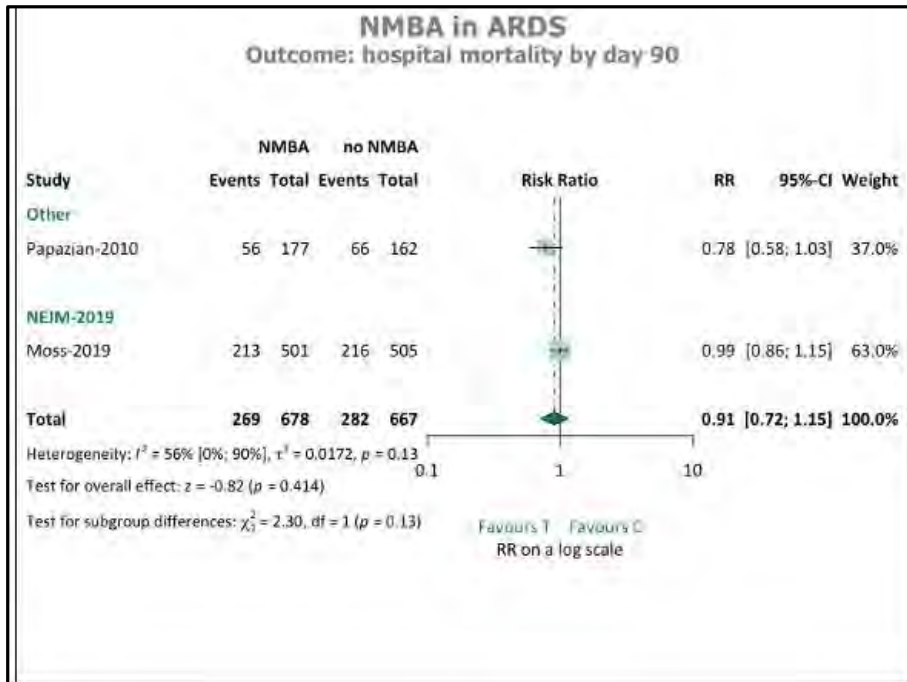
- Multicentrique, unblinded randomisé control trial
- 48 SI, United States, n= 1006
- Light sédation
- Deep sédation + Cisatracurium 15 mg bolus + 37,5 mg/h
- CAVE 16% en DV

Harmonisé au
ACURASYS

CONCLUSIONS

Among patients with moderate-to-severe ARDS who were treated with a strategy involving a high PEEP, there was no significant difference in mortality at 90 days between patients who received an early and continuous cisatracurium infusion and those who were treated with a usual-care approach with lighter sedation targets.

Routine NMBA réduit la mortalité ARDS modéré -sévère?



PAS réduction significative de la mortalité NMBA vs aucun NMBA

- Moins **DV ROSE** vs ACURASYS (15,8 vs 44,8 %)
- **Cibles de sédation** plus légers ROSE (- événements cardiovasculaires graves (14 vs 4, bras d'intervention vs témoins)
- **Stratégies de PEEP** > élevées ROSE, avec un effet incertain sur la mortalité
- Même approche pharmacologique mais **ventilation différente**
- **Gravité des patients** (- ACURASYS), mais la sédation était plus importante dans le groupe control (vs ROSE) entraînant des taux de mortalité plus élevés

PAS ERC chez des patients avec ARDS COVID-19

Recommendation 8.1

We **recommend against** the routine use of continuous infusions of NMBA to reduce mortality in patients with moderate-to-severe ARDS not due to COVID-19.

Strong recommendation, moderate level of evidence.

We are **unable to make a recommendation** for or against the routine use of continuous infusions of NMBA to reduce mortality in patients with moderate-to-severe ARDS due to COVID-19.

No recommendation; no evidence.



Arrêter
dès que possible!

Futurs trials:

- taux extubation réussie
- taux ré-intubation
- paralysie
- définir mauvaise interaction patient-ventilateur

