

Actualités dans le SDRA

Matthieu Jabaudon, Raiko Blondonnet, Thomas Godet, Jean-Michel Constantin

Correspondance : Matthieu JABAUDON, Pôle de Médecine Périopératoire, CHU Clermont-Ferrand, Université Clermont Auvergne, CNRS UMR 6293, INSERM U1103, GReD, 1 Place Lucie et Raymond Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1, France. Mail : mjabaudon@chu-clermontferrand.fr Tel : 04 73 750 476

Aucun conflit d'intérêts n'est à déclarer en rapport avec le contenu de cette Conférence d'Actualisation.

POINTS ESSENTIELS

- Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est présent chez plus de 10% des patients admis en réanimation et chez environ 25% des patients sous ventilation mécanique.
- Le diagnostic actuel du SDRA repose sur les critères dits “de Berlin”, proposés en 2012. Le SDRA étant plus un syndrome plutôt qu'une maladie, il est important de souligner qu'il n'existe actuellement aucun critère biologique, radiographique, ni aucun test quel qu'il soit pouvant représenter un “gold standard” dans le diagnostic du SDRA.
- Le SDRA peut avoir des causes multiples, et les patients avec SDRA représentent avant tout une population hétérogène.
- Les principaux objectifs du traitement du SDRA sont d'assurer des échanges gazeux adéquats tout en minimisant le risque de lésions induites par la ventilation (VILI). A ce jour, ce traitement reste largement symptomatique.
- Une ventilation mécanique protectrice, basée sur l'utilisation de petits volumes courants et de faibles niveaux de pression, reste le pilier de la prise en charge du SDRA.
- Les méthodes non invasives d'oxygénation (ventilation non invasive à pression positive, oxygénothérapie à haut débit) semblent prometteuses dans le SDRA léger, mais exposent à un taux important d'échec (défini par le recours à l'intubation).
- Dans les SDRA sévères, l'utilisation de curares et la ventilation en décubitus dorsal améliore le devenir des patients
- Un des objectifs actuels est de prévenir le développement du SDRA chez les patients les plus à risque et/ou de limiter la progression d'un SDRA léger vers une forme plus sévère.
- Le SDRA est hétérogène par définition et la réponse d'un patient donné à un traitement donné varie en fonction de facteurs biologiques sous-jacents et de la sévérité de l'atteinte.
- La reconnaissance de sous-types (phénotypes, endotypes) de SDRA doit permettre d'envisager l'évaluation de thérapeutiques ciblées en fonction de mécanismes physiopathologiques spécifiquement impliqués chez un patient donné, ce qui représenterait une avancée majeure pour l'application d'une médecine personnalisée (ou médecine de précision) au cours du SDRA.

INTRODUCTION

La première description du SDRA remonte à 1821, alors que Laennec décrivait un “œdème pulmonaire idiopathique” fatal. Plus tard, les première et deuxième guerres mondiales ont été la triste occasion d’observer que de multiples lésions traumatiques peuvent entraîner le développement d'un œdème pulmonaire, si bien que et le terme "choc pulmonaire" a été d’abord utilisé. En 1967, Ashbaugh et Petty ont publié une série de 12 patients ayant développé une insuffisance respiratoire après une variété de facteurs déclenchants (ou *triggers*), décrivant ainsi pour la première fois cette affection de façon systématique. De nos jours, environ 25% des patients ont une forme légère de SDRA, tandis que les 75% restants présentent une forme modérée ou sévère [1]. L'incidence du SDRA a diminué de façon constante au cours des dernières décennies, cette tendance étant surtout liée à une diminution de l'incidence du SDRA “nosocomial”, tandis que l'incidence du SDRA “communautaire” n'a pas changé. Plusieurs avancées majeures dans la pratique de la réanimation et des soins intensifs ont également pu contribuer à cette tendance, comme l'administration raisonnée et adéquate des antimicrobiens, les stratégies restrictives en matière de transfusion, l'application de “*bundles*” en matière de ventilation, et l'utilisation généralisée des stratégies de ventilation protectrice.

Récemment, l'étude observationnelle prospective Lung SAFE a permis d'étudier la performance diagnostique de la définition de Berlin et la façon dont le SDRA est actuellement pris en charge. Les investigateurs ont enregistré les données de 29144 patients admis dans 459 réanimations de 50 pays à travers le monde pendant une période de 4 semaines. Parmi les patients admis au cours de cette période, 3022 (10,4%) présentaient les critères de SDRA, ce nombre atteignant même près de 25% chez les patients sous ventilation mécanique invasive [1]. Pourtant, malgré cette prévalence relativement élevée, le syndrome

n'a été reconnu que dans la moitié des cas de SDRA léger. En outre, dans une autre étude ayant inclus 815 patients avec au moins un facteur de risque de SDRA et admis dans trois hôpitaux espagnols sur 4 mois, 15 des 53 patients (28%) avec critères de SDRA n'ont pas été admis dans une unité de soins intensifs ou une réanimation, suggérant que l'étude Lung SAFE a pu sous-estimer l'incidence du SDRA et la non-reconnaissance du syndrome. Le SDRA étant un syndrome plutôt qu'une maladie, il n'existe actuellement aucun critère biologique, radiographique, ni aucun test pouvant représenter un "gold standard" dans le diagnostic du SDRA. Tout comme l'insuffisance rénale aiguë, le SDRA peut avoir des causes multiples, et les patients avec SDRA représentent avant tout une population hétérogène. Par conséquent, le pronostic du SDRA est déterminé à la fois par les causes sous-jacentes, les facteurs spécifiques au patient tels que les comorbidités ou certains profils clinico-biologiques, la façon dont il est pris en charge, et sa gravité.

