

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) pour les syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA) sévères

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for severe acute respiratory distress syndrome (ARDS)

Pr Alain Combes

Institut de cardiologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris.

Mots clés

- ◆ Oxygénation extracorporelle
- ◆ syndrome de détresse respiratoire aiguë
- ◆ ventilation mécanique
- ◆ thérapeutique de sauvetage

Résumé

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est une maladie pulmonaire et générale sévère dont la mortalité reste encore élevée. Les formes les plus graves de la maladie, pour lesquelles l'hypoxémie induite par l'atteinte pulmonaire est la plus profonde, ont un pronostic encore plus sombre avec des taux de mortalité dépassant 60 % malgré le recours à des thérapeutiques adjuvantes d'exception telles le NO inhalé, la mise en décubitus ventral, la perfusion d'almitrine ou la ventilation type « HFO ». Dans ces situations, certaines équipes proposent la mise en place d'un circuit extracorporel associant une pompe centrifuge et un oxygénateur à membrane, réalisant une assistance pulmonaire totale (oxygénation et épuration du CO₂ du sang) ou ECMO (*ExtraCorporeal Membrane Oxygenation*). Le but de l'ECMO est alors de minimiser le traumatisme induit par la ventilation mécanique et mettre le poumon au repos. Toutefois, les essais évaluant l'ECMO dans cette indication dans les dernières décennies ont été des échecs, en raison du délai de mise en place de l'assistance par rapport au début de la maladie, des faibles capacités d'oxygénation et d'épuration du CO₂ des dispositifs utilisés et de la forte incidence des complications liées à la machine (hémorragies massives dues à l'anticoagulation intense et à la faible « biocompatibilité » des circuits). Cependant, dans les dernières années, des progrès décisifs ont été réalisés dans la conception et la fabrication des circuits d'ECMO, les rendant plus « biocompatibles », performants et durables. Enfin, un essai thérapeutique non encore publié (CESAR, Royaume Uni) utilisant la dernière génération d'ECMO semble donner des résultats encourageants. Il existe donc un rationnel clinique et physiopathologique fort pour évaluer, au moyen d'un essai thérapeutique de puissance suffisante, l'intérêt de la mise en place précoce d'une ECMO dans les formes les plus graves d'ARDS.

Keywords

- ◆ Extracorporeal membrane oxygenation
- ◆ acute respiratory distress syndrome
- ◆ outcomes
- ◆ mechanical ventilation
- ◆ rescue therapy

Abstract

The acute respiratory distress syndrome (ARDS) is generally a severe pulmonary disease, whose associated mortality remains high. The most severe forms of ARDS, during which the hypoxemia induced by the lung involvement is the most profound, have an even more dismal prognosis, with a mortality rate exceeding 60%, despite resorting to exceptional adjunctive therapies, like NO inhalation, prone positioning of the patients, almitrine infusion or high frequency oscillation (HFO)-type ventilation. In these situations, certain teams propose establishing an extracorporeal circuit, combining a centrifuge pump and an oxygenator membrane, to assure total pulmonary assistance (oxygenation and CO₂ removal from the blood), or Extra-Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO). The aim of ECMO is to minimize the trauma induced by mechanical ventilation and to allow the lungs to rest. Unfortunately, trials evaluating ECMO for this indication over the past few decades were failures because of the interval between the onset of the disease and the installation of assistance, the poor oxygenation and CO₂-removal capacities of the devices used, and the high rate of complications linked to the apparatus (massive hemorrhages resulting from intense anticoagulation and the poor 'biocompatibility' of the circuits). However, over the past few years, decisive progress has been made in the conception and construction of ECMO circuits, rendering them more 'biocompatible', better performing and more resistant. Finally, the results of the therapeutic trial (CESAR, UK) that used the latest generation ECMO are promising. Thus, we now have strong clinical and pathophysiological rationales to evaluate, through a clinical trial with sufficient statistical power, the impact of early ECMO installation for the most severe forms of ARDS.

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est une maladie pulmonaire et systémique qui se manifeste par une insuffisance respiratoire aiguë avec une hypoxémie sévère, un œdème pulmonaire lésionnel diffus avec, sur la radiographie de thorax, des images alvéolaires bilatérales, et ce en l'absence d'augmentation des pressions de remplissage du ventri-

cule gauche (1). L'incidence annuelle du SDRA est évaluée entre 15 et 60 pour 100 000 habitants (2). Aux Etats-Unis, on dénombre environ 140 000 nouveaux cas et 60 000 décès par an dus à cette maladie (2).