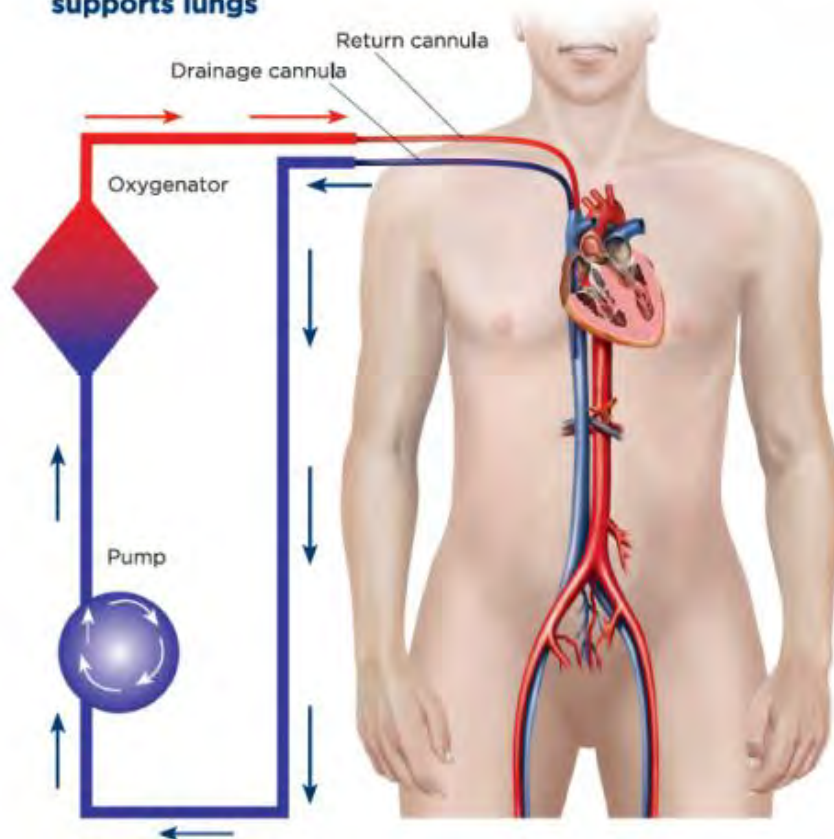
A close-up photograph of an extracorporeal circulation (ECMO) machine. The central focus is a red, diamond-shaped oxygenator with a white central connector. It is connected to various tubes: a red tube with a white corrugated section, a blue tube, and a red tube. The machine is mounted on a white base with several black knobs and a blue connector. The background is slightly blurred, showing more of the machine's components.

Assistance extracorporelle

VV-ECMO vs ventilation conventionnelle améliore outcomes?

Veno-venous (VV) ECMO

supports lungs



Mettre les poumons défaillants au **repos** afin de permettre la récupération/diminuer l'agression liée à la ventilation; substitution de la ventilation par la machine.

- ECMO veino-veineuse (VV) pour le soutien circulatoire et la ventilation pulmonaire, oxygénation tissulaire et élimination du CO₂

Au cours de l'ECMO, le sang passe à travers une "membrane pulmonaire" qui permet les échanges d'oxygène et de CO₂.

Beaucoup de progrès sur la technique et les machines



1971, USA (CA), 24 ans, rupture aorte et ARDS post-traumatique (75 heures assistance), survécu



Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial

Giles J Peek, Miranda Mugford, Ravindranath Tiruvoipati, Andrew Wilson, Elizabeth Allen, Mariamma M Thalanany, Clare L Hibbert, Ann Truesdale, Felicity Clemens, Nicola Cooper, Richard K Firmin, Diana Elbourne, for the CESAR trial collaboration



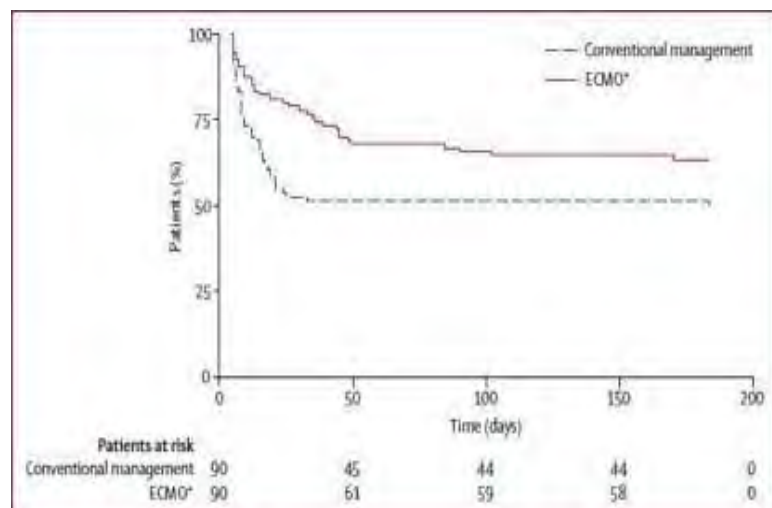
2009

INCLUSION CRITERIA

- Adult patients aged 18 to 65 years
- Severe, but potentially reversible, respiratory failure
- Murray score ≥ 3.0 or uncompensated hypercapnoea with a pH < 7.2

