

Comment j'utilise les curares dans le SDRA

Quels sont les modes d'action supposés des curares au cours du SDRA ?

How I Use Neuromuscular Blocking Agents in ARDS Patients

What are the modes of action supposed of the curares during the ARDS?

J. Bourenne · J. Carvelli · B. Coiffard · F. Daviet · G. Parzy · M. Gainnier · L. Papazian · S. Hraiech

Reçu le 14 septembre 2018 ; accepté le 18 décembre 2018
© SRLF et Lavoisier SAS 2019

Résumé Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est une cause fréquente de prise en charge en réanimation et concerne près d'un quart des patients nécessitant la mise sous ventilation mécanique (VM). Malgré une amélioration constante de sa prise en charge symptomatique, il reste pourvoyeur d'une mortalité élevée, surtout dans ses formes sévères et modérées. Des traitements adjuvants à la VM protectrice sont souvent nécessaires chez les patients les plus hypoxémiques. Parmi ceux-ci, la curarisation continue est la thérapeutique la plus fréquemment utilisée. Outre une amélioration précoce et durable de l'hématose, elle permet probablement une diminution des lésions induites par la VM et a montré, dans un travail randomisé contrôlé, une réduction de la mortalité chez les patients les plus sévères. L'utilisation de cisatracurium continue de façon transitoire à la phase initiale de l'agression pulmonaire a désormais une place reconnue dans l'arsenal thérapeutique du SDRA. Ses indications doivent cependant se limiter aux patients en SDRA modéré à sévère ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg, voire 120 mmHg), pour une courte durée, guidée par l'amélioration du patient. L'abolition de la ventilation spontanée (VS) ne se conçoit en effet qu'à la phase initiale pour les patients les plus graves, conjointement à la posture en décubitus ven-

tral et doit par la suite laisser place à une stratégie intégrant au plus vite la VS. La posologie de curares et le monitoring des patients méritent encore d'être précisés. Cette revue a pour but d'envisager, de façon synthétique et pragmatique, ces différents aspects de la curarisation continue au cours du SDRA.

Mots clés SDRA · Ventilation mécanique · Asynchronies patient-ventilateur · Reverse triggering · Curares

Abstract Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a common cause of intensive care unit (ICU) admission and involves almost a quarter of patients requiring mechanical ventilation (MV). Despite a constant improvement in its symptomatic management, ARDS remains associated with a high mortality, especially in its severe and moderate forms. Non-ventilatory therapies combined with a protective MV are often necessary in the most hypoxemic patients. Of these, neuromuscular blocking agents (NMBAs) are the most frequently used. In addition to an early and persistent improvement in oxygenation, they probably allow a reduction in ventilator induced lung injury and have shown, in a randomized controlled trial, a reduction of mortality in the most severe patients. The transient use of cisatracurium at the initial phase of lung aggression is now recognized as a part of ARDS treatment. However, their indications should be limited to patients with moderate to severe ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHG or even 120 mmHg), for a short period, guided by the patient's improvement. Indeed, the abolition of spontaneous ventilation is reasonable only at the early stage of the disease for the most severe patients, in association with prone positioning, and it must be followed by a strategy integrating spontaneous breathing as soon as possible. The accurate dosing of NMBAs as well as the monitoring of patients still needs to be clarified. The aim of this review is to provide a synthetic and pragmatic overview of these different aspects of the use of NMBAs during ARDS.

J. Bourenne (✉) · J. Carvelli · M. Gainnier
Service de médecine intensive et réanimation,
réanimation des urgences, hôpital de la Timone,
AP-HM, F-13005 Marseille, France
e-mail : jeremy.bourenne@ap-hm.fr

B. Coiffard · F. Daviet · G. Parzy · L. Papazian · S. Hraiech
Service de médecine intensive-réanimation,
Hôpital Nord, AP-HM, F-13015 Marseille, France

J. Bourenne · J. Carvelli · B. Coiffard · F. Daviet · G. Parzy ·
M. Gainnier · L. Papazian · S. Hraiech
CEReSS, Center for Studies and Research on
Health Services and Quality of Life EA3279,
Aix-Marseille University, F-13385 Marseille, France