Dans les dernières décennies, des avancées très significatives ont été faites dans la compréhension de la physiopathologie

Correspondance :

Pr Alain Combes. Service de réanimation médicale, institut de cardiologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47 boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France.

Email: alain.combes@psl.aphp.fr

de la maladie. La reconnaissance des lésions induites par la ventilation mécanique a également permis de modifier radicalement la prise en charge ventilatoire des ces malades (3-6). Une ventilation protectrice diminuant le volume courant administré est maintenant privilégiée (7). Cette stratégie a permis une très nette diminution des lésions volo- et barotraumatiques et une augmentation significative de la survie des malades (7-9). Cependant, la mortalité liée à la maladie reste encore élevée (entre 30 et 40 % selon les séries), avec des chiffres dépassant 60 % pour la population de malades présentant la plus grande sévérité. Ainsi dans les deux grands essais randomisés récents (EXPRESS [8] et LOVS [9]), la mortalité hospitalière des malades présentant l'hypoxémie la plus sévère (quartile avec rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg) dépassait 60 %, malgré l'optimisation de la ventilation mécanique visant un recrutement pulmonaire maximal tout en limitant les pressions insufflées dans les voies aériennes. Enfin, cette hypoxémie majeure persistait le plus souvent malgré le recours à des thérapeutiques adjuvantes d'exception, telles le NO inhalé (10), la mise en décubitus ventral (11), l'utilisation de modes ventilatoires particuliers type *High Frequency Oscillation* (ou HFO [12]) ou le traitement par Almitrine (13). La mortalité particulièrement élevée dans ce groupe de malades justifie donc le recours à d'autres thérapeutiques visant à améliorer le pronostic.

En pédiatrie, l'ECMO est devenue le standard du traitement des syndromes de détresse respiratoire aiguë qui ne répondent pas au traitement conventionnel, permettant d'obtenir des survies supérieures à 70 ou 80 % (14). Par contre, les résultats obtenus à ce jour avec l'ECMO chez l'adulte ont été décevants, principalement en raison de problèmes techniques et méthodologiques dans la conception et la conduite des essais réalisés. Nous analysons dans les paragraphes suivants les résultats des ces études et exposons le rationnel technologique, physiopathologique et clinique soutenant la réalisation d'un nouvel essai thérapeutique de l'ECMO dans les formes les plus sévères de SDRA de l'adulte.

Les données de la littérature

Les séries de cas historiques

En 1968, Kolobow et Zapol développèrent le premier oxygénateur à membrane permettant une circulation extracorporelle de longue durée (15). La première description de l'utilisation de l'ECMO pour une insuffisance respiratoire chez un malade fût rapportée en 1971 par Donald Hill (16). Il s'agissait d'un patient de 24 ans, polytraumatisé qui bénéficia d'une épuration extracorporelle par ECMO pour une durée de 75 heures, permettant ensuite un sevrage de la machine et une guérison. Plusieurs études rétrospectives de cohortes ont par la suite été publiées dans la littérature (7-21).

La plus grande étude rétrospective évaluant l'ECMO dans le SDRA sévère a été rapportée par l'équipe de Bartlett de l'université du Michigan, qui a observé une survie de 52 % chez 255 malades adultes traités par ECMO entre 1989 et 2004 (14, 22). Une autre série rétrospective a rapporté l'expérience du centre de Freiburg dans les années 1990 (18). Les résultats de ce groupe montrent une survie de 55 % chez les patients ayant reçu une assistance par ECMO et de 61% chez les patients n'ayant pas reçu le dispositif. Cependant, il faut souligner que les patients ayant reçu une ECMO présentaient des critères de gravité très supérieurs. De même, Lewandowski et al (19) ont observé une survie de 55 % dans un groupe de malades souffrant de SDRA sévère et ayant bénéficié d'une ECMO à titre compassionnel, alors que la survie était de 89 % pour les malades moins sévères n'ayant pas reçu le dispositif. Enfin, plus récemment, Beiderlinden (20) a rapporté l'expérience du centre d'Essen en Allemagne. Dans cette série, sur 150 mala-

des souffrant de SDRA (âge moyen 42 ans et SAPS II moyen à 45), 32 avaient bénéficié d'une ECMO à titre de thérapeutique de sauvetage. De même que dans les 2 séries précédemment rapportées, les malades ayant reçu une ECMO avaient une sévérité à la fois pulmonaire et générale très supérieure, expliquant la survie inférieure dans le groupe ECMO (53 % vs 71 %). De manière intéressante, une analyse de régression logistique montrait que le fait de recevoir une ECMO n'était pas associé de manière indépendante à une mortalité plus importante.