EXCLUSION CRITERIA

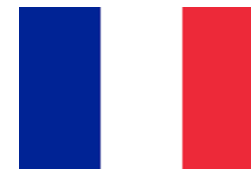
- Duration of high pressure and/or high FiO₂ ventilation > 7 days
- Intra-cranial bleeding
- Any other contra-indication to limited heparinisation
- Any contra-indication to continuation of active treatment



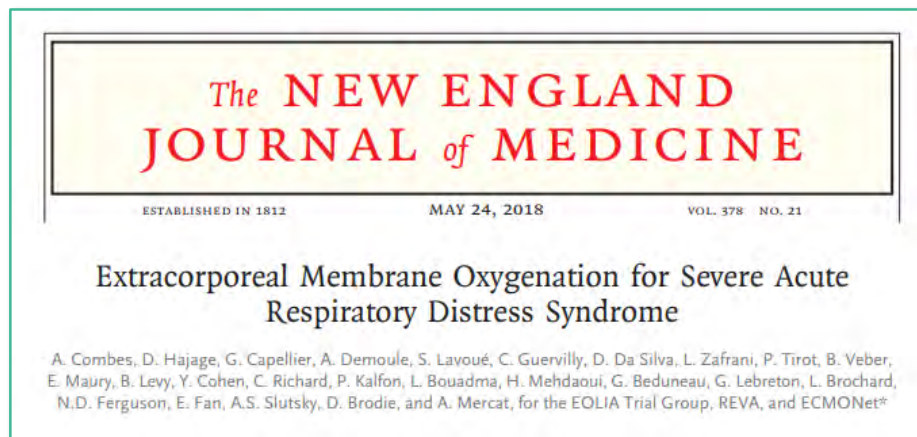
- multacentrique, 68 centres, 2001-2006, Leicester (UK) only - pas ECMO MOBILE, avec des 'machines modernes'
- 180 patients, randomisation entre:
 - Ventilation conventionnelle (n = 90) ou ECMO (n = 90)
 - Défaillance respiratoire sévère mais réversible
 - Critère primaire: décès ou invalidité grave à 6 mois
 - 85 sont arrivés à Glenfield (5 sont décédés avant ou pendant le transfert) → 17 patients traités avec une ventilation douce dont 14 survécu (82%)
 - 68 ont été traités par ECMO, dont 42 ont survécu (63 %)
- Conventiennel tt: 47% (41/87)
- ECMO: 63% survie
- ECMO augmente la survie globale avec 'minime' handicap à 6 mois vs tt conventionnel (63% vs 47%) si implanté

