



HAL
open science

Actualités thérapeutiques dans le traitement du Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

Raphael Briot, Maxime Maignan, Stephane Gennai, Françoise Carpentier,
Guillaume Debaty

► **To cite this version:**

Raphael Briot, Maxime Maignan, Stephane Gennai, Françoise Carpentier, Guillaume Debaty. Actualités thérapeutiques dans le traitement du Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë. Médecine Thérapeutique, 2012, 18 (3), pp.205-12. 10.1684/met.2012.0371 . hal-02128503

HAL Id: hal-02128503

<https://hal.science/hal-02128503>

Submitted on 21 May 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Actualités thérapeutiques dans le traitement du Syndrome de Déresse Respiratoire Aiguë

Raphaël BRIOT, Maxime MIGNAN, Stéphane GENNAI, Françoise CARPENTIER,
Guillaume DEBATY.

Pôle Urgences Samu Smur

CHU Grenoble ; 38043 GRENOBLE cedex 09

Auteur correspondant : Dr. Raphaël BRIOT ; courriel : rbriot@chu-grenoble.fr

SAMU 38 ; Pôle Urgences-Samu-Smur, CHU Grenoble, 38043 Grenoble cedex 09,

Téléphone : 04 76 63 42 86

Conflit d'intérêt : Aucun

Résumé

La connaissance physiopathologique et épidémiologique du SDRA a progressé ces dernières années. Différentes pistes thérapeutiques ont été évaluées par des essais cliniques récents.

Les médicaments supposés limiter l'inflammation pulmonaire et favoriser la résorption de l'œdème alvéolaire se sont montrés décevants. La corticothérapie (méthylprédnisolone) peut être intéressante à la phase aiguë du SDRA mais ne doit pas être utilisée au-delà des deux premières semaines. Les bêta-2 mimétiques, malgré des données préliminaires prometteuses, se sont révélés inefficaces, voire délétères, sur les études prospectives randomisées. La limitation des apports liquidiens semble réduire la formation d'œdème et permet une amélioration des échanges gazeux et un moindre recours à la ventilation artificielle.

Les progrès les plus probants ont été réalisés en développant des stratégies de ventilation protectrice réduisant le barotraumatisme et optimisant le recrutement alvéolaire. La ventilation non invasive au masque est peu recommandée en dehors des formes précoces peu hypoxiques. Les thérapeutiques complexes comme le décubitus ventral, la ventilation haute fréquence, le NO, ou les échanges gazeux extra-corporels restent des thérapeutiques d'exception dont l'efficacité et la place sont à préciser.

Mots clés : SDRA ; Œdème pulmonaire ; Inflammation pulmonaire

Introduction

Un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est présent chez de nombreux patients de réanimation. Plusieurs causes peuvent être à l'origine des lésions pulmonaires inflammatoires regroupées sous cette appellation. Si la physiopathologie de ce syndrome est mieux connue, les pistes pharmacologiques explorées ces dernières années sont décevantes. L'optimisation de certaines prises en charge, comme un remplissage vasculaire limité et surtout un meilleur réglage de la ventilation artificielle permettent une baisse de la morbi-mortalité.

Définition et épidémiologie du SDRA

Le Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA) est un œdème pulmonaire "lésionnel" caractérisé par une lésion inflammatoire de la barrière alvéolo-capillaire entraînant une insuffisance respiratoire aiguë.

Un SDRA peut être la conséquence de plusieurs types d'agressions, soit directes (contusion pulmonaire, inhalation du contenu gastrique, pneumonie, substances toxiques comme le chlore ou la fumée), soit indirectes (sepsis, polytraumatisme, transfusion importante, circulation extra-corporelle, embolie graisseuse ischémie-reperfusion) [1]. Cliniquement, le SDRA est caractérisé par une altération de la mécanique respiratoire et des anomalies des échanges gazeux, et son évolution peut être soit la guérison soit la progression vers la fibrose pulmonaire. Dans la majorité des cas, la mortalité est liée aux complications septiques [2].

L'incidence réelle du SDRA reste difficile à établir, notamment du fait d'une définition peu précise. Le Lung Injury Score (LIS), longtemps utilisé, évalue la sévérité de la lésion pulmonaire, par le degré de l'hypoxémie, le niveau requis de pression positive de fin d'expiration (PEEP), les anomalies radiologiques et la compliance pulmonaire [3]. Une définition plus précise du SDRA et de la lésion aiguë pulmonaire (*Acute Lung Injury* - ALI) a été énoncée par la conférence de consensus de 1994 [4]. ALI et SDRA sont deux entités cliniques de la même maladie différenciées par la valeur du rapport PaO₂/FiO₂ qui permet une évaluation des capacités d'oxygénation du poumon normalisées par rapport au taux d'oxygène délivré au patient. Une PaO₂/FiO₂ entre 200 et 300 mmHg objective une hypoxie modérée telle qu'on l'observe dans les lésions pulmonaires débutantes de l'ALI. Une PaO₂/FiO₂ < à 200 mmHg signe une lésion est plus sévère rentrant dans le cadre du SDRA. L'œdème cardiogénique (œdème hydrostatique) est, quant à lui, défini par une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (Papo) ≥ 18 mmHg et des signes patents d'hypertension de l'oreillette gauche.