PHYSIOPATHOLOGIE DU SDRA

La principale caractéristique physiopathologique du SDRA est une augmentation de la perméabilité alvéolo-capillaire pulmonaire. L'accumulation de fluide riche en protéines à l'intérieur des alvéoles est le résultat de lésions de l'endothélium capillaire et de l'épithélium alvéolaire qui provoquent aussi la libération de cytokines et la genèse de dommages alvéolaires diffus. Les dommages causés aux pneumocytes de type I entraînent une augmentation de l'entrée de fluide dans les alvéoles et une diminution de la clairance liquidienne alvéolaire. Les dommages causés aux pneumocytes de type II, quant à eux, entraînent une diminution de la production du surfactant, un agent tensioactif, d'où une réduction de la compliance et un collapsus alvéolaire. Dans les poumons des patients atteints de SDRA, plusieurs anomalies impliquant la transcription génique de médiateurs pro-

inflammatoires ont été mises en évidence. Les caractéristiques physiopathologiques du SDRA ont classiquement été décrites selon trois phases qui se chevauchent dans le temps : une phase exsudative ou inflammatoire, une phase proliférative, et une phase de fibrose. Cependant, d'autres variables, telles que l'apparition d'une pneumonie nosocomiale ou de lésions pulmonaires induites par la ventilation (VILI, pour "*ventilator-induced lung injury*"), peuvent compliquer ces séquences. L'accumulation initiale de fluide est suivie, dans les 72 heures, d'une quantité variable de prolifération de pneumocytes de type II, de fibroblastes et de nouveaux dépôts matriciels. Les patients qui développent une fibrose ont une compliance pulmonaire et des échanges gazeux altérés, ainsi qu'une mortalité plus élevée que les patients qui n'en développent pas. La raison pour laquelle certains patients progressent vers la fibrose alors que d'autres progressent vers la résolution de l'atteinte reste mal comprise. De même, le lien pathophysiologique entre le SDRA et le développement d'une défaillance multiviscérale, qui est souvent la cause ultime de la mort, est incomplètement compris.

Sur la base des connaissances actuelles, une stratégie de ventilation protectrice a été développée dans le but d'assurer de façon adéquate l'oxygénation artérielle et l'élimination du CO₂, tout en minimisant le risque d'extension de l'atteinte lié à l'instauration d'une ventilation mécanique (VILI) [2]. Au fil du temps, les VILI ont été attribuées à un stress excessif, au volume courant, à la pression motrice ("*driving pressure*"), à la fréquence respiratoire ou encore au débit d'insufflation. Récemment, une théorie permettant de réunir ces différentes hypothèses a été suggérée, selon laquelle les VILI seraient le résultat d'une puissance mécanique (ou énergie) excessive appliquée aux poumons [3]. Une stratégie ventilatoire inappropriée peut ainsi exacerber l'atteinte pulmonaire initiale, à la fois en termes de: (1) stress excessif résultant du volume ou de la pression avec lesquels les poumons sont ventilés, (2) de niveaux insuffisants de PEEP pouvant entraîner l'ouverture et la fermeture répétées des alvéoles, un phénomène qui exacerbe à son tour la réponse pro-inflammatoire.

Le concept du “poumon de bébé” (“*baby lung*”), introduit pour la première fois par Gattinoni, est toujours d’actualité, car il permet d’imaginer le poumon du patient atteint de SDRA comme un petit poumon, faiblement aéré. La taille du “*baby lung*” détermine la susceptibilité pulmonaire au développement de VILI, de sorte que plus il est petit, plus le risque de VILI est important.

GRANDES CAUSES DE SDRA

Les facteurs de risque classiques de SDRA sont les pneumopathies infectieuses ou d’inhalation, les sepsis extra-pulmonaires, les traumatismes, les chirurgies majeures, les pancréatites, les brûlures, les chocs non cardiogéniques, les intoxications médicamenteuses, les atteintes pulmonaires liées à des transfusions massives (TRALI, pour “*transfusion-related acute lung injury*”) et la noyade [4]. Le principal déterminant du devenir des patients atteints de SDRA est donc avant tout le traitement précoce et adapté de la cause sous-jacente. Les pneumopathies représentent la cause principale de SDRA et une étape importante de leur prise en charge consiste donc à identifier rapidement l’agent pathogène responsable de l’infection. Parmi ces pneumopathies, les pneumopathies communautaires aiguës représentent la majorité des cas, mais une pneumopathie nosocomiale doit être recherchée si le patient est hospitalisé, surtout s’il est sous ventilation mécanique. Une étude récente a rapporté un taux important d’isolements de virus (36%) à partir de prélèvements respiratoires chez les patients avec SDRA, alors que les taux “historiques” étaient plus bas (5-10%). La majorité de ces virus sont des virus respiratoires, et le diagnostic repose sur leur mise en évidence par PCR à partir d’un échantillon de lavage broncho-alvéolaire (LBA); en particulier, l’HSV (herpes simplex virus) et le CMV (cytomégalovirus) qui sont des causes de plus en plus reconnues de SDRA, même si leur pathogénicité reste parfois difficile à établir. De même, des levures et

des parasites tels que *pneumocystis jirovecii*, *toxoplasma gondii* et *aspergillus fumigatus* peuvent être responsables, chez les patients immunodéprimés, de certaines formes de SDRA [5]. De façon plus récente, il a également été montré que l'exposition à certains toxiques comme la fumée de cigarette ou à certains polluants atmosphériques tel l'ozone pouvait être un facteur de risque de SDRA et un facteur influençant sa sévérité [6,7].

DÉFINITION DU SDRA

En 1994, une première définition a été proposée lors de la conférence de consensus américano-européenne (AECC, pour *American European Consensus Conference*) [8]. En 2011, l'ESICM (*European Society of Intensive Care Medicine*) a convoqué un groupe d'experts internationaux à Berlin afin d'élaborer une version améliorée de cette définition. Cela a conduit à l'actuelle définition, dite "définition de Berlin" du SDRA (**Tableau 1**) [9]. Le SDRA est ainsi défini comme une atteinte pulmonaire aiguë et diffuse qui répond aux critères suivants: (1) survenue dans les 7 jours après un facteur déclenchant clinique, l'apparition de nouveaux symptômes respiratoires ou l'aggravation de symptômes respiratoires préexistants; (2) présence d'opacités bilatérales radiographiques non complètement expliquées par un épanchement, une atelectasie lobaire/pulmonaire ou des nodules; (3) tableau d'insuffisance respiratoire non complètement expliqué par une insuffisance cardiaque ou une surcharge liquidienne; (4) présence d'une hypoxémie, tel que définie par un seuil spécifique du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ mesuré avec un niveau de pression téléexpiratoire positive (PEEP) d'au moins 5 cmH_2O , et permettant de définir trois classes de gravité: SDRA léger ($200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$), SDRA modéré ($100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$), SDRA sévère ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$) [9].