Keywords ARDS · Neuromuscular Blocker Agent · Mechanical ventilation · Curare

Introduction

Selon une étude internationale récente [1], le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) représente plus de 10 % des admissions en réanimation et concerne près d'un quart des patients nécessitant la mise sous ventilation mécanique (VM). Malgré plusieurs décennies de recherche et des progrès notables, particulièrement dans le domaine de la VM, le SDRA, en particulier dans sa forme la plus sévère, demeure associé à une mortalité élevée [1]. À l'agression pulmonaire initiale peuvent en effet venir s'ajouter des lésions induites par la VM (*ventilator induced lung injury* [VILI]), rendant cruciale l'utilisation d'une ventilation protectrice, assurant à la fois le recrutement alvéolaire et limitant le traumatisme pulmonaire. L'utilisation des agents curarisants, d'abord ponctuelle puis continue, a longtemps été envisagée comme une technique de sauvetage, lorsque la VM devenait difficile, voire impossible, ou face à une hypoxémie réfractaire. Les effets secondaires des curares, souvent liés aux caractéristiques pharmacologiques des molécules administrées et à leurs modalités de prescription, étaient souvent mis en avant au détriment de leurs effets bénéfiques. L'évaluation des curares par des études randomisées contrôlées a permis, en démontrant leur efficacité sur l'amélioration de l'oxygénation mais aussi de la survie, d'asseoir leur rôle dans la prise en charge des patients en SDRA. Les curares sont en effet le seul traitement adjuvant médicamenteux ayant démontré une amélioration de la survie des patients en SDRA les plus graves [2]. Toutefois, leur utilisation ne peut se concevoir que de façon rationnelle et maîtrisée. Loin de s'inscrire en porte-à-faux avec les études ayant montré les bénéfices de la ventilation spontanée (VS) au cours du SDRA, les effets bénéfiques de la curarisation se conçoivent de façon complémentaire dans un continuum de temps et d'évolution du patient vers l'amélioration. Le but de cette revue est de décrire, de façon didactique et pragmatique, les effets cliniques et le mode d'action des curares dans le SDRA, leurs indications précises, leurs modalités d'administration et de monitoring, leur action complémentaire avec la VM et les autres traitements adjuvants du SDRA ainsi que leur place dans la stratégie globale de prise en charge ventilatoire.

Quels effets cliniques attendre de la curarisation chez un patient en SDRA ?

Plusieurs études observationnelles anciennes ont évalué les effets des curares (de classes pharmaceutiques variables,

souvent des dérivés stéroïdiens) sur l'oxygénation des patients en SDRA, avec des résultats discordants. Le premier travail randomisé contrôlé comparant une curarisation continue à un placebo a été réalisé par Gannier et al. [3] et montrait une amélioration significative du rapport $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ dans le groupe de patients en SDRA recevant une perfusion continue de cisatracurium pendant 48 heures. Les effets bénéfiques étaient même observés au-delà de ces 48 premières heures jusqu'à la fin de la période d'étude (soit 120 heures après la randomisation). Les auteurs rapportaient également une tendance forte en faveur d'une mortalité plus faible dans le groupe interventionnel. La même équipe, analysant les effets de la paralysie musculaire sur l'inflammation pulmonaire et systémique [4], retrouvait des résultats concordants avec le travail précédent, avec de plus des propriétés anti-inflammatoires des curares. Ce résultat fut la base du design de l'étude ACURASYS [2], seul essai clinique contrôlé randomisé ayant étudié l'impact des curares sur la survie des patients en SDRA. Dans cette étude multicentrique en double insu, 339 patients en SDRA (avec un rapport $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 150$ mmHg et une PEP ≥ 5 cmH₂O) évoluant depuis moins de 48 heures étaient randomisés dans deux groupes : un groupe recevant une perfusion continue de cisatracurium besylate et un groupe placebo. Tous les patients étaient profondément sédatisés avant la randomisation (score de Ramsay 6). Le traitement était administré durant une période de 48 heures. Il ressortait de cette étude une amélioration de la survie à J90 dans le groupe curares en comparaison au groupe placebo. Après ajustement sur le rapport $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ initial, la pression de plateau (Pplat) et le Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II), le hazard ratio (HR) de la mortalité à J90 dans le groupe curares était de 0,68. Les patients du groupe curares étaient ventilés moins longtemps que ceux du groupe placebo et présentaient moins d'atteintes d'organes (autres que le poumon) dans les 28 premiers jours. Les auteurs mettaient en évidence une durée de séjour en réanimation significativement moindre dans le groupe curares. Ceux-ci permettaient également d'assurer une ventilation plus protectrice, comme en témoignait la diminution de l'incidence des pneumothorax dans le groupe curares (4 % dans le groupe curares versus 11,7 % dans le groupe témoin $p = 0,001$). Concernant la mesure de Pplat, il n'était pas observé de différence significative entre les deux groupes au cours de l'étude ($25 \pm 5,1$ dans le groupe curares versus $24,4 \pm 4,7$ dans le groupe témoin $p = 0,32$).