Refer to ECMO centre

EOLIA: ECMO to rescue Lung Injury in severe ARDS



2018



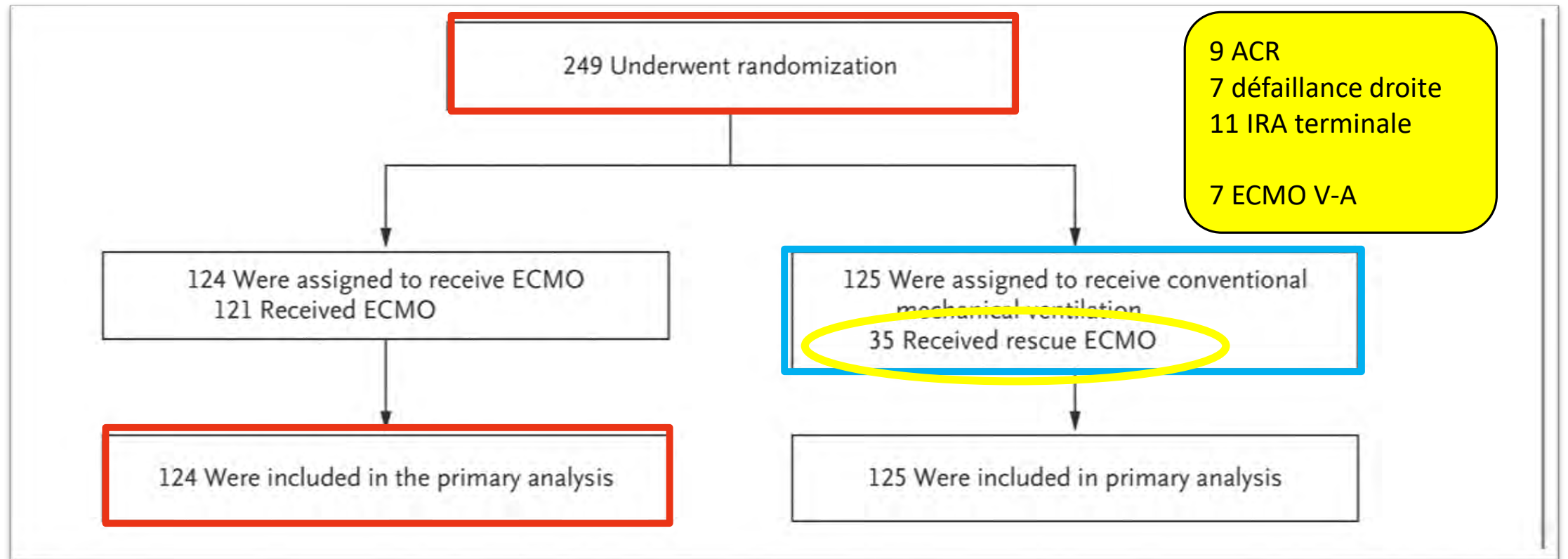
- Plus grand multicentrique RCT, prospectif, 64 centres internationaux, durée 6 ans
- ECMO vs control (VP avec LTV, low Pp, NMBA, DV, NO ou amiltrine)
 - Ethique CROSSOVER: ECMO sauvetage bien défini permet pour hypoxémie réfractaire (DV, NO, RM, atteint réversible)
- 1015 patients sélectionnés → 249 randomisés
- pneumonie était l'étiologie la plus courante (64 %)
- Maquet cardioHelp (canula, circuit, device)
- Protocol ventilation/sevrage claire des 2 groupes

Ventilation mécanique optimale:

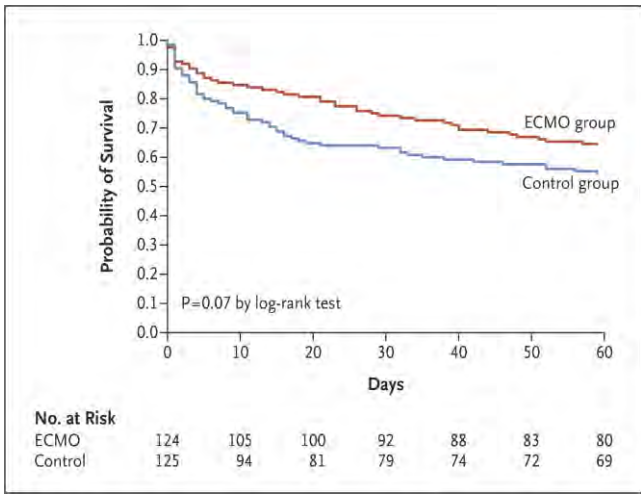
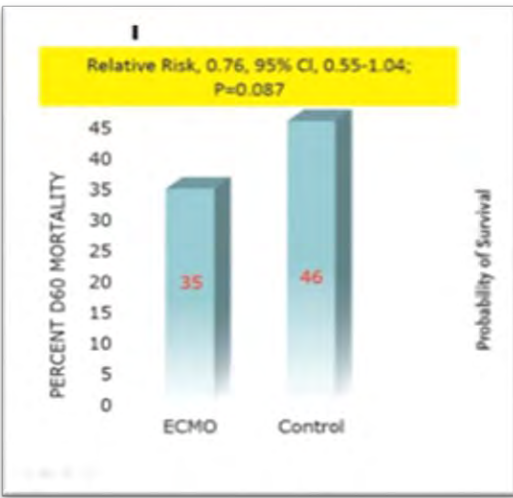
- < 7 jours
- $\text{FiO}_2 \geq 80\%$
- $\text{Vt } 6 \text{ ml/kg PBW}$
- $\text{PEEP} \geq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$

Inclusion criteria

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50$ for more than 3 hours
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ for more than 6 hours
- $\text{pH} < 7.25$ with $\text{PaCO}_2 > 60$ for more than 6 hours