Cependant, certains auteurs regrettent le manque de biomarqueur(s) suffisamment sensible(s) et spécifique(s) qui pourrai(en)t aider au diagnostic clinique. En effet, aucun biomarqueur n'a

à ce jour prouvé son utilité en pratique clinique. En outre, la gravité du SDRA peut être masquée par l'application de niveaux élevés de PEEP, qui peuvent affecter de façon importante le PaO₂/FiO₂. Récemment, il a été démontré que l'évaluation de la sévérité du SDRA à un niveau de PEEP modéré et standardisé (c'est à dire 5 cmH₂O) permet une meilleure évaluation de la recrutabilité et de l'œdème pulmonaire [10]. Enfin, le rôle d'une pression hydrostatique excessive, un paramètre pas toujours facilement identifiable par l'échocardiographie ou la tomодensitométrie, reste un facteur de confusion majeur.

| Caractéristique | Définition de l'AECC (1994)[8] | Définition de Berlin (2012)[9] |
|--------------------------------------|---|---|
| Timing | Début aigu, sans autre précision | Dans la semaine suivant un facteur déclenchant (" <i>trigger</i> ") |
| Imagerie | Opacités radiographiques bilatérales | Opacités bilatérales radiographiques ou scanographiques non complètement expliquées par un épanchement, une atelectasie lobaire/pulmonaire ou des nodules |
| Origine non cardiogénique de l'œdème | Absence d'argument en faveur d'une élévation de la pression atriale gauche | Insuffisance respiratoire non complètement expliquée par une insuffisance cardiaque ou une surcharge liquidienne |
| Classification de la sévérité | Basée sur le PaO ₂ /FiO ₂ <ul style="list-style-type: none"> - "<i>acute lung injury</i>" ≤ 300 mmHg - SDRA ≤ 200 mmHg | Basée sur le PaO ₂ /FiO ₂ mesuré à un niveau de PEEP ≥ 5 cmH ₂ O <ul style="list-style-type: none"> - Léger : 201-300 mmHg - Modéré : 101-200 mmHg - Sévère : ≤ 100 mmHg |
| Facteur de risque | Non spécifié | Si aucun facteur de risque n'est identifié, éliminer une cause cardiogénique par d'autres investigations |

Tableau 1. Comparaison entre la définition du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) selon la conférence de consensus américano-européenne (AECC) (1994) et la définition de Berlin (2012).

PRINCIPALES MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES

Différentes stratégies, pharmacologiques ou non, ont été proposées pour atteindre ces objectifs, et différents types de soutien ventilatoire mécanique peuvent être fournis (**Figure 1**).

- **Interventions non pharmacologiques**

- **Ventilation non invasive**

La ventilation non invasive (VNI) permet de réduire le travail respiratoire et l'ampleur du shunt intrapulmonaire, et d'améliorer les échanges gazeux tout en évitant la nécessité d'une sédation profonde et en réduisant le risque de pneumonie nosocomiale. Cependant, son utilisation reste discutée en raison du risque élevé d'échec et du risque possible de retarder le recours à l'intubation trachéale et à la ventilation invasive. Récemment, une méta-analyse de 13 études incluant un total de 540 patients avec SDRA traités par VNI a montré un taux d'intubation variant entre 30% et 86% et un taux de mortalité allant de 15% à 71%. Cependant, comme la majorité des études incluses dans cette méta-analyse n'étaient pas randomisées, il n'est pas possible d'en tirer des conclusions définitives. La VNI doit dans tous les cas être administrée dans un environnement spécialisé et par une équipe expérimentée, et elle est sans doute à réserver aux patients sans atteinte extrapulmonaire.

L'introduction récente de canules nasales permettant une oxygénothérapie à haut débit (HFNC, pour *high flow nasal cannulae*, e.g. Optiflow™, Fisher & Paykel Healthcare) pourrait représenter une alternative séduisante à la VNI dans le SDRA. Cette technique peut fournir un débit important d'O₂ par voie nasale, classiquement 50-70 L/min, tout en offrant un réchauffement et une humidification adéquats. Cela permet de réduire le travail respiratoire, d'améliorer l'oxygénation et la clairance du CO₂, et d'augmenter le volume pulmonaire téléexpiratoire. Une étude observationnelle récente chez les patients atteints de SDRA rapporte toutefois un taux d'échec (définir par le recours à l'intubation) de 40%, ce qui est proche des 46% d'échecs rapportés avec la VNI. A ce jour, seule une étude randomisée contrôlée (étude FLORALI [11]) a comparé l'Optiflow™, la VNI et l'oxygénothérapie "conventionnelle" dans le traitement de l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique; bien

qu'aucune différence n'ait été retrouvée entre ces trois méthodes en terme de recours à l'intubation, la mortalité en réanimation était significativement abaissée chez les patients traités par oxygénothérapie à haut débit par rapport aux autres groupes.

- **Ventilation mécanique invasive**

La ventilation mécanique a pour but de garantir des échanges gazeux suffisants, permettant à la fois une augmentation de l'oxygénation artérielle (PaO_2) et l'élimination du CO_2 , tout en réduisant l'activité des muscles respiratoires. Les 30 dernières années de littérature ont permis de mieux comprendre comment l'utilisation de hauts volumes courants et de hauts niveaux de pression pouvaient endommager le poumon. Ces effets sont principalement attribuables à une surdistension alvéolaire, qui provoque des lésions endothéliales et épithéliales, puis l'activation d'une cascade pro-inflammatoire [2].