Une première méta-analyse des essais randomisés évaluant les effets cliniques des curares au cours du SDRA [5] a mis en évidence une réduction de la mortalité à j28 chez les patients curarisés à la phase précoce, une diminution du risque de barotraumatisme et une augmentation du nombre de jours vivant sans VM à j28.

Une seconde méta-analyse [6] a confirmé ces résultats et souligné le fait que les curares étaient associés à une

diminution de la PEP et du niveau de Pplat, reflétant une amélioration de la mécanique ventilatoire.

La principale limite à l'interprétation de ces résultats est que ces trois études randomisées contrôlées émanaient de la même équipe. L'étude nord-américaine ROSE (NCT02509078), reproduisant un design similaire, permettra de réévaluer ces données.

Quels sont les modes d'action supposés des curares au cours du SDRA ?

Si les effets bénéfiques des curares à la phase initiale du SDRA semblent maintenant prouvés, l'explication physiopathologique de leur action reste discutée. Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués et sont très probablement intriqués les uns aux autres. En empêchant l'asynchronie patient-ventilateur, les curares pourraient permettre de limiter les pressions transpulmonaires (PtP) durant l'inspiration et ainsi de diminuer le volotraumatisme et le barotraumatisme. L'inhibition des efforts expiratoires diminue le collapsus expiratoire, limitant ainsi le dérecrutement et permettant le maintien d'une PEP, luttant également contre l'atelectraumatisme [7]. La curarisation permettrait ainsi une amélioration du rapport ventilation sur perfusion (VA/Q) avec diminution de l'effet shunt, expliquant ainsi l'amélioration de l'oxygénation constatée dans les études cliniques, ainsi qu'une épargne de la consommation en oxygène au niveau musculaire. Dans une étude animale, Yoshida et al. [8] ont démontré que des efforts ventilatoires importants associés à la ventilation contrôlée étaient à l'origine d'une augmentation accrue de la PtP et de la survenue de VILI, et ce, même si la Pplat avait été maintenue en dessous de 30 cmH₂O. Ces effets délétères étaient atténués par la curarisation. Dans un travail clinique récent, Guervilly et al. [9] ont montré que la curarisation continue permettait de maintenir une PtP téléexpiratoire positive chez les patients en SDRA modéré, limitant ainsi l'atelectrauma et le dérecrutement. Enfin, le cisatracurium pourrait avoir un rôle propre anti-inflammatoire, indépendant de la diminution de l'agression alvéolaire liée à la VM [4]. Ces résultats sont en accord avec la baisse du nombre de défaillances multiviscérales observées chez les patients en SDRA du groupe cisatracurium dans l'étude ACURASYS [2], cela pouvant s'expliquer par la réduction du biotraumatisme.

Quels sont les patients en SDRA qui peuvent être concernés par une curarisation continue ?

L'indication d'une curarisation continue chez un patient en SDRA repose, à l'heure actuelle, sur des critères d'oxygénation [9]. Au préalable, il ne faut pas oublier de rechercher et traiter l'étiologie du SDRA et d'appliquer une ventilation protectrice ($V_T = 6$ ml/kg de poids théorique idéal [PTI]), PEP optimisée au moins égale à 5 cmH₂O) chez un patient

profondément sédaté (Score de Ramsay 6). À la suite de cette prise en charge, pour les patients les plus hypoxémiques, se poser la question d'une curarisation continue est légitime.

