

## Le syndrome de détresse respiratoire aigüe

Jean-Michel Constantin, Thomas Godet, Matthieu Jabaudon, Emmanuel Futier

*Pôle de médecine périopératoire, Réanimation adultes et soins continus, CHU Estaing, 1 place Lucie et Raymond Aubrac, 63000 Clermont-Ferrand*

Auteur correspondant : Pr Jean-Michel Constantin  
Email : [jmconstantin@chu-clermontferrand.fr](mailto:jmconstantin@chu-clermontferrand.fr)

Conflits d'intérêts : Aucun conflit d'intérêts.

## 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 peut avoir des causes multiples, et les patients avec SDRA représentent avant tout une population hétérogène. Il s’agit d’un syndrome et non d’une maladie.
- Les principaux objectifs du traitement du SDRA sont d'assurer des échanges gazeux compatibles avec la survie tout en limitant les lésions induites par la ventilation (VILI) le temps que le traitement de la cause, du facteur déclenchant, soit efficace.
- 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.
- La ventilation non-invasive ne doit pas être utilisée en dehors des cas les moins graves où elle n’est cependant pas recommandée.
- Dans les SDRA sévères, l’utilisation de curares et la ventilation en décubitus dorsal améliorent 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) de SDRA doit permettre d’envisager l’évaluation de thérapies ciblées en fonction de mécanismes physiopathologiques (endotypes) spécifiquement impliqués chez un patient donné.

Décrit pour la première fois il y a 51 ans par Ashbaugh et Petty qui ont publié une série de 12 patients ayant développé une insuffisance respiratoire après une variété de facteurs déclenchants [1], le SDRA reste au premier plan de l'actualité et des questions en Réanimation. De nos jours, environ 25% des patients ont une forme légère de SDRA, tandis que les 75% restants présentent une forme modérée ou sévère [2]. 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.

## **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) [3]. 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 [4]. 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 atélectasie 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<sub>2</sub>O, 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 ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ ).

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  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ . 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 cmH<sub>2</sub>O) permet une meilleure évaluation de la recrutabilité et de l'œdème pulmonaire {Caironi:2015en}. Enfin, le rôle d'une pression hydrostatique excessive, un paramètre pas toujours facilement identifiable par l'échocardiographie ou la tomodensitométrie, reste un facteur de confusion majeur.

## **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.

## **GRANDES CAUSES DE SDRA**

Les principales étiologies du SDRA sont classées en fonction du type d'atteinte, directe ou indirecte. On retrouve dans les atteintes directes les pneumonies, qui représentent la première

cause de SDRA, pneumopathie d'inhalation, les noyades l'embolie amniotique, les contusions pulmonaires, l'inhalation de gaz toxiques et l'œdème de reperfusion. Les causes extra-pulmonaires, dites indirectes comportent les états septiques graves, la poly-transfusion, les traumatismes majeurs, les chocs et les pancréatites. On retrouve dans les causes plus exceptionnelles les pneumopathies interstitielles aiguës, les pneumopathies organisées, les pneumopathies aiguës à éosinophiles, l'hémorragie intra-alvéolaire et les pneumopathies d'hypersensibilité.

Cette liste n'est pas exhaustive, il semble important de considérer que le SDRA représente l'état ultime d'agression en Réanimation, et que de facto, toutes les pathologies rencontrées en réanimation peuvent se compliquer d'un SDRA [5].