- **Recrutement alvéolaire**

Il s'agit du recrutement d'unités pulmonaires non ou mal aérées. Chez les patients atteints de SDRA, la capacité de recrutement des poumons (ou recrutabilité) peut aller de 0% à 70% du poids total du poumon, selon des études basées sur la tomodensitométrie pulmonaire, qui reste le *gold standard* pour mesurer la recrutabilité [12]. L'échographie pulmonaire est une méthode séduisante et fiable pour estimer la recrutabilité au lit du patient, mais son apport reste à préciser dans le SDRA. De même, les variations d'aération pulmonaire mesurées par électro-impédancemétrie thoracique (EIT) pourraient également être utiles pour estimer la recrutabilité.

Afin de recruter et de maintenir une région pulmonaire "ouverte", la pression générée par le tissu pulmonaire et la paroi thoracique doit être surmontée. Différents types de manœuvres de recrutement ont été proposés, comme le soupir étendu (augmentation de la pression de

plateau par insufflation intermittente d'un volume courant élevé) ou l'application transitoire d'un niveau soutenu de pression (augmentation statique de la pression des voies aériennes à 30-45 cmH₂O pendant 30 à 40 s). Leur objectif principal, indépendamment de la méthode utilisée, est d'appliquer une pression transpulmonaire élevée pendant un temps suffisant pour ré-ouvrir des unités pulmonaires "fermées". Bien que ces manœuvres soient capables, sans effets secondaires majeurs, d'améliorer l'oxygénation pendant une durée variable, leur utilisation n'a pas été associée à une réduction significative de la mortalité chez des patients non sélectionnés atteints de SDRA.

- **Niveau de PEEP**

Alors que dans les années 1960, la PEEP était surtout un moyen d'améliorer l'oxygénation, elle est désormais considérée surtout comme un paramètre clé permettant d'éviter l'ouverture et la fermeture alvéolaire répétitive liées aux cycles respiratoires, d'où son rôle majeur dans le cadre d'une ventilation pulmonaire dite protectrice. Puisqu'une diminution de l'inhomogénéité alvéolaire peut réduire les VILI, l'application de niveaux élevés de PEEP est tentante. Cependant, lorsque deux études randomisées contrôlées ont comparé des niveaux de PEEP élevés et des niveaux plus modestes, aucun avantage d'une stratégie par rapport à l'autre n'a pu être mis en évidence en termes de devenir des patients. En cas de SDRA modéré ou sévère, le potentiel de recrutement alvéolaire est plus important et des niveaux plus élevés de PEEP (par exemple > 15 cmH₂O) doivent être appliqués et la pression transpulmonaire devrait être idéalement mesurée tout en titrant la PEEP et le volume courant, afin d'éviter la surdistension.

Plusieurs approches ont été proposées pour titrer le niveau de PEEP chez un patient donné. La plus couramment utilisée celle basée sur un algorithme PEEP/FiO₂ et dont la cible est l'oxygénation artérielle. Cependant, il faut garder à l'esprit que l'amélioration de

l'oxygénation peut simplement être due à un effet hémodynamique sans effet sur le recrutement alvéolaire lui-même. Une autre méthode est basée sur la mécanique respiratoire, dans le but de maintenir la pression de plateau inspiratoire sous une limite de sécurité (26-28 cmH₂O), grâce à une augmentation progressive de la PEEP tout en maintenant un volume constant. Talmor et al. [13] ont également montré une amélioration de la compliance du système respiratoire et de l'oxygénation lorsque la PEEP était fixée selon un niveau absolu de pression transpulmonaire téléexpiratoire (la différence entre la pression des voies aériennes en fin d'expiration et la pression œsophagienne) entre 0 et 10 cmH₂O. Compte tenu de la difficulté à régler le niveau PEEP optimal, c'est-à-dire celui qui permet une amélioration de l'oxygénation et de la compliance tout en limitant la surdistension et les VILI, il reste nécessaire de d'abord stratifier la sévérité du SDRA à PEEP 5 cmH₂O et en oxygène pur, comme récemment suggéré par certains auteurs [10].

- **Volume courant**

Le principal déterminant des VILI est le rapport entre le volume courant et le volume pulmonaire encore fonctionnel (*resting volume*, ou volume de "repos") dans lequel il est distribué; ensemble, ces deux volumes déterminent la tension non physiologique (stress) générée dans le tissu pulmonaire et la déformation (*strain*, ou contrainte) du poumon. Pour les limiter, un petit volume courant et/ou un volume de repos élevé sont nécessaires.

Une étude phare sur la stratégie ventilatoire au cours du SDRA (l'étude ARMA) a démontré que l'utilisation d'un volume courant de 6 mL/kg (de poids idéal théorique) était associée à une réduction de 22% de la mortalité, par rapport à l'utilisation d'un volume courant plus élevé (12 mL/kg) [14]. Une méta-analyse a depuis confirmé ces résultats, avec une réduction significative de la mortalité à 28 jours chez les patients ventilés selon une stratégie dite protectrice [15]. L'utilisation de volumes courants trop élevés augmente à la fois la mortalité

des patients atteints de SDRA et le risque de développer un SDRA chez les patients à risque. Dans le but de mieux individualiser le réglage du volume courant, l'utilisation de la pression motrice ("*driving pressure*") a récemment été proposée par Amato et al. [16] Il s'agit du volume courant rapporté à la compliance du système respiratoire ($\Delta P = V_t/C_{RS}$), soit la différence entre la pression de plateau inspiratoire et la PEEP. La C_{RS} étant corrélée au volume de tissu aéré, cette *driving pressure* pourrait être un meilleur reflet du stress et du *strain*. L'analyse rétrospective de données issues de plusieurs essais randomisés a permis de montrer que la *driving pressure* était la variable la plus associée au pronostic chez plus de 3500 patients avec SDRA et ventilés selon différentes combinaisons de volume courant et de PEEP; surtout, une augmentation de mortalité n'était observée que lorsqu'une pression de plateau élevée était associée à une *driving pressure* élevée. De même, les effets protecteurs d'une PEEP élevée n'étaient observés que celle-ci était associée à une réduction de la *driving pressure*, avec un seuil de *driving pressure* au-dessus duquel la mortalité était augmentée à 15 cmH₂O. Un article récent suggère que la *driving pressure* permet de détecter une surtension pulmonaire avec une précision acceptable chez les patients atteints de SDRA [17]. Alors que dans le passé, le choix du mode ventilatoire (à volume contrôlé vs. pression contrôlée) semblait pertinent en termes d'*outcomes* cliniques, deux méta-analyses récentes ont démontré l'absence de différence entre ces deux modes concernant la mortalité, le risque de barotraumatisme ou certains paramètres physiologiques (débit cardiaque, échanges gazeux, travail respiratoire) [18,19].