< 7 jours de ventilation mécanique



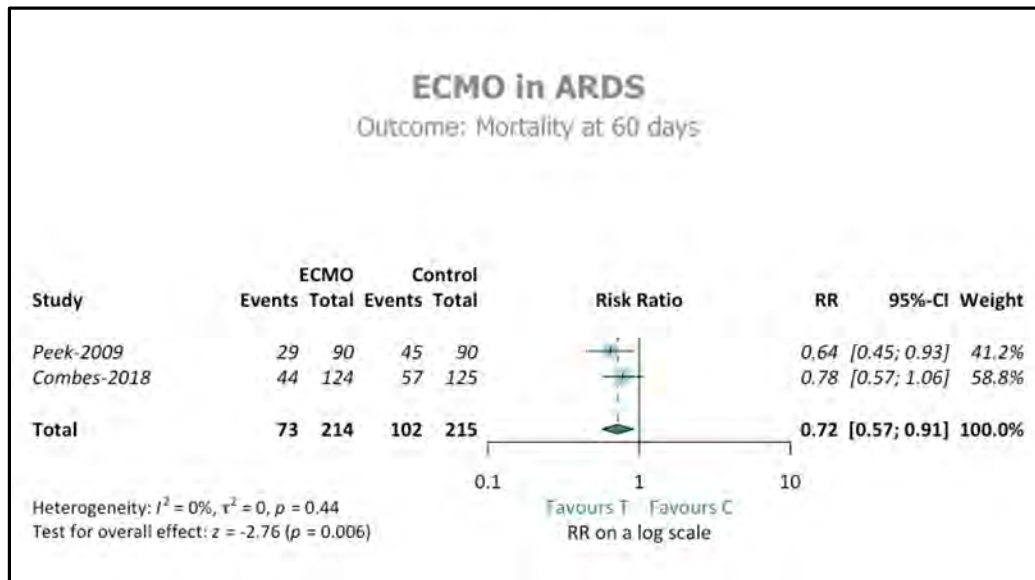
- Essai interrompu pour cause de futilité (réduction de la mortalité prévu > 20%) p 0,07
- Primary endpoint → Mortalité à 60 j - pas significative
 - 35 % ECMO vs 46 % control (57% yc rescue serait significative)
 - 28% groupe control → ECMO sauvetage hypoxémie réfractaire

Endpoint at D60	ECMO Group (N = 124)	Control Group (N = 125)	Median Difference (95% CI)
Days alive and free of vasopressor use	49 [0-56]	40 [0-53]	9 (0 to 51)
Days alive and free of cardiac failure (SOFA)	48 [0-56]	41 [0-53]	7 (0 to 51)
Days alive and free of dialysis	50 [0-60]	32 [0-57]	18 (0 to 51)
Days alive and free of renal failure (SOFA)	46 [0-60]	21 [0-56]	25 (6 to 53)
Days alive and free of prone position	59 [0-59]	46 [0-57]	13 (5 to 59)
Days alive and free of NO/prostacyclin	59 [0-60]	39 [0-58]	20 (4 to 59)

CONCLUSIONS

Among patients with very severe ARDS, 60-day mortality was not significantly lower with ECMO than with a strategy of conventional mechanical ventilation that included ECMO as rescue therapy. (Funded by the Direction de la Recherche Clinique et du Développement and the French

VV-ECMO vs ventilation conventionnelle améliorer outcomes?



- Risque élevé de biais avec CESAR, car environ ¼ patients du groupe d'intervention n'ont pas reçu l'ECMO
- **Diminution significative mortalité à 60 j chez VV-ECMO** par rapport à VMP conventionnelle (RR 0,72 ; IC à 95 % 0,57–0,91)
- PAS ERC pour COVID-19 → seulement études observationnelles

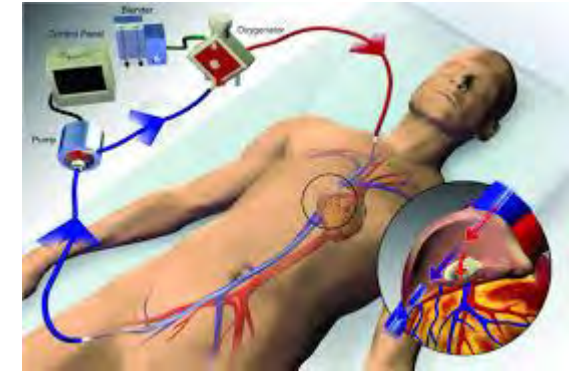
Recommendation 9.1

We **recommend** that patients with severe ARDS not due to COVID-19 as defined by the EOLIA trial eligibility criteria, should be treated with ECMO in an ECMO center which meets defined organizational standards, adhering to a management strategy similar to that used in the EOLIA trial.