Une analyse post hoc de l'étude ACURASYS [2] montrait que le bénéfice sur la survie à J90 concernait essentiellement les patients les plus hypoxémiques avec un rapport PaO₂/FIO₂ inférieur à 120 mmHg. Ainsi, comme le préconise la conférence de consensus sur l'utilisation des curares [10], une curarisation continue doit être envisagée chez les patients à la phase initiale du SDRA, sous VM protectrice, lorsque le rapport PaO₂/FIO₂ est inférieur à 150 mmHg malgré une PEP réglée à au moins 5 cmH₂O. Lorsque le rapport PaO₂/FIO₂ est inférieur à 120 mmHg, l'effet d'une curarisation continue est probablement plus marqué. L'étude PROSEVA [11] vient renforcer les données issues d'ACURASYS. Elle prouve le bénéfice du décubitus ventral (DV) sur la survie à J90 pour les patients en SDRA avec un rapport PaO₂/FIO₂ inférieur à 150 mmHg. Dans cette étude, 90 % des patients du groupe DV étaient curarisés de manière continue. La curarisation continue et le DV doivent probablement s'envisager de manière complémentaire. Lorsque le rapport PaO₂/FIO₂ est supérieur à 150 mmHg, il n'existe aucun argument dans la littérature pour recommander une curarisation continue. Au contraire, chez les patients initialement curarisés, l'arrêt de la curarisation puis l'allègement de la sédation permettront de favoriser une part de VS dont les effets bénéfiques, à la fois au plan hémodynamique, du recrutement alvéolaire et de la fonction diaphragmatique, ont été démontrés au cours des SDRA les moins sévères [12–15]. Il n'existe pas non plus d'argument pour recommander une curarisation continue dans d'autres circonstances qu'une hypoxémie sévère à modérément sévère au cours du SDRA : altération isolée de la mécanique ventilatoire (effondrement de compliance pulmonaire), phénotype lobaire ou diffus. En dehors de la myasthénie, il n'existe aucune contre-indication à l'utilisation immédiate et transitoire d'un agent curarisant.

À quel moment et combien de temps curariser les patients en SDRA ?

La curarisation continue doit débuter le plus tôt possible dans l'évolution du SDRA. Dans ACURASYS, son efficacité est démontrée lorsqu'elle est utilisée à la phase précoce, c'est-à-dire dans les 48 premières heures. La curarisation continue n'a jamais montré son efficacité à une phase plus tardive de la maladie. En effet, les objectifs de prise en charge symptomatique des patients atteints de SDRA sont une amélioration de l'hématose et une réduction de VILI.

Prescrite précocement au cours du SDRA, une curarisation continue ne doit être prescrite que pour une durée

limitée. Dans ACURASYS, il s'agissait d'une courte curarisation de 48 heures.

Si l'hématose s'améliore précocement, avant la 48^e heure de prise en charge, faut-il l'arrêter ? Aucune étude jusqu'à aujourd'hui ne permet de répondre clairement à cette question. En dehors d'une réaggravation de l'hématose, un arrêt trop précoce pourrait exposer le malade au VILI si celui-ci venait à reprendre une VS ne respectant pas les critères de ventilation protectrice ($V_t > 6$ ml/kg par PTI, PtP inspiratoire élevée). Dans ACURASYS, une curarisation de 48 heures ne semblait pas associée à un surrisque iatrogène. En dehors de situations où un réveil du patient est rapidement nécessaire (nécessité de réévaluation neurologique par exemple), une curarisation d'au moins 48 heures est probablement souhaitable.

Si l'hématose ne s'améliore pas rapidement, doit-on poursuivre une curarisation continue au-delà de la 48^e heure ? La poursuite d'une curarisation continue plus de 48 heures expose le patient à des effets secondaires dont la neuromyopathie acquise en réanimation [16]. Il n'y a donc pas lieu de poursuivre une curarisation plus de 48 heures si l'oxygénation le permet (rapport $PaO_2/FIO_2 > 150$ mmHg). Si l'hématose reste très altérée (rapport $PaO_2/FIO_2 < 120-150$ mmHG), aucune réponse formelle ne peut être donnée. Dans tous les cas, après 48 heures de prescription, le rapport bénéfice/risque d'une curarisation continue doit quotidiennement être réévalué. En l'absence d'amélioration et de cause rapidement réversible, des tentatives régulières d'arrêt des curares (puis d'allègement des sédations) en favorisant le retour à une VS doivent être réalisées.