- **Cibles d'oxygénation et de PaCO₂**

Des résultats similaires en termes de mortalité ou de défaillances d'organes ont été constatés au cours du SDRA selon que la cible de saturation artérielle en oxygène artérielle était > 96% ou de 88-92% [20]. Une stratégie d'oxygénation "conservatrice" est donc actuellement

recommandée, avec une cible entre 88% et 95% chez les patients sous ventilation mécanique invasive. L'utilisation d'un faible volume courant peut entraîner le développement d'une hypercapnie. Cependant, des niveaux de dioxyde de carbone (CO₂) artériels allant jusqu'à 70 mmHg, avec un pH à 7,20, ont été jugés sûrs en l'absence d'une pression intracrânienne élevée ou d'une insuffisance cardiaque droite. Le rationnel soutenant une gestion plus libérale du CO₂ (hypercapnie permissive) repose sur les effets positifs bien connus de l'acidose hypercapnique en termes d'oxygénation artérielle et tissulaire : la potentialisation de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique, l'augmentation du débit cardiaque, l'effet anti-inflammatoire et le décalage vers la droite de la courbe de dissociation de l'hémoglobine.

- **Décubitus ventral**

L'utilisation et les indications de la ventilation en décubitus ventral (DV) ont changé avec le temps. Alors que pendant des décennies, cette procédure n'était proposée que pour améliorer l'oxygénation artérielle au cours des hypoxémies réfractaires et menaçantes, il est aujourd'hui clair que le DV permet également une répartition plus homogène du stress et du *strain*, contribuant ainsi à protéger les poumons contre les VILI [21]. Le DV devrait être réservé aux patients atteints de SDRA sévère, en particulier au cours de la phase aiguë, du fait d'une probabilité plus élevée de recruter du parenchyme pulmonaire. Sur la base de ces connaissances, un essai randomisé multicentrique a été conçu pour évaluer les effets du DV (pendant au moins 16h par jour) dans le SDRA sévère (étude PROSEVA [22]). Cette étude a permis d'observer un taux de succès d'extubation plus élevé et une réduction significative de la mortalité à J28 dans le groupe DV (16% contre 32%). Cette approche doit être mise en place par des équipes médicales et paramédicales formées et expérimentées. Une excellente vidéo résumant les aspects à la fois théoriques et pratiques de la ventilation en DV est accessible à partir du site www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1214103#t5article.

- **Assistance extracorporelle**

L'utilisation d'une technique extracorporelle (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*) pour traiter des patients avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique remonte au début des années 1970. Leur but est d'assurer une ventilation protectrice et de minimiser le risque de VILI tout en assurant l'élimination adéquate du CO₂ et l'oxygénation artérielle. L'essai randomisé CESAR a inclus des patients avec SDRA qui étaient référés ou non à un centre expert en ECMO; dans cette étude, le taux de survie à 6 mois était plus élevé dans le groupe ECMO que dans le groupe contrôle (63% contre 47%), bien qu'aucune différence n'était retrouvée en termes de qualité de vie ou de spirométrie pulmonaire. Malgré ces résultats "positifs", cet essai a été critiqué pour son *design* car un nombre non négligeable de patients du groupe ECMO n'étaient pas traités par ECMO, leur état s'améliorant après application d'une ventilation protectrice. Il n'est en tout cas actuellement pas possible de conclure à une supériorité de l'ECMO par rapport à une ventilation protectrice, et les résultats de l'essai EOLIA (pour *ECMO to Rescue Lung Injury in Severe ARDS*, ClinicalTrials.gov identifier NCT01470703), qui devraient bientôt être publiés, seront des éléments intéressants pour mieux préciser le rôle de l'ECMO dans la prise en charge des patients atteints de SDRA sévère [23]. L'ECMO doit dans tous les cas être réservée à des centres à haut volume qui doivent s'intégrer dans un schéma régional de recours pour les centres périphériques et inclure un programme ambitieux de transport des patients.

Le recours à une technique extracorporelle d'épuration du CO₂ (ECCO₂R, pour *extracorporeal carbon dioxide removal*) peut permettre une ventilation dite ultra-protectrice (volume courant inférieur à 6 mL/kg de poids idéal théorique) dont le but est de diminuer les VILI [24]. Pourtant, compte tenu du caractère observationnel de la plupart des données cliniques disponibles et de la multiplicité des appareils actuellement disponibles, la balance

bénéfices/risques pour ou contre l'utilisation de l'ECCO₂R dans le SDRA reste incertaine et, à ce jour, l'ECCO₂R reste plus une technique "expérimentale" qu'une stratégie thérapeutique validée dans le SDRA.