Enfin, très récemment, le groupe collaboratif Australie Nouvelle-Zélande (ANZICS) a rapporté son expérience de l'ECMO pour les SRDA réfractaires survenant dans le cadre de la pandémie de grippe A H1N1 (23). Parmi les 68 malades ayant bénéficié de l'implantation du dispositif, 79 % étaient en vie au moment de la publication des résultats, pour une population de malade présentant des signes d'extrême gravité clinique au moment de la prise en charge initiale (rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ médian à 56 mm Hg, malgré une PEP médiane à 18 cm H₂O et un score de Murray médian à 3,8).

Les résultats des études randomisées

- La 1^{ère} étude randomisée évaluant l'ECMO dans le SDRA a été conduite par le NIH aux Etats-Unis dans les années 1970. Il s'agissait d'une étude multicentrique, randomisée, conduite sur une cohorte de 90 patients qui présentaient un syndrome de détresse respiratoire aiguë sévère et réfractaire aux techniques de ventilation conventionnelle (24). Le circuit d'ECMO fonctionnait sur le mode veino-artériel. La survie des patients dans cet essai était extrêmement faible (< 10 %) et l'essai ne mettait pas en évidence d'amélioration avec l'ECMO. Cependant, cette étude est maintenant très ancienne et son protocole souffrait de limites méthodologiques importantes. Ainsi, il n'était pas mis en pratique de ventilation protectrice dans le groupe ECMO, ce qui avait entraîné l'apparition de complications barotraumatiques sévères. Par ailleurs, en cas d'échec d'amélioration après 5 jours, l'ECMO était retirée, ce qui écartait la possibilité d'une amélioration clinique retardée. Troisièmement, les patients étaient enrôlés dans l'essai après une longue période de ventilation et il a été démontré que la mortalité des patients qui reçoivent une ECMO est très liée aux nombres de jours de ventilation mécanique avant la mise en place du dispositif (22). En effet, le bénéfice attendu de la technique est de pouvoir mettre rapidement le poumon au repos grâce à une ventilation extrêmement protectrice, et ce avant que la maladie n'évolue vers une fibrose destructrice. Quatrièmement, il y avait dans cet essai une incidence extrêmement importante de complications hémorragiques, probablement en rapport avec une anticoagulation très excessive. Enfin, les centres ayant inclus les malades dans cet essai avaient une expérience limitée de cette technique. A la suite de cet essai, l'implantation d'ECMO pour les SDRA les plus sévères a fortement diminué.
- Une autre étude fut réalisée au début des années 1990 dans l'Utah par le groupe de Morris (25). Il s'agissait d'une étude randomisée, contrôlée, monocentrique utilisant un dispositif d'épuration du monoxyde de carbone (ECCO2R). Une fois encore, les résultats ne furent pas en faveur de cette forme d'assistance respiratoire, puisque l'étude fut arrêtée pour futilité après l'enrôlement de seulement 40 patients. Il est à noter que le débit sur le système ECCO2R était significativement plus bas que ce qui peut être réalisé avec un dispositif d'ECMO conventionnelle et que l'équipe qui réalisa cet essai avait, en tous cas au moins au début de l'étude, une faible expérience avec le dispositif. Par ailleurs, une anticoagulation probablement excessive était également la cause de nombreuses complications hémorragiques dans cette étude (30 % des malades devant être sevrés du dispositif pour cette raison).