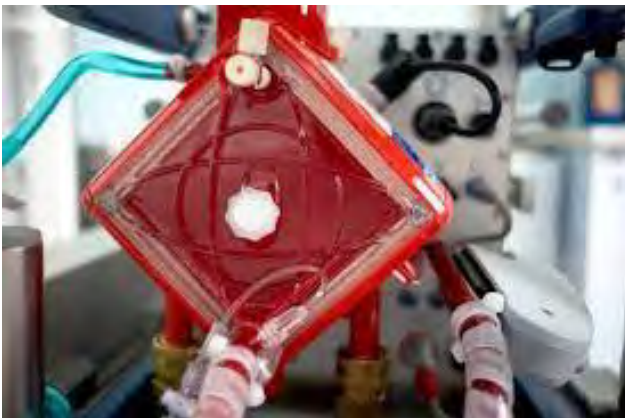
Strong recommendation, moderate level of evidence in favor

This recommendation applies also to patients with severe ARDS due to COVID-19.

Strong recommendation; low level of evidence in favor for indirectness.



- Centres experts à volume élevé rapportent de meilleurs résultats avec ECMO
- Thérapie combinée de ventilation protectrice + DV + ECMO
- ARDS – COVID19, mortalité à 90 j similaire aux patients atteints de SDRA non-COVID lorsque l'ECMO (centres)
- Cependant → handicap graves et prolongées COVID-19, peut être significative



Futurs trials:

- privilégier résultats à long terme pour les patients et les familles
- déterminer les morbidités spécifiques à l'ECMO



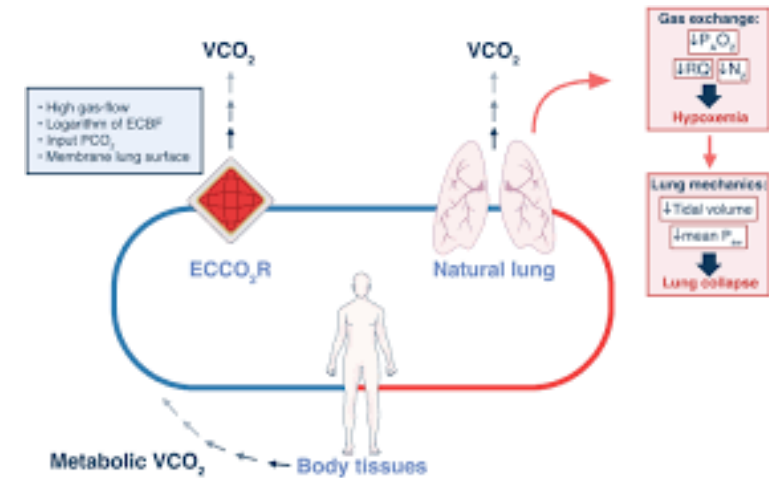
1. Severe ARDS defined according to usual criteria, and
2. Meeting 1 of the 3 following criteria of severity:
 - a. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio <50 mm Hg with $\text{FiO}_2 \geq 80\%$ for >3 hours, despite optimization of mechanical ventilation (V_t set at 6 ml/kg and trial of $\text{PEEP} \geq 10$ cm H₂O) and despite possible recourse to usual adjunctive therapies (NO, recruitment maneuvers, prone position, HFO ventilation, almitrine infusion) OR
 - b. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio <80 mm Hg with $\text{FiO}_2 \geq 80\%$ for >6 hours, despite optimization of mechanical ventilation (V_t set at 6 ml/kg and trial of $\text{PEEP} \geq 10$ cm H₂O) and despite possible recourse to usual adjunctive therapies (NO, recruitment maneuvers, prone position, HFO ventilation, almitrine infusion) OR
 - c. $\text{pH} < 7.25$ (with $\text{PaCO}_2 \geq 60$ mm Hg) for >6 hours (RR increased to 35 /min) resulting from MV settings adjusted to keep $\text{Pplat} \leq 32$ cm H₂O (first, V_t reduction by steps of 1 mL/kg to 4 mL/kg then PEEP reduction to a minimum of 8 cm H₂O)

EOLIA trial

Assistance extracorporelle au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë (chez l'adulte et l'enfant, à l'exclusion du nouveau-né). Conférence de consensus organisée par la Société de réanimation de langue française

Est-ce que élimination extracorporelle du CO₂ (ECCO₂R) vs ventilation conventionnelle améliore-t-elle outcomes ?