Une des causes les plus fréquentes et d'importance majeure, car évitable, est représentée par les lésions alvéolaires induites par la ventilation. Les lésions alvéolaires induites par la ventilation peuvent être liées à plusieurs mécanismes. On décrit classiquement, trois causes de stress alvéolaire que sont le volotraumatisme, le barotraumatisme et l'atélectraumatisme [6]. Lors de la phase inspiratoire, un volume courant excessif peut induire une déformation de l'alvéole (volotraumatisme) avec une contrainte excessive (ou « strain » =  $dV/V_0$ ). De même, une pression transpulmonaire excessive peut conduire à une rupture de l'alvéole et entraîner par exemple un pneumothorax (barotraumatisme), on parle alors de tension excessive (ou « stress » =  $P_{alv} - P_{pl}$ ). Il faut également se rappeler que ces deux phénomènes sont amplifiés au niveau des alvéoles au contact de zones lésées ou atelectasiées. Ainsi localement, selon le modèle de Mead et al, [7] des pressions de l'ordre de 30 cmH<sub>2</sub>O peuvent conduire en réalité à des pressions proches de 140 cmH<sub>2</sub>O. Le phénomène d'atélectasie étant rapide et inhérent à la ventilation invasive sous sédation, il est important de considérer que ces mécanismes lésionnels peuvent survenir très rapidement et s'étendre de proche en proche à partir des premières zones lésées souvent en région dorsale. Ces 2 composantes peuvent être appréciées

en mesurant la pression de plateau (=  $P_{alv}$ ) et en contrôlant le  $V_t$  administré au patient. Lors de la phase expiratoire, la variation de volume en phase télé-expiratoire peut conduire à une fermeture complète de l'alvéole responsable de lésions de cisaillement, appelée atelectraumatisme. Sa survenue semble principalement liée à l'absence de PEP. Toutes ses agressions mécaniques contribuent à activer des réponses cellulaires au niveau épithélial, endothélial et inflammatoire. Ceci contribue également à désorganiser la structure des tissus interstitiels. Il en découle une réponse inflammatoire locale et systémique qui va entretenir ces phénomènes appelés biotrauma. Plus récemment, cette vision mécanistique plutôt statique s'est étendue vers une modélisation plus globale et dynamique du stress imposé par la ventilation. Et la relation entre modalités de ventilation et quantité de poumon ventilable est devenue de plus en plus importante. La principale avancée a été de considérer une synthèse de cette interaction en mesurant la pression motrice (=  $P_{alv}$ -PEP) reflétant à la fois les modalités de ventilation et la réponse pulmonaire. Ceci suggère que la modalité de ventilation peut être plus ou moins dangereuse selon la quantité de poumon aéré. On comprend dès lors qu'un réglage à haut  $V_t$  ( $> 12$  mL/kg) puisse léser un poumon sain, alors qu'un  $V_t$  même modéré (8–10 mL/kg) puisse produire des lésions secondaires sur un poumon déjà atteint (SDRA). Gattinoni et al. [8] ont intégré tous les paramètres mécaniques de la ventilation en un paramètre synthétique de puissance mécanique. Cette puissance traduit l'énergie délivrée au poumon par unité de temps. Ceci suggère que tous les paramètres ventilatoires réglés vont influencer cette puissance délivrée au poumon : la fréquence respiratoire, le rapport I:E, la variation de volume pulmonaire, la PEP, les résistances dans les voies aériennes. On parlerait alors d'ergotrauma lorsque le travail imposé au poumon par la ventilation dépasserait un certain seuil. Enfin, dans un futur proche, il sera intéressant de considérer la restitution d'énergie par le poumon ventilé à la phase expiratoire comme une autre composante de lésion alvéolaire qui reste pour l'instant mal évaluée.