- **Traitements pharmacologiques**

- **Curarisation**

Dans le but d'améliorer la synchronisation entre le patient et le respirateur, et de réduire la consommation d'oxygène liée à l'activité des muscles respiratoires, il est possible d'abolir tout effort respiratoire spontané en administrant des agents myorelaxants, les curares. Un autre effet bénéfique potentiel des curares est de réduire l'augmentation négative de la pression pleurale observée pendant la ventilation spontanée, contribuant ainsi à réduire le stress et le *strain* appliqués au poumon. Même si, au moins en théorie, l'administration de curares peut favoriser le développement d'une dysfonction diaphragmatique ou d'une neuromyopathie dite de réanimation, il a été démontré qu'une curarisation précoce et courte par cisatracurium est associée à une baisse de la mortalité et de la durée de ventilation mécanique, et à moins d'épisodes de barotraumatisme, chez les patients atteints de SDRA sévère [25,26]. Le réseau de recherche nord-américain "PETAL" (ex-"ARDS network"; www.petalnet.org) conduit actuellement une nouvelle étude visant à vérifier ces résultats (étude ROSE, pour *Reevaluation of Systemic Early Neuromuscular Blockade*; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02509078>).

- **Vasodilatateurs inhalés**

Malgré les effets vasodilatateurs bien connus exercés par le monoxyde d'azote administré par voie inhalée (iNO) sur le système vasculaire pulmonaire avec une amélioration des rapports ventilation/perfusion, son utilisation chez les patients atteints de SDRA reste très

controversée, car aucun bénéfice n'a pu être démontré sur la mortalité.

- **Corticoïdes**

Le rationnel soutenant l'utilisation des corticoïdes dans le traitement du SDRA repose sur le rôle central de l'inflammation dans la pathogénie de ce syndrome. Plusieurs études cliniques ont évalué la corticothérapie au cours du SDRA, avec des résultats très hétérogènes. Une explication possible à ces résultats contradictoires réside dans le fait que les études ont inclus des patients présentant des états inflammatoires hétérogènes [27], notamment du fait d'un *timing* d'inclusion différent d'une étude à l'autre.

- **Réhabilitation**

La morbidité majeure à long terme après SDRA sévère est essentiellement due aux conséquences neurologiques et/ou musculo-squelettiques liées à une inactivité prolongée. Par conséquent, certains auteurs préconisent un essai quotidien d'arrêt de sédation et de réveil dès que le patient est stabilisé, même sous ECMO, ainsi qu'un programme agressif de mobilisation précoce en réanimation. Ces programmes de "reconditionnement" physique nécessitent une collaboration multidisciplinaire et consistent en une approche par étapes, d'abord basée sur la mobilisation passive (par les infirmières, les kinésithérapeutes, voire la famille et les proches) puis sur la mobilisation active avec assistance, pour s'asseoir au bord du lit ou passer du lit au fauteuil par exemple.

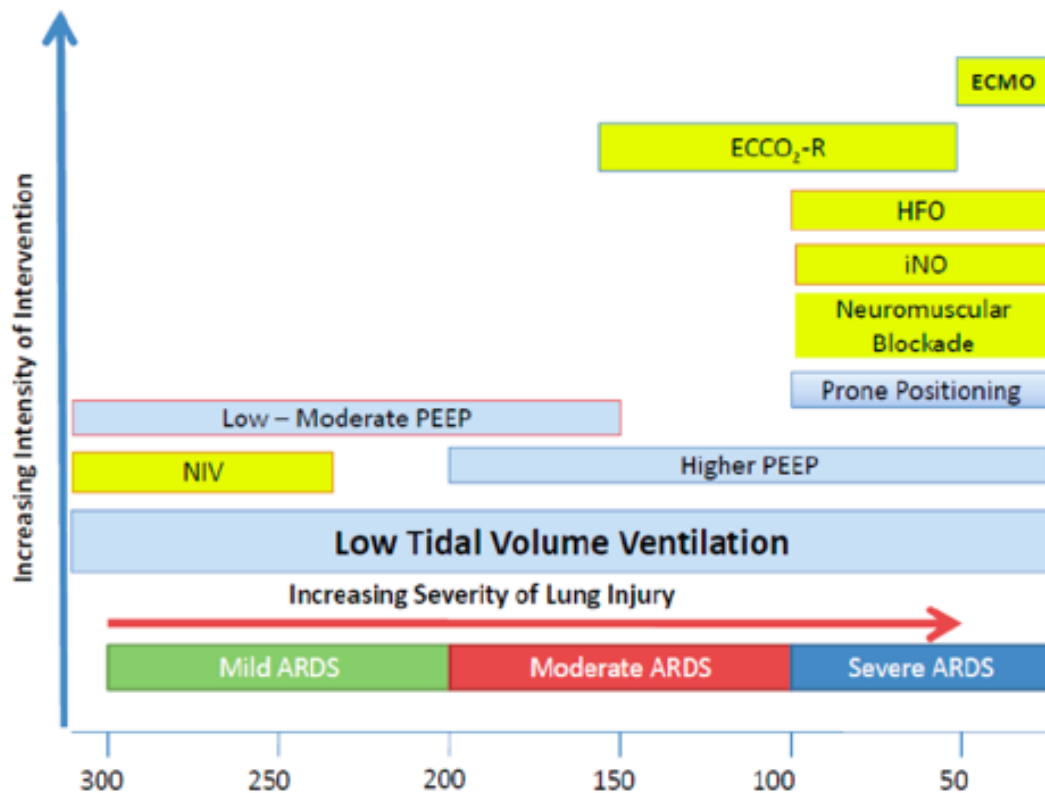


Figure 1. Traitements du SDRA proposés en fonction du degré de sévérité (PaO₂/FiO₂, en mmHg, représenté en abscisses). D’après [4]