- L'essai le plus récent « CESAR » a été conduit au Royaume-Uni de 2001 à 2006. Les résultats préliminaires de l'étude ont été très récemment communiqués au congrès de la « Society of Critical Care Medicine » (26). Les critères de sélection des malades étaient un SDRA grave caractérisé par un score de Murray ≥ 3 ou une hypercapnie non compensée ($\text{pH} < 7,20$). Les malades qui étaient randomisés dans le groupe ECMO étaient tous transférés dans un seul centre (Glenfield, Leicester) tandis que les malades randomisés dans le groupe contrôle étaient traités de manière conventionnelle dans le centre d'origine. Le critère primaire d'évaluation de cet essai était la mortalité ou une invalidité sévère (définie par le fait d'être confiné au lit ou d'être incapable de se laver ou s'habiller seul) six mois après la randomisation. Parmi les 180 patients randomisés dans 68 centres, 90 ont reçu le traitement conventionnel et 90 une ECMO. Au terme de l'essai, 37 % des patients du groupe ECMO et 53 % des patients du groupe contrôle étaient soit décédés soit sévèrement invalides ($p = 0,03$; risque relatif = 0,69 ; 95 % IC : 0,05-0,97). Il y avait aussi une tendance proche de la significativité à une réduction de la mortalité à 6 mois dans le groupe ECMO (37 % versus 45 %, $p = 0,07$). Les patients du groupe conventionnel décédaient par ailleurs plus rapidement que les patients ayant bénéficié d'une ECMO (5 versus 15 jours). Cet essai est cependant critiquable à au moins 2 niveaux. Premièrement, 22 patients randomisés dans le bras ECMO ne reçurent pas le dispositif (décès durant le transport ou à l'arrivée dans le centre de malades en état extrêmement précaire ou amélioration significative pour d'autres malades). L'autre problème méthodologique majeur de cet essai est l'absence de standardisation de la ventilation mécanique dans le groupe contrôle, où il était conseillé aux médecins prenant en charge les malades, d'adopter une stratégie de ventilation protectrice sans plus de précisions. D'ailleurs, le temps passé avec une ventilation mécanique « protectrice » était nettement supérieur dans le bras ECMO.

Conduite de l'ECMO veino-veineuse pour SDRA

Mise en place de l'ECMO

Les canules sont insérées par voie percutanée : la canule de décharge dans une veine fémorale jusque dans la veine cave inférieure et la canule de réinjection du sang oxygéné par la veine jugulaire interne droite dans le territoire cave supérieur. Si le territoire jugulaire interne droit n'est pas disponible, il est préférable de placer la canule de réinjection dans la veine fémorale controlatérale à la canule de décharge, son extrémité remontant jusque dans la veine iliaque. Toutefois, d'autres montages des canules sont possibles en fonction de l'habitude des équipes, par exemple la mise en place d'une canule de décharge basse dans la veine cave inférieure, avec réinjection du sang oxygéné par la veine fémorale controlatérale jusque dans l'OD. Dans cette situation, la mise en place d'une 2^e canule de décharge dans le territoire cave supérieur est le plus souvent nécessaire pour obtenir un débit d'ECMO suffisant. Le diamètre des canules utilisées sera de 22 à 25 F pour le drainage et de 15 à 19 F pour la réinjection, pour obtenir un débit d'ECMO $> 3 \text{ L/m}^2$.

Réglage des paramètres de l'ECMO

Le débit de la pompe et le pourcentage d'oxygène contenu dans le mélange gazeux air-oxygène ventilant la membrane sont ajustés pour obtenir une PaO_2 comprise entre 65 et 90 mmHg et/ou une saturation artérielle en oxygène $> 90 \%$. Pour

cela, le débit de la pompe est le plus souvent important : $> 3 \text{ L/m}^2$ ou supérieur à 70 % du débit sanguin du malade. Le débit de balayage de la membrane est ajusté pour maintenir une $\text{PaCO}_2 < 45 \text{ mmHg}$, et n'est jamais inférieur à 3 L/min.

Ventilation mécanique pendant l'assistance par ECMO

Pour minimiser le traumatisme induit par la ventilation mécanique, les réglages suivants sont appliqués au ventilateur pendant la période initiale d'assistance par ECMO : mode assisté-contrôlé, FiO_2 30-50 %, $\text{PEP} \geq 10 \text{ cm H}_2\text{O}$, V_t réduit pour obtenir une pression de plateau $< 20 \text{ cm H}_2\text{O}$, Fr entre 15 et 30 / min. Le sevrage précoce des analgésiques et des sédatifs est encouragé dans la mesure du possible.