Quel curare et quelle posologie utiliser au cours de la curarisation continue ?

La conférence de consensus sur les curares [10] en réanimation préconise leur utilisation chez les SDRA avec rapport PaO_2/FIO_2 inférieur à 150 mmHg. Le seul curare non dépolarisant ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché en réanimation est le cisatracurium.

En raison du risque de survenue de neuromyopathie acquise en réanimation, la classe des benzoquinolinones est à privilégier chez les patients en SDRA par rapport aux curares stéroïdiens. Dans l'étude ACURASYS [2], l'administration de cisatracurium pendant 48 heures n'était pas retrouvée comme facteur de risque de survenue de neuromyopathie.

Les travaux de recherche prospectifs sur la curarisation dans le SDRA ont tous utilisé le cisatracurium. Dans les trois travaux princeps, la posologie utilisée était de 37,5 mg/h en administration continue et à posologie constante. L'objectif de cette posologie était d'obtenir un bloc neuromusculaire profond chez tous les patients.

Dans un travail récent de Hraiech et al. [17], les auteurs montraient une réduction possible des posologies de cisatracurium via l'utilisation d'un protocole paramédical de gestion de la curarisation. L'objectif de ce travail était d'obtenir les plus petites doses efficaces de cisatracurium pour obtenir un bloc moteur profond avec aucune réponse au train de 4 (*train of four* ou TOF) mesuré à l'adducteur du pouce.

Les posologies utilisées étaient comparées à celles utilisées dans l'étude ACURASYS (37,5 mg/h). Les auteurs démontraient une réduction de 65 % des doses administrées. La posologie initiale permettait d'obtenir un TOF à 0/4 chez 70 % des patients sans nécessité d'ajuster les doses au cours de la prise en charge. L'effet sur l'hématose était significatif sans augmentation des complications barotraumatiques. D'autres études ont montré que des posologies de cisatracurium plus faibles pouvaient être utilisées avec amélioration de l'hématose. Il faut cependant souligner que ces études n'étaient pas conçues pour évaluer la mortalité des patients en SDRA et que seule la posologie de cisatracurium utilisée dans l'étude ACURASYS [2] a montré un bénéfice sur la survie.

Quels moyens de monitoring utiliser au cours de la curarisation ?

Le monitoring du patient en SDRA ventilé comprend deux aspects :

- monitoring de la profondeur de la curarisation (TOF) ;
- monitoring de la profondeur de la sédation.

Le monitoring de la curarisation chez les patients de réanimation restant une technique difficile du fait de limites pratiques et de l'absence d'objectifs clairs de TOF en fonction des situations cliniques, il est recommandé de monitorer les patients pour lesquels un bloc neuromusculaire profond est nécessaire [10]. La stimulation nerveuse périphérique doit être associée à une évaluation clinique de la profondeur de la curarisation (réponses motrices, asynchronies patient-ventilateur). Les patients en SDRA modéré à sévère doivent avoir, à la phase initiale, un bloc profond afin d'abolir toute VS.

La stimulation nerveuse par le TOF est la technique recommandée pour monitorer la profondeur de la curarisation des patients de réanimation. Cependant, il existe une grande hétérogénéité de la qualité de la réponse en fonction de la zone stimulée. En 2001, Lagneau et al. [18] comparaient de manière prospective, chez 13 patients ventilés et curarisés en continu, la réponse au TOF sur différentes zones de stimulation. Ils mettaient en évidence pour une même posologie de curare, des différences de réponse entre les sites sourcilier et adducteur du pouce. Le muscle sourcilier présentait une moindre sensibilité aux curares. Ces données sont

retrouvées dans une étude prospective de Bouju et al. [19] avec une sous-évaluation importante de la profondeur du bloc par l'évaluation clinique seule. Ces études soulignent la difficulté technique du monitoring de la curarisation chez les patients de réanimation. Les résultats de la stimulation par le TOF peuvent être influencés par l'œdème des membres supérieurs, le bas débit cutané et la température corporelle. L'enseignement pratique de ces études est qu'il faut probablement viser un objectif de TOF de 0/4 lorsque le monitoring se fait à l'adducteur du pouce, alors qu'un TOF inférieur à deux réponses sur quatre au sourcilier est le reflet d'un bloc profond, suffisant pour une relaxation complète des muscles respiratoires, en particulier du diaphragme.