PERSPECTIVES

- **Prévention du SDRA**

Aucun traitement médicamenteux n'étant actuellement disponible pour améliorer le devenir des patients atteints de SDRA, d'importants efforts de recherche visent actuellement à tester la capacité de certains traitements à prévenir le SDRA, ou à en limiter la progression. Le score LIPS (pour "*Lung Injury Prediction Score*") (Tableau 2) [28] est un score clinico-biologique conçu pour identifier les patients les plus à risque de développer un SDRA. L'étude LIPS-A est la première grande étude multicentrique ayant évalué l'intérêt, soutenu par un nombre important de travaux précliniques, d'un médicament, l'aspirine, pour prévenir la survenue d'un SDRA avec un LIPS élevé [29]. Malheureusement, ses résultats sont "négatifs", notamment car l'incidence du SDRA observée était environ deux fois plus faible de celle ayant permis le calcul du nombre de sujets nécessaires, d'où une perte de puissance

statistique. Cela peut en tout cas soulever certaines inquiétudes quant à la capacité du score LIPS à identifier une population sélectionnée de patients à risque de SDRA. Une piste prometteuse pourrait être d'associer au LIPS un ou plusieurs biomarqueur(s) afin de mieux prédire la survenue du SDRA ou la progression d'un SDRA léger vers des formes plus sévères. Plus récemment, dans une étude randomisée en double aveugle sur 61 patients admis aux urgences et qui présentaient un risque élevé de développer un SDRA (LIPS-B), un traitement inhalé précoce par budésonide (un corticoïde) et formoterol (un bêta 2-mimétique) permettait d'améliorer l'oxygénation artérielle évaluée par le rapport SaO_2/FiO_2 , un marqueur indirect du risque de SDRA [30]. Dans le contexte de la médecine périopératoire, l'importance d'une ventilation peropératoire protectrice (basée sur un faible volume courant, l'application d'une PEEP et de manoeuvres de recrutement alvéolaire) est à souligner, car elle permet de diminuer l'incidence des complications postopératoires, notamment pulmonaires [31].

| Predisposing conditions | LIPS points | Risk modifiers | LIPS points |
|--------------------------|-------------|-------------------------------|-------------|
| Shock | 2 | Alcohol abuse | 1 |
| Aspiration | 2 | Obesity (BMI > 30) | 1 |
| Sepsis | 1 | Hypoalbuminaemia | 1 |
| Pneumonia | 1.5 | Diabetes mellitus | -1 |
| High-risk surgery | | Chemotherapy | 1 |
| > Orthopaedic spine | 1 | $FiO_2 > 0.35$ or > 4 L/min | 2 |
| > Acute abdomen | 2 | Tachypnoea RR > 30 | 1.5 |
| > Cardiac | 2.5 | $SpO_2 < 95\%$ | 1 |
| > Aortic vascular | 3.5 | Acidosis (pH < 7.35) | 1.5 |
| High-risk trauma | | | |
| > Traumatic brain injury | 2 | | |
| > Smoke inhalation | 2 | | |
| > Near drowning | 2 | | |
| > Lung confusion | 1.5 | | |
| > Multiple fractures | 1.5 | | |

Tableau 2. Score LIPS (“Lung Injury Prediction Score”) permettant de prédire le risque de développer un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Un score supérieur à 4 confère une sensibilité de 0,69 (IC 95% 0,64–0,74), une spécificité de 0,78 (IC 95% 0,77–

0,79), une valeur prédictive positive de 0,18 (0,16–0,20) et une valeur prédictive négative de 0,97 (0,97–0,98). D'après [28]

- **Médecine personnalisée**

Bien que des “sous-types” de SDRA, avec des pronostics distincts, ont été reconnus depuis longtemps, le concept de phénotypes ou d'endotypes est beaucoup plus récent. Le phénotype est l'ensemble des caractères observables d'un organisme, produits par une interaction entre le génotype et l'environnement; ce terme peut également être utilisé pour isoler des sous-groupes d'individus sur la base de variables clinico-biologiques, d'histoires naturelles, de symptomatologies et/ou de réponses thérapeutiques distinctes. Lorsque ces caractéristiques sont régies par un mécanisme biologique et/ou fonctionnel particulier, on parle d'endotypes. La reconnaissance de sous-types de SDRA permet d'envisager l'évaluation de thérapeutiques ciblées en fonction de mécanismes physiopathologiques impliqués chez un patient donné, ce qui représenterait une avancée majeure pour l'application d'une médecine personnalisée (ou médecine de précision) au cours du SDRA [32].

La ventilation mécanique est peut-être le domaine dans lequel cette individualisation de la prise en charge a le plus progressé à ce jour, même si les bénéfices d'une telle approche en terme d'amélioration du pronostic restent à démontrer. Plusieurs études sont actuellement en cours, comme l'effet sur le devenir des patients d'une titration de la PEEP basée sur la pression œsophagienne (étude EPVent2, ClinicalTrials.gov identifier NCT01681225) ou d'une stratégie ventilatoire guidée par l'identification de phénotypes basés sur la morphologie pulmonaire (morphotype focal vs. non focal) (étude LIVE) [33].

De nombreuses thérapies (e.g., corticoïdes, bêta 2-mimétiques, statines, aspirine) et/ou interventions (e.g., hauts niveaux de PEEP) semblent futiles, voire délétères, lorsqu'elles sont appliquées à des populations de patients non sélectionnés. Ces interventions thérapeutiques pourraient désormais être réévaluées dans une optique nouvelle de médecine personnalisée,

c'est-à-dire en sélectionnant les patients les plus susceptibles de répondre à ces traitements ciblés, dont le rationnel préclinique et la plausibilité biologique sont importants. Par exemple, la corticothérapie pourrait être utile uniquement chez les patients avec SDRA persistant chez qui une preuve biologique de fibro-prolifération peut être objectivée, par exemple par l'augmentation des concentrations alvéolaires du *procollagen type III N-terminal peptide* à J7. Une question importante pour l'avenir est donc de savoir quels patients en particulier bénéficieront le plus d'un traitement spécifique et/ou coûteux, par exemple les cellules stromales mésenchymateuses [34], et surtout pourquoi [35].

CONCLUSION

La prise en charge actuelle du SDRA repose essentiellement sur le traitement étiologique et la ventilation mécanique protectrice, mais elle peut être parfois limitée par la difficulté d'en faire le diagnostic et par le nombre limité de mesures préventives ayant fait preuve de leur efficacité. Il est donc important de continuer à conduire des études translationnelles visant à mieux élucider la pathogénie du SDRA pour établir de nouvelles cibles thérapeutiques et identifier des biomarqueurs ayant une utilité clinique pour stratifier les patients selon les mécanismes physiopathologiques impliqués, leur sévérité et/ou leur pronostic. Ainsi, la reconnaissance de phénotypes ou d'endotypes de SDRA doit permettre de mieux sélectionner les patients les plus susceptibles de répondre à un traitement ou à une intervention ciblant de manière spécifique un ou plusieurs mécanisme(s) biologique(s) ou fonctionnel(s) impliqué(s) dans le SDRA et/ou sa résolution.