Partant de cette définition, une étude réalisée en 2004 dans 78 services de réanimation de 10 pays européens montrait que 7,1% des patients admis en réanimation pour une durée supérieure à 4 heures présentaient un ALI : parmi eux, 55 % évoluaient rapidement vers un SDRA [5]. La mortalité est d'environ 43%. Si la mortalité intra-hospitalière globale a un peu diminué (1,1% par an entre 1994 et 2006), la mortalité à 28 jours ou en réanimation a peu évolué ces 10 dernières années [6].

Physiopathologie du SDRA

Les principales modifications physiopathologiques du SDRA correspondent à des lésions diffuses et hétérogènes de la barrière capillaro-alvéolaire. L'endothélium des capillaires pulmonaires et l'épithélium des alvéoles sont lésés ce qui provoque une augmentation de perméabilité de la barrière capillaro-alvéolaire, avec la formation d'un œdème alvéolaire riche en protéines typique des œdèmes lésionnels. En parallèle le relargage de cytokines et l'infiltration de neutrophiles dans le parenchyme pulmonaire entretiennent l'état inflammatoire et pro-coagulant [1]. Ces lésions limitent les échanges gazeux et diminuent la compliance pulmonaire (phénomène de "baby lung"). Cette phase aiguë "exsudative" prédomine dans la première semaine. Une phase secondaire "fibroproliférative" succède à la phase exsudative. Elle correspond à un processus de réparation tissulaire. Malheureusement des épisodes inflammatoires et des surinfections pulmonaires itératifs viennent souvent compliquer cette phase fibroproliférative. Au final les patients guérissent souvent avec des séquelles de fibrose pulmonaire.

Corticothérapie

L'intérêt théorique de la corticothérapie serait de diminuer les phénomènes inflammatoires précoces et secondaires.

A la phase aiguë du SDRA, la corticothérapie semblerait avoir surtout un intérêt chez les patients en choc septique grave et présentant un risque d'insuffisance surrénalienne [7]. Chez ce type de patient il est actuellement proposé d'administrer de l'hydrocortisone après avoir effectué un prélèvement pour un dosage de cortisol [8].

Commencée à la phase fibro-proliférative tardive, après 14 jours d'évolution du SDRA, la corticothérapie ne modifie pas la mortalité à 6 mois par rapport à un traitement placebo administré en double aveugle. Cette corticothérapie est par ailleurs associée à un taux plus élevé de neuromyopathie de réanimation [9].

En pratique, la corticothérapie est à réserver aux SDRA à la phase aiguë d'un choc septique, présentant une hypoxie réfractaire. La méthylprédrisolone est proposée à petites doses (1 mg/kg/jour) [10]. Si, dans les 72 heures, il n'y a aucune amélioration de la PaO₂/FiO₂, de la PaCO₂ et de compliance, le traitement doit être interrompu. Si le traitement est efficace, il peut être poursuivi pendant une semaine. Les corticoïdes ne doivent pas être utilisés au-delà des deux premières semaines. Ils doivent être évités chez les patients nécessitant une curarisation pour adaptation au respirateur.

Béta2-agonistes

Le rôle des béta-2 mimétiques dans le traitement médicamenteux des oedèmes pulmonaires inflammatoires fait l'objet de recherches depuis près de trente ans.

Rationnel pharmacodynamique

Les récepteurs β_2 adrénergiques sont nombreux dans le tissu pulmonaire et sont présents à la surface de toutes les cellules alvéolaires ; aussi bien dans les cellules de type I (cellules différenciées de grande taille recouvrant 90% de la surface alvéolaire) que dans les cellules de type II (cellules sécrétant le surfactant, capables de se multiplier et de se différencier en type I pour réparer l'épithélium) [11]. L'activation des récepteurs β_2 augmente la production d'AMPc intra-cellulaire, à partir d'ATP, par stimulation de l'adénylate cyclase.

Les médicaments β_2 mimétiques ont des propriétés bronchodilatatrices bien connues. Ils ont aussi d'autres propriétés potentiellement intéressantes dans le SDRA : accélération de la réabsorption liquidienne alvéolaire, modulation de la cascade immuno-inflammatoire, limitation de perméabilité de la barrière capillaro-alvéolaire.

La clairance liquidienne alvéolaire est due à un transport actif d'ions à travers l'épithélium. Le sodium entre dans la cellule épithéliale par son pôle apical par des canaux sodiques (Epithélium Na⁺ Channels = ENaC) et il est excrété activement au pôle basal de la cellule par la pompe Na⁺-K⁺-ATPase. Ce phénomène crée un gradient osmotique à l'origine des mouvements liquidiens de réabsorption de l'œdème alvéolaire [12].