La curarisation continue expose au risque de sous sédation des patients. Dans l'ensemble des études sur le sujet, les patients étaient sédatisés profondément avant le début de la curarisation continue. Le monitoring de la sédation était réalisé par un score clinique, avec un score de Ramsay 6 à l'initiation de la curarisation continue. Les besoins en sédation pouvant varier dans le temps, il peut être intéressant de monitorer celle-ci par une mesure continue de l'index bispectral (BIS) [20]. Bien que les études comparant les échelles cliniques aux valeurs de l'index bispectral soient contradictoires, il semblerait qu'un objectif de BIS compris entre 40 et 60 permettrait d'assurer une sédation optimale et de se prémunir du risque de syndrome de mémorisation.

Synthèse

Les données issues des études randomisées contrôlées montrent que la curarisation continue permet une amélioration de l'hématose et une diminution de la mortalité chez les patients en SDRA modéré à sévère.

Les curares participent probablement au renforcement d'une VM protectrice en diminuant le VILI et le dérecrètement, cela s'associant à un rôle anti-inflammatoire lié à la diminution du biotrauma et peut-être aux effets propres de la molécule.

Tout patient présentant un SDRA avec un rapport $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ inférieur à 150 mmHg doit probablement bénéficier d'une curarisation continue transitoire. Elle semble indispensable en cas de SDRA avec un rapport $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ inférieur à 120 mmHg.

La curarisation continue sera mise en place le plus tôt possible en dehors de situations spécifiques (lésion neurologique associée par exemple), son maintien pendant au moins 48 heures est probablement souhaitable dans l'attente de l'efficacité du traitement étiologique. Elle sera administrée pour une durée la plus courte possible.

Il faut privilégier l'utilisation du cisatracurium en administration continue. Seule une posologie de 37,5 mg/h a, à

l'heure actuelle, montré une réduction de la mortalité. Ce point nécessite une réévaluation par d'autres études.

La curarisation continue au cours du SDRA doit bénéficier d'une surveillance à la fois clinique mais aussi par un monitoring du TOF. Les objectifs de TOF diffèrent selon le site de monitoring, l'objectif étant l'obtention d'un bloc neuromusculaire profond, suffisant pour abolir toute contraction des muscles respiratoires.

La curarisation continue doit se concevoir dans une stratégie globale de prise en charge du SDRA (réduction du V_t , titration de la PEP, monitoring de la Pplat, voire de la PtP, DV) et être suivie d'une stratégie permettant la VS dès l'amélioration de l'hématose et des paramètres de la mécanique ventilatoire.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubenfeld G, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group, (2016) Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 315: 788–800
- Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, Jaber S, Arnal JM, Perez D, Seghboyan JM, Constantin JM, Courant P, Lefrant JY, Guérin C, Prat G, Morange S, Roch A; ACURASYS Study Investigators, (2010) Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 363: 1107–1116
- Gainnier M, Roch A, Forel JM, Thirion X, Arnal JM, Donati S, Papazian L, (2004) Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 32: 113–119
- Forel JM, Roch A, Marin V, Michelet P, Demory D, Blache JL, Perrin G, Gainnier M, Bongrand P, Papazian L, (2006) Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 34: 2749–2757
- Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, Forel JM, Papazian L, Sevransky J, Meade MO, (2013) Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Lond Engl* 17: R43
- Neto AS, Pereira VGM, Espósito DC, Damasceno MCT, Schultz MJ, (2012) Neuromuscular blocking agents in patients with acute respiratory distress syndrome: a summary of the current evidence from three randomized controlled trials. *Ann Intensive Care* 2: 33
- Slutsky AS, (2010) Neuromuscular blocking agents in ARDS. *N Engl J Med* 363: 1176–1180
- Yoshida T, Nakahashi S, Nakamura MAM, Koyama Y, Roldan R, Torsani V, De Santis RR, Gomes S, Uchiyama A, Amato MBP, Kavanagh BP, Fujino Y, (2017) Volume controlled ventilation does not prevent injurious inflation during spontaneous effort. *Am J Respir Crit Care Med* 196: 590–601. doi: 10.1164/rccm.201610-1972OC