- ECCO₂R élimine le CO₂ par voie circuit extracorporelle
- ECCO₂R utilise débits inférieurs (200 - 1500 mL/min) parce que les débits sanguins nécessaires pour éliminer le CO₂ sont inférieurs à ce qui est nécessaire pour atteindre oxygénation adéquate
- Objectif → ECCO₂R dans le SDRA est de faciliter une réduction de VM nocive





2012

ORIGINAL

Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS

The prospective randomized Xtravent-study

Xtravent

- 79 ARDS P/F < 200 mmHg ayant reçu ECCO₂R (environ 1–2 L/min) vs stratégie ARDSNet (≈ 6 ml/kg) après "période de stabilisation" (24 h thérapie optimisée + PEEP élevée)
- VM avec des faibles Vt était facile à mettre avec ECCO₂R
- VFD à 60 j → pas différents
- mortalité était faible (16,5 %) et pas différence

Potentiel de réduire VILI vs ventilation «normale»

A déterminer si cette stratégie améliorera la survie des patients atteints de ARDS



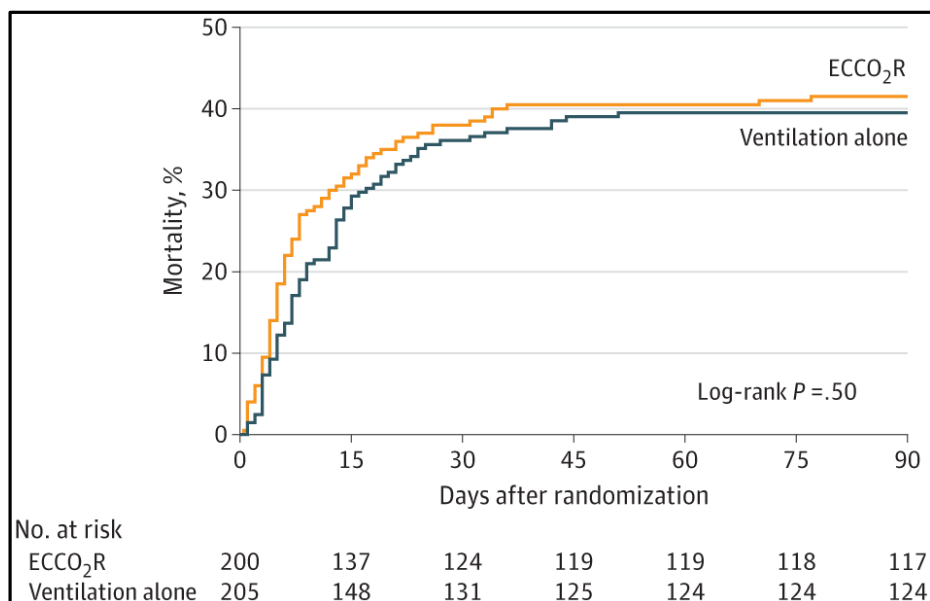
2021

Research

JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Effect of Lower Tidal Volume Ventilation Facilitated by Extracorporeal Carbon Dioxide Removal vs Standard Care Ventilation on 90-Day Mortality in Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure
The REST Randomized Clinical Trial

James J. McNamee, MB, ChB; Michael A. Gillies, MD; Nicholas A. Barrett, MB, ChB; Gavin D. Perkins, MD; William Tunnicliffe, MSc; Duncan Young, DM; Andrew Bentley, MD; David A. Harrison, PhD; Daniel Brodie, MD; Andrew J. Boyle, MB, ChB; Jonathan E. Millar, PhD; Tamas Szakmany, PhD; Jonathan Bannard-Smith, MB, ChB; Redmond P. Tully, MBBS; Ashley Agus, PhD; Cliona McDowell, MSc; Colette Jackson; Daniel F. McAuley, MD; for the REST Investigators