Surveillance de l'ECMO (circuit extracorporel, anticoagulation, complications éventuelles)

Le circuit d'ECMO doit être surveillé de manière pluriquotidienne par l'équipe médicale et para-médicale en charge du malade et au moins une fois toutes les 48 heures par un perfusionniste. La surveillance du circuit et des canules a pour but de vérifier le fonctionnement correct du dispositif et le dépistage précoce de complications (dépôts de fibrine ou de caillots sur la membrane de l'ECMO, caillots au niveau des canules ou de la pompe, saignement ou signes d'inflammation ou d'infection cutanée au point d'insertion des canules, chute inopinée du débit d'ECMO, apparition de signes cliniques ou biologiques d'hémolyse intravasculaire).

L'anticoagulation est réalisée par héparine non fractionnée pour obtenir un TCA entre 1,5 et 2 fois le témoin ou une héparinémie entre 0,2 et 0,4 UI/ml. De l'aspirine à dose anti-agrégante plaquettaire est éventuellement prescrite lorsque le taux de plaquettes sera $> 100 \text{ g/L}$ et en l'absence de saignement. Une association aspirine/clopidogrel est possible si le taux de plaquettes est $> 500 \text{ g/L}$ ou si les dépôts de fibrine et de caillots surviennent très précocement dans le circuit. L'aspirine doit être arrêtée si le taux de plaquettes est $< 50 \text{ g/L}$ ou $< 100 \text{ g/L}$ en cas de saignements. En cas de saignement majeur non contrôlable immédiatement par un traitement spécifique, l'aspirine et l'héparine doivent être suspendues. Une hémolyse intravasculaire est recherchée en cas d'émission inopinée d'urines foncées ou de dysfonction patente du circuit. Il est proposé de doser au moins une fois toutes les 48 heures l'hémoglobine libre plasmatique et immédiatement en cas de suspicion d'hémolyse liée au circuit.

La membrane et le circuit d'ECMO sont changés dans les circonstances suivantes : défaut d'oxygénation ou d'épuration du CO_2 par la membrane, hémolyse intravasculaire massive liée au dispositif, thrombopénie importante liée au circuit, dépôts importants de fibrine ou de caillots sur la membrane, caillotage de la pompe ou des lignes ou systématiquement après 12 à 15 jours de fonctionnement. Des gaz du sang en sortie d'oxygénateur peuvent être réalisés en cas de doute sur son fonctionnement. En cas d'hypoxémie ($\text{PaO}_2 < 200 \text{ mmHg}$) en sortie d'oxygénateur malgré une FiO_2 à 100 %, il est proposé de changer le circuit.

Le seuil transfusionnel est maintenu entre 8 et 10 g/dl (en ciblant un seuil plus élevé autour de 10 g/dl en cas d'hypoxémie persistante malgré un fonctionnement optimal de l'ECMO) et la transfusion de plaquettes est découragée sauf en cas de thrombopénie majeure avec présence de saignements.

En cas de défaillance cardiogénique compliquant secondairement le SDRA, une ECMO veino-artérielle peut être mise en place, la canule de décharge insérée dans la veine fémorale jusqu'à l'oreillette droite et la canule de réinjection dans l'artère fémorale. Dans cette éventualité, une attention particulière sera portée à la récupération éventuelle de la fonction ventriculaire gauche. En effet, en cas d'éjection sponta-

née du cœur natif, un flux compétitif peut naître entre l'ECMO et le débit propre généré par le ventricule gauche. Une hypoxie majeure de la partie supérieure de l'organisme peut alors se constituer en raison de l'éjection par le VG d'un sang très désaturé en oxygène du fait de l'atteinte lésionnelle pulmonaire. Il faudra alors de nouveau transformer l'assistance veino-artérielle en assistance veino-veineuse.

Critères de sevrabilité et sevrage de l'ECMO

Le sevrage de l'ECMO est entrepris lorsque une amélioration clinique, radiologique, gazométrique et de la compliance pulmonaire sera manifeste. Une épreuve de sevrage de l'ECMO est réalisée en arrêtant la ventilation de la membrane et en ajustant la FiO₂ de l'ECMO à 0,21 et le débit d'assistance à 2-2,5 l/min pendant au moins une heure. Le retrait du dispositif sera opéré si les gaz du sang montrent une PaO₂ > 70 mmHg, avec une FiO₂ sur le respirateur < 60 % et une pression de plateau inspiratoire de moins de 30 cm H₂O et si il n'apparaît pas de signes de cœur pulmonaire aigu à l'échographie cardiaque.