RÉFÉRENCES

- [1] Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 2016;315:788–800.
- [2] Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013;369:2126–36.
- [3] Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringer P, Herrmann P, Moerer O, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med* 2016. doi:10.1007/s00134-016-4505-2.
- [4] Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012;38:1573–82.
- [5] Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Pène F, Kouatchet A, Perez P, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. *Intensive Care Med* 2014;40:1106–14.
- [6] Calfee CS, Matthay MA, Kangelaris KN, Siew ED, Janz DR, Bernard GR, et al. Cigarette Smoke Exposure and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med* 2015;43:1790–7.
- [7] Ware LB, Zhao Z, Koyama T, May AK, Matthay MA, Lurmann FW, et al. Long-Term Ozone Exposure Increases the Risk of Developing the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2015. doi:10.1164/rccm.201507-1418OC.
- [8] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, 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.
- [9] ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526–33.
- [10] Caironi P, Carlesso E, Cressoni M, Chiumello D, Moerer O, Chiurazzi C, et al. Lung Recruitability Is Better Estimated According to the Berlin Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome at Standard 5 cm H₂O Rather Than Higher Positive End-Expiratory Pressure: A Retrospective Cohort Study. *Crit Care Med* 2014. doi:10.1097/CCM.0000000000000770.
- [11] Frat J-P, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015;372:2185–96.
- [12] Bellani G, Rouby J-J, Constantin J-M, Pesenti A. Looking closer at acute respiratory distress syndrome: the role of advanced imaging techniques. *Curr Opin Crit Care* 2017;23:30–7.
- [13] Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 2008;359:2095–104.
- [14] Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342:1301–8.
- [15] Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD003844.
- [16] Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015;372:747–55.
- [17] Chiumello D, Carlesso E, Brioni M, Cressoni M. Airway driving pressure and lung stress in ARDS patients. *Crit Care* 2016;20:276.
- [18] Chacko B, Peter JV, Tharyan P, John G, Jeyaseelan L. Pressure-controlled versus volume-controlled ventilation for acute respiratory failure due to acute lung injury (ALI) or acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD008807.
- [19] Rittayamai N, Katsios CM, Beloncle F, Friedrich JO, Mancebo J, Brochard L. Pressure-Controlled vs Volume-Controlled Ventilation in Acute Respiratory Failure: A Physiology-Based Narrative and Systematic Review. *Chest* 2015;148:340–55.
- [20] Panwar R, Hardie M, Bellomo R, Barrot L, Eastwood GM, Young PJ, et al. Conservative Versus Liberal Oxygenation Targets for Mechanically Ventilated Patients - a Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;0:null.
- [21] Gattinoni L, Taccone P, Carlesso E, Marini JJ. Prone position in acute respiratory distress

- syndrome. Rationale, indications, and limits. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1286–93.
- [22] Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2159–68.
- [23] Ventetuolo CE, Muratore CS. Extracorporeal life support in critically ill adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:497–508.
- [24] Morelli A, Del Sorbo L, Pesenti A, Ranieri VM, Fan E. Extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO2R) in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2017. doi:10.1007/s00134-016-4673-0.
- [25] Neto AS, Pereira VGM, Espósito DC, Damasceno MCT, Schultz MJ. Neuromuscular blocking agents in patients with acute respiratory distress syndrome: a summary of the current evidence from three randomized controlled trials. *Ann Intensive Care* 2012;2:33.
- [26] Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010;363:1107–16.
- [27] Narute P, Seam N, Tropea M, Logun C, Cai R, Sun J, et al. Temporal Changes in Microna Expression in Blood Leukocytes from Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Shock* 2016. doi:10.1097/SHK.0000000000000806.
- [28] Gajic O, Dabbagh O, Park PK, Adesanya A, Chang SY, Hou P, et al. Early identification of patients at risk of acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:462–70.
- [29] Kor DJ, Carter RE, Park PK, Festic E, Banner-Goodspeed VM, Hinds R, et al. Effect of Aspirin on Development of ARDS in At-Risk Patients Presenting to the Emergency Department: The LIPS-A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016. doi:10.1001/jama.2016.6330.
- [30] Festic E, Carr GE, Cartin-Ceba R, Hinds RF, Banner-Goodspeed V, Bansal V, et al. Randomized Clinical Trial of a Combination of an Inhaled Corticosteroid and Beta Agonist in Patients at Risk of Developing the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med* 2017. doi:10.1097/CCM.0000000000002284.
- [31] Futier E, Constantin J-M, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med* 2013;369:428–37.
- [32] Prescott HC, Calfee CS, Thompson BT, Angus DC, Liu VX. Towards Smarter Lumping and Smarter Splitting: Rethinking Strategies for Sepsis and ARDS Clinical Trial Design. *Am J Respir Crit Care Med* 2016. doi:10.1164/rccm.201512-2544CP.
- [33] Jabaudon M, Godet T, Futier E, Bazin J-E, Sapin V, Roszyk L, et al. Rationale, study design, and analysis plan of the Lung Imaging morphology for Ventilator settings in acute respiratory distress syndrome study (LIVE study): study protocol for a randomised controlled trial. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2017. doi:10.1016/j.accpm.2017.02.006.
- [34] Laffey JG, Matthay MA. Fifty Years of Research in ARDS. *Cell Based Therapy for ARDS: Biology and Potential Therapeutic Value*. *Am J Respir Crit Care Med* 2017. doi:10.1164/rccm.201701-0107CP.
- [35] Beitler JR, Goligher EC, Schmidt M, Spieth PM, Zanella A, Martin-Loeches I, et al. Personalized medicine for ARDS: the 2035 research agenda. *Intensive Care Med* 2016. doi:10.1007/s00134-016-4331-6.