## **Histologie pulmonaire obtenue par autopsie au cours du SDRA**

Si l'autopsie n'est évidemment pas pertinente pour la prise en charge du patient, son avantage est de fournir une large quantité de tissu pulmonaire à examiner et d'apporter des éléments essentiels pour la compréhension du SDRA sur une base histologique. Elle comporte également un biais de sélection des patients comme le fait la BPC in vivo. Une très large base de données d'autopsies de malades décédés en réanimation a été constituée à Madrid (Espagne). Thille et al. ont exploité cette expérience et rapporté plusieurs résultats importants pour la connaissance du SDRA. Sur 229 autopsies réalisées chez des malades avec un SDRA (d'après la définition de Berlin) évoluant depuis plus de 72 heures, le taux de dommage alvéolaire diffus était similaire à celui de notre étude (56 %), mais augmentait de façon significative avec la sévérité du SDRA : 14 % au stade léger, 52 % au stade modéré et 69 % au stade sévère [9]. Chez les 356 patients avec SDRA indépendamment de sa durée évolutive, le taux de dommage alvéolaire diffus était de 45 % globalement et de 12, 40 et 58 % avec l'augmentation de la sévérité du SDRA. La performance diagnostique de la BPC pour établir le diagnostic clinique de SDRA est relativement peu satisfaisante, avec une sensibilité de 89 % et une spécificité de 63 % par rapport à la définition de Berlin. Chez les patients avec facteurs de risque de SDRA, ces valeurs passent à 98 et 31 %. Les experts qui ont élaboré la définition de Berlin avaient évoqué la possibilité de retenir la pneumonie, avec critères de SDRA, comme un succédané histologique du dommage alvéolaire diffus. C'est la raison pour laquelle Thille et al. ont utilisé comme référence la pneumonie ou le dommage alvéolaire diffus dans une analyse de sensibilité, mais cette approche n'a pas changé fondamentalement la performance diagnostique de la BPC. Enfin, les auteurs ont décrit l'évolution des lésions histologiques du SDRA en fonction du temps, selon la date du décès (et donc de l'autopsie) par rapport au diagnostic du SDRA [10]. Ils ont mis en évidence, chez 159 patients de cette série autopsique, qu'en fonction du temps, la prévalence des lésions exsudatives diminuait



alors que celle des lésions prolifératives et fibrotiques augmentait. Ce profil est cohérent avec les connaissances antérieures sur l'évolution des lésions histologiques pulmonaires au cours du SDRA.

## **PRINCIPALES MODALITES THERAPEUTIQUES**

La prise en charge thérapeutique du SDRA repose à ce jour sur le traitement de la cause, du facteur déclenchant, et sur la ventilation mécanique qui permet de maintenir le patient en vie le temps du traitement étiologique. Des recommandations internationales ont été publiées puis endorsées par la SFAR, avec une version traduite (<http://sfar.org/recommandations-prise-charge-sdra/>) nous les citerons au fur et à mesure du déroulé des options thérapeutiques.

### ***Ventilation non invasive.***

L'utilisation de la ventilation non invasive en cas d'insuffisance respiratoire aigue de novo est une vieille controverse. Les recommandations internationales sur la VNI n'ont pas pu faire de recommandation sur ce point [11], contrairement à la conférence de consensus française de 2006 qui recommandait de « ne pas faire ». Les données de l'étude LUNG SAFE montrent que dans le monde, 15% des SDRA bénéficient à la phase aigue d'une VNI quelque soit la sévérité. Il semblerait que les patients avec un  $PaO_2/FiO_2 < 150$  traités par VNI aient une mortalité en réanimation supérieure à ceux intubés directement [12]. Ces données récentes issues d'une étude observationnelle accroissent un peu plus le doute sur l'intérêt de la VNI dans l'insuffisance respiratoire aigue qui doit, si elle est utilisée, ne pas retarder l'intubation. Les patients avec une stimulation très importante de la commande centrale ne devraient bénéficier d'une intubation première.

### *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<sub>2</sub>) et l'élimination du CO<sub>2</sub>, 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 [13].

### *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. Les experts des recommandations internationales ont recommandé d'utiliser des VT entre 4 et 8 ml/kg de poids idéal théorique. Pour affiner ces réglages il faudrait probablement adapter le VT en fonction du volume pulmonaire disponible.

### *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  $> 15$  cmH<sub>2</sub>O) 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/FiO<sub>2</sub> 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 cmH<sub>2</sub>O), grâce à une augmentation progressive de la PEEP tout en maintenant un volume constant. Talmor et al. [16] 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 cmH<sub>2</sub>O. Compte tenu de la difficulté à régler le niveau de 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 cmH<sub>2</sub>O et en oxygène pur, comme récemment suggéré par certains auteurs [17]. Les recommandations actuelles proposent d'utiliser des niveaux de PEEP élevée chez les patients le plus sévères.