Conclusion

Les études les plus récentes soulignent que la mortalité des SDRA les plus sévères, définis par une hypoxémie ou une hypercapnie réfractaire lors de la prise en charge initiale et traités conventionnellement, présentent une mortalité encore extrêmement élevée, supérieure à 60 % (8, 9). La mise en place très précoce d'une ECMO veino-veineuse en cas de SDRA grave et ne répondant pas rapidement aux thérapeutiques adjuvantes permettrait de mettre rapidement les poumons au repos, de minimiser de manière très significative les traumatismes induits par la ventilation mécanique et ainsi de prévenir l'évolution de la maladie vers une fibrose destructrice (5, 6). Cependant, la lecture critique des études randomisées ainsi que des séries de cas rapportées dans la littérature à ce jour, fait apparaître des biais technologiques et méthodologiques pour les unes et l'absence de groupe contrôle pour les autres, même si l'essai le plus récent (CESAR) donne des résultats encourageants (26). Avant une diffusion plus large de cette technique prometteuse, il est cependant souhaitable d'attendre les résultats de nouveaux essais multicentriques de puissance suffisante, réalisés dans des centres rompus à la mise en place et à la surveillance du système.

Références

- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
- Rubinfeld GD, Herridge MS. Epidemiology and outcomes of acute lung injury. *Chest* 2007;131:554-62.
- Dreyfuss D, Ricard JD, Saumon G. On the physiologic and clinical relevance of lung-borne cytokines during ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1467-71.
- Rouby JJ, Puybasset L, Nieszkowska A, Lu Q. Acute respiratory distress syndrome: lessons from computed tomography of the whole lung. *Crit Care Med* 2003;31:S285-95.
- Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:294-323.
- Frank JA, Parsons PE, Matthay MA. Pathogenetic significance of biological markers of ventilator-associated lung injury in experimental and clinical studies. *Chest* 2006;130:1906-14.
- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.
- Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:646-55.
- Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. 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. *JAMA* 2008;299:637-45.
- Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:779.
- Mancebo J, Fernandez R, Blanch L, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1233-9.
- Chan KP, Stewart TE, Mehta S. High-frequency oscillatory ventilation for adult patients with ARDS. *Chest* 2007;131:1907-16.
- Gallart L, Lu Q, Puybasset L, Umamaheswara Rao GS, Coriat P, Rouby JJ. Intravenous almitrine combined with inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome. The NO Almitrine Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1770-7.
- Bartlett RH, Roloff DW, Custer JR, Younger JG, Hirschl RB. Extracorporeal life support: the University of Michigan experience. *JAMA* 2000;283:904-8.
- Kolobow T, Zapol W, Pierce JE, Keeley AF, Replogle RL, Haller A. Partial extracorporeal gas exchange in alert newborn lambs with a membrane artificial lung perfused via an A-V shunt for periods up to 96 hours. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1968;14:328-34.
- Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, et al. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med* 1972;286:629-34.
- Gattinoni L, Agostoni A, Pesenti A, et al. Treatment of acute respiratory failure with low-frequency positive-pressure ventilation and extracorporeal removal of CO₂. *Lancet* 1980;2:292-4.
- Mols G, Loop T, Geiger K, Farthmann E, Benzing A. Extracorporeal membrane oxygenation: a ten-year experience. *Am J Surg* 2000;180:144-54.
- Lewandowski K, Rossaint R, Pappert D, et al. High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 1997;23:819-35.
- Beiderlinden M, Eikermann M, Boes T, Breitfeld C, Peters J. Treatment of severe acute respiratory distress syndrome: role of extracorporeal gas exchange. *Intensive Care Med* 2006;32:1627-31.
- Brunet F, Mira JP, Belghith M, et al. Extracorporeal carbon dioxide removal technique improves oxygenation without causing overinflation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1557-62.
- Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, et al. Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann Surg* 2004;240:595-605; discussion 05-7.
- The Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2009;302:1888-95.
- Zapol WM, Snider MT, Hill JD, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA* 1979;242:2193-6.
- Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:295-305.
- Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1351-63.