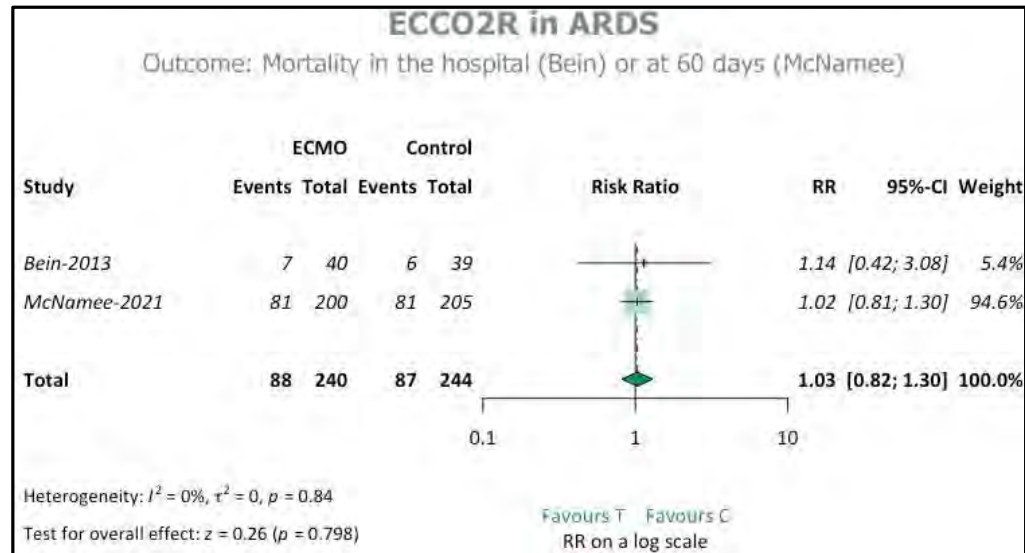


REST TRIAL

- multicentrique, randomisé
- mai 2016 - déc 2019, 51 unités SI in UK
- 412 tt VM pour AHRF
 - ECCO₂R pendant au moins 48 heures + VM à Vt < 3ml/kg
 - standard tt: VM à 6 ml/kg
- mortalité à 90 j 41,5 % groupe vs 39,5 % standard (non signif)
- moins jour de ventilation ECCO₂R
- événements indésirables 62 (31 %) ECCOR2 vs 18 (9 %) standard
 - hémorragies intracrâniennes 9 patients (4,5%) vs 0 (0 %)
 - hémorragies sur d'autres sites 6 (3,0 %) vs 1 (0,5 %)
- interrompu prématurément pour futilité et de faisabilité

ECCO₂R faciliter la VM à faible Vt vs VM conventionnelle
PAS réduction de mortalité à 90 j

Est-ce que ECCO₂R vs ventilation conventionnelle améliore-t-elle outcomes ?



- PAS réduction de mortalité (RR 1,03 ; IC à 95 %, 0,82-1,3)
- REST > effets secondaires graves lié à ECCO₂R vs 0
 - 9 (4,5%) hémorragie cérébrale
 - 6 (3 %) hémorragie extra-crânienne
- Xtravent avait des débits sanguins de 1 à 2 L/min et REST env 450 mL/min
 - bas débit d'environ 500 ml (ou environ 25% CO₂ élimination) peut être insuffisant pour obtenir une réduction de la ventilation nuisible

PAS ERC pour COVID-19 → preuves pas suffisantes

Recommendation 9.2

We **recommend against** the use of ECCO₂R for the treatment of ARDS not due to COVID-19 to prevent mortality outside of randomized controlled trials.

Strong recommendation, high level of evidence of no effect.

This recommendation applies also to patients with severe ARDS due to COVID-19.

Strong recommendation; moderate level of evidence of no effect for indirectness.

- ✓ Ressource exigence pour ECCO₂R dans REST (sang débit < 500 ml) a été estimée comparable à celle du CRRT
- ✓ Si flux sanguins plus élevés = compétences similaires à ECMO centres

Etudes randomisée en cours ...seront intégré par la suite dans les guidelines ...

Futurs trials:

- privilégier résultats à long terme pour les patients et les familles





Patient non intubé insuffisance respiratoire aigüe hypoxique	Patients intubés ARDS	Patients intubés ARDS modéré-sévère
OHD par rapport à O ₂ pour réduire le risque IOT, pas mortalité Ok Covid +	Ventilation à faible Vt (4 à 8 mL/kg PBW) plutôt que des volumes courants plus importants pour réduire la mortalité Ok covid +	DV early pour réduire la mortalité Ok Covid +
CPAP vs OHD pour réduire IOT ONLY Covid+	Pas de MR prolongées à haute pression Pas de MR courte à haute pression	Pas utiliser systématiquement du curare pour réduire la mortalité
DV vigile pour réduire IOT ONLY Covid +	Pas PEEP enlevé?! Titration ?!	Diriger les patients qui répondent aux critères de l'ECMO vers des centres ECMO – EOLIA CRITERES Pas ECCO ₂ R



Merci beaucoup