### ***Décubitus ventral***

Les recommandations actuelles recommandent l'utilisation du décubitus ventral systématique dans la prise en charge du SDRA. D'après les données de Lung Safe [12], 8% des patients bénéficient de DV au cours de leur prise en charge dans le monde. Cela est probablement en rapport avec la charge en soins induite et la longue controverse. Si les résultats de PROSEVA [18] sont indiscutables, de nombreux autres essais étaient négatifs. Néanmoins, le DV devrait être réservé aux patients atteints de SDRA sévère, en particulier au cours de la phase aiguë et avec l'ensemble des procédures réalisées durant l'essai. Des séances d'au moins 16h de DV par jour, un arrêt des curares et de la sédation dès que le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> > 150 pendant 12 heures, un sevrage rapide de la ventilation mécanique sont nécessaires. Cette approche doit être mise en place par des équipes médicales et paramédicales formées et expérimentées. Une vidéo résumant les aspects à la fois théoriques et pratiques de la ventilation en DV est accessible à partir de l'adresse [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1214103#t5article](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1214103#t5article).

### ***Recrutement alvéolaire***

Il s'agit du recrutement d'unités pulmonaires non ou mal aérées. Les recommandations actuelles sont en faveur de l'utilisation de manœuvres de recrutement alvéolaire chez les patients les plus sévères. Un essai randomisé et contrôlé a comparé l'utilisation de manœuvres de recrutement associées à une PEP optimisée sur la compliance à un bras contrôle correspondant au groupe basse PEP de l'ARDS network avec les tables PEEP-FiO<sub>2</sub>. Les résultats sont en défaveur du recrutement alvéolaire avec une surmortalité par rapport au bras

contrôle, 55% vs 49% [19]. Les auteurs ont discutés les raisons de ces résultats, mais le plus important est probablement que 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 [20] [21]. L'estimation de la recrutabilité avant une manœuvre de recrutement semble donc un élément important. Si on ne peut pas recommander un scanner avant toute manœuvre de recrutement, 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.

### *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 CO<sub>2</sub> et l'oxygénation artérielle. L'essai randomisé CESAR a inclus des patients avec SDRA qui étaient adressés 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 [22]. Si aucune recommandation n'a été faite par les experts quant à l'utilisation de l'ECMO dans le SDRA, il semble cohérent de recommander l'ECMO en thérapie de secours chez les patients les plus sévères. L'essai EOLIA (pour

ECMO to Rescue Lung Injury in Severe ARDS, ClinicalTrials.gov identifier NCT01470703), a comparé ECMO et ventilation mécanique chez des patients très sévères, mais pas en sauvetage [23]. Les résultats viennent d'être publiés et montrent une absence de supériorité de l'ECMO par rapport à la ventilation conventionnelle, même s'il existe une tendance et surtout un recours important à l'ECMO dans le bras contrôle. Néanmoins, à ce jour, les recommandations ne peuvent être qu'en faveur de l'ECMO comme solution de sauvetage chez les patients les plus graves [24].

### *Traitements pharmacologiques*

#### Curarisation

Dans le but d'améliorer la synchronisation entre le patient et le ventilateur, 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). Le réseau de recherche nord-américain "PETAL" (ex-"ARDS network"; [www.petalnet.org](http://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>). L'étude est terminée au moment où nous bouclons cette conférence d'actualisation, mais aucun résultat n'est disponible.