9. Guervilly C, Bisbal M, Forel JM, Mechat M, Lehingue S, Bourenne J, Perrin G, Rambaud R, Adda M, Hraiech S, Marchi E, Roch A, Gainnier M, Papazian L, (2017) Effects of neuromuscular blockers on transpulmonary pressures in moderate to severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 43: 408–418
10. Murray MJ, DeBlock H, Erstad B, Gray A, Jacobi J, Jordan C, McGee W, McManus C, Meade M, Nix S, Patterson A, Sands MK, Pino R, Tescher A, Arbour R, Rochweg B, Murray CF, Mehta S, (2016) Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med* 44: 2079–2103
11. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richecoeur J, Gainnier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L, Ayzac L; PROSEVA Study Group, (2013) Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368: 2159–2168
12. Yoshida T, Rinka H, Kaji A, Yoshimoto A, Arimoto H, Miyaichi T, Kan M, (2009), The impact of spontaneous ventilation on distribution of lung aeration in patients with acute respiratory distress syndrome: airway pressure release ventilation versus pressure support ventilation. *Anesth Analg* 109: 1892–1900
13. Wrigge H, Zinserling J, Neumann P, Muders T, Magnusson A, Putensen C, Hedenstierna G, (2005) Spontaneous breathing with airway pressure release ventilation favors ventilation in dependent lung regions and counters cyclic alveolar collapse in oleic-acid-induced lung injury: a randomized controlled computed tomography trial. *Crit Care Lond Engl* 9: R780–R789
14. Putensen C, Zech S, Wrigge H, Zinserling J, Stüber F, Von Spiegel T, Mutz N, (2001) Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 43–49
15. Henzler D, Hochhausen N, Bensberg R, Schachtrupp A, Biechele S, Rossaint R, Kuhlen R, (2010) Effects of preserved spontaneous breathing activity during mechanical ventilation in experimental intra-abdominal hypertension. *Intensive Care Med* 36: 1427–1435
16. Leatherman JW, Fluegel WL, David WS, Davies SF, Iber C, (1996) Muscle weakness in mechanically ventilated patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 1686–1690
17. Hraiech S, Forel JM, Guervilly C, Rambaud R, Lehingue S, Adda M, Sylla P, Valera S, Carvelli J, Gainnier M, Papazian L, Bourenne J, (2017) How to reduce cisatracurium consumption in ARDS patients: the TOF-ARDS study. *Ann Intensive Care* 7: 79
18. Lagneau F, Benayoun L, Plaud B, Bonnet F, Favier J, Marty J, (2001) The interpretation of train-of-four monitoring in intensive care: what about the muscle site and the current intensity? *Intensive Care Med* 27: 1058–1063
19. Bouju P, Tadié JM, Barbarot N, Lethuille J, Uhel F, Fillatre P, Grillet G, Goepf A, Le Tulzo Y, Gacouin A, (2017) Clinical assessment and train-of-four measurements in critically ill patients treated with recommended doses of cisatracurium or atracurium for neuromuscular blockade: a prospective descriptive study. *Ann Intensive Care* 7: 10
20. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, Watson PL, Weinhouse GL, Nunnally ME, Rochweg B, Balas MC, van den Boogaard M, Bosma KJ, Brummel NE, Chanques G, Denehy L, Drouot X, Fraser GL, Harris JE, Joffe AM, Kho ME, Kress JP, Lanphere JA, McKinley S, Neufeld KJ, Pisani MA, Payen JF, Pun BT, Puntillo KA, Riker RR, Robinson BRH, Shehabi Y, Szumita PM, Winkelman C, Centofanti JE, Price C, Nikayin S, Misak CJ, Flood PD, Kiedrowski K, Alhazzani W, (2018) Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med* 46: e825–e873