## 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, notamment du fait d'un timing d'inclusion qui diffère d'une étude à l'autre. Cette question soulève une autre question qui est celle de l'intérêt potentiel des biopsies pulmonaires. Cet intérêt potentiel réside essentiellement dans le diagnostic histologique obtenu par la qui pourrait permettre de modifier la prise en charge de certains patients en SDRA. Les modifications thérapeutiques consistent, soit en l'introduction d'un nouveau traitement (corticoïdes si pneumonie organisée ou fibroprolifération ; molécule anti-infectieuse bactérienne, virale ou fongique ; immunosuppresseur si maladie de système), soit en l'arrêt d'un traitement en cours impliqué dans le SDRA (amiodarone par exemple). Par ailleurs, la biopsie pulmonaire peut contribuer à l'arrêt ou à la limitation des thérapeutiques actives si, par exemple, une fibrose pulmonaire idiopathique évoluée, une pneumonie interstitielle aiguë ou une lymphangite carcinomateuse sont mises en évidence, cela en confrontation avec les comorbidités et le projet thérapeutique et en conformité avec les souhaits du patient ou de sa personne de confiance. Papazian et al. ont observé que la survie des malades avec SDRA ayant eu une biopsie pulmonaire contributive, au sens défini plus haut, était significativement supérieure à celle des malades avec biopsie pulmonaire non contributive [26]. La limite de ce résultat est qu'il a été obtenu dans un seul centre.

## CONCLUSION

Si quasiment tous les traitements pharmacologiques du SDRA se sont montrés inefficaces, si les essais sur la ventilation sont souvent contradictoires, c'est qu'il existe probablement plusieurs formes de SDRA. Pour que la prise en charge du SDRA ne repose plus uniquement sur le traitement étiologique et la ventilation mécanique protectrice, il est 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.



## REFERENCES

- [1] Ashbaugh D, Boyd Bigelow D, Petty T, Levine B. Acute respiratory distress in adults. *The Lancet*. 1967;290(7511):319–23.
- [2] 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 Feb 23;315(8):788–13.
- [3] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. 1994. pp. 225–32.
- [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 medicine*. 2012 Aug 25.
- [5] Gattinoni L, Marini JJ, Pesenti A, Quintel M, Mancebo J, Brochard L. The “baby lung” became an adult. *Intensive Care Medicine*. 2016 May;42(5):663–73.
- [6] Tusman G, Bohm SH, Warner DO, Sprung J. Atelectasis and perioperative pulmonary complications in high-risk patients. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2012 Feb;25(1):1–10.
- [7] Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *Journal of Applied Physiology*. 1970 May;28(5):596–608.
- [8] 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 Medicine*. Springer Berlin Heidelberg; 2016 Sep 3;:1–9.
- [9] Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Rodriguez J-M, Aramburu J-A, Peñuelas O, et al. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Apr 1;187(7):761–7.
- [10] Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Rodriguez J-M, Aramburu J-A, Vargas-Errázuriz P, et al. Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a prospective cohort study of clinical autopsies. *Lancet Respir Med*. 2013 Jul;1(5):395–401.
- [11] Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2017 Aug 9;50(2):1–20.
- [12] Bellani G, Laffey JG, Pham T, Madotto F, Fan E, Brochard L, et al. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Jan 1;195(1):67–77.
- [13] Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2126–36.
- [14] Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. 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 May 4;342(18):1301–8.
- [15] Petrucci N, Iacovelli W. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2007 Jan 1;(3):CD003844.

- [16] 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 Nov 13;359(20):2095–104.
- [17] Caironi P, Pietro Caironi, Cressoni M, Cressoni M, Chiumello D, Chiumello D, et al. Lung Opening and Closing during Ventilation of Acute Respiratory Distress Syndrome. Vol. 181, dx.doi.org. American Thoracic Society; 2012. 9 p.
- [18] 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 Jun 6;368(23):2159–68.
- [19] Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators, Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, Paisani D de M, Damiani LP, et al. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Oct 10;318(14):1335–45.
- [20] Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2006 Apr 27;354(17):1775–86.
- [21] Constantin J-M, Grasso S, Chanques G, Aufort S, Futier E, Sebbane M, et al. Lung morphology predicts response to recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2010 Apr;38(4):1108–17.
- [22] Peek G, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany M, 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. *The Lancet*. 2009;374(9698):1351–63.
- [23] Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 May 24;378(21):1965–75.
- [24] Hardin CC, Hibbert K. *ecmo for Severe Ards*. 2018.
- [25] Papazian L, Forel J, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(12):1107–16.
- [26] Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, Gernez Y, Thirion X, Roch A, et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med*. 2007;35(3):755.