Les β_2 mimétiques accélèrent ce transport sodique et augmentent le taux de clairance liquidienne alvéolaire dans de nombreux modèles expérimentaux animaux [13] ou sur poumons humains *ex vivo* [14, 15].

Les propriétés anti-inflammatoires des β -agonistes sont bien documentés [16]. Sur des modèles de poumons humains lésés par lipopolysaccharide, les β_2 mimétiques ont montré une baisse de l'infiltration pulmonaire des neutrophiles ainsi qu'une diminution de leur production de

radicaux libres cytotoxiques. Ils réduisent la sécrétion de différents facteurs de l'inflammation (myéloperoxydase, TNF- α) et inhibent l'action pro-inflammatoire du NF- κ B.

Les β -2 mimétiques réduisent l'augmentation de perméabilité endothéliale provoquée par diverses lésions pulmonaires expérimentale (thrombine, ischémie-reperfusion). Ils améliorent aussi les capacités de l'épithélium alvéolaire à se régénérer *in vitro* après une lésion mécanique [16].

La figure 2 schématise l'ensemble des effets bénéfiques potentiels des β -2 mimétiques dans le SDRA.

De études cliniques préliminaires prometteuses ...

Le premier essai en clinique humaine a été conduit il y a 25 ans par Basran et col.[17] sur une petite série de 10 patients atteints de SDRA et traités par terbutaline intra-veineuse. Dans cette petite série, les patients survivants étaient ceux chez qui le traitement par terbutaline réduisait le plus l'accumulation pulmonaire de transferrine radiomarquée à l'indium¹³³. Une première étude prospective randomisée en double aveugle contre placebo, (étude β -Agonist Lung Injury Trial : BALTI)[18] avait étudié l'efficacité d'une perfusion intra-veineuse continue de salbutamol pendant 7 jours, chez 40 patients porteurs d'un SDRA. Cette étude montrait une réduction significative à J+7 de l'accumulation pulmonaire d'eau extra-vasculaire, une diminution de la perméabilité capillaire [19] ainsi qu'une tendance à la diminution du *lung injury score* (LIS) chez les patients traités par salbutamol.

Des essais cliniques multicentriques décourageants

Deux grands essais cliniques, conduits entre 2007 et 2010, ont évalué l'administration de salbutamol en aérosol et en intra-veineux.

L'étude ALTA (AlbuteroL for the Treatment of ALI) [20] étudiait l'administration d'un aérosol de 5 mg de salbutamol contre placebo toutes les 4h dans les 10 premiers jours d'un SDRA. L'étude prévoyait d'inclure 1000 patients mais elle a été interrompue avant son terme pour "futilité" car aucune tendance bénéfique ne se dessinait après l'inclusion de 282 patients.

L'étude BALTI-2 [21] a été montée pour confirmer les résultats préliminaires de BALTI et voir si un traitement par salbutamol intra-veineux (15 μ g/kg/h) améliorait la survie du SDRA. L'étude prévue pour inclure 1334 patients a, elle aussi, été arrêtée prématurément du fait d'une mortalité à 28 jours significativement plus élevée dans le groupe salbutamol (34,2% vs 23,3% dans le groupe placebo). Le salbutamol majorait aussi le risque de troubles du rythme et d'acidose lactique.

Quelles sont les causes d'échec ?

Les effets cardiaques des β 2-mimétiques (arrhythmie, tachycardie) sont connus et liés à leur propriétés β 1 partielles. Cette stimulation cardiaque peut augmenter de manière délétère les besoins en oxygène du myocarde, notamment chez les patients hypoxiques comme les victimes de SDRA ou les porteurs de BPCO [22]. Les récepteurs β 2 ont des propriétés broncho - mais aussi – vasodilatatrices. La vasodilatation et l'augmentation de débit cardiaque dûs aux β -mimétiques peuvent reperfusionner des territoires pulmonaires très atteints par les lésions inflammatoires mais initialement protégés par le phénomène de vasoconstriction pulmonaire hypoxique. Le recrutement de capillaires lésés par la perfusion β -mimétiques peut majorer la fuite liquidienne et protéique comme montré dans un modèle canin de SDRA expérimental [23]. D'un point de vue physiologique global, intégrant l'ensemble de la balance liquidienne pulmonaire, ces effets cardio-vasculaires délétères peuvent contrecarrer les actions bénéfiques des β 2-mimétiques sur la barrière capillaro-alvéolaire et expliquer l'échec de leur utilisation clinique.

Au final l'utilisation des β 2-mimétiques n'est donc, à ce jour, pas recommandée dans le traitement du SDRA.

Autres thérapeutiques

Plusieurs autres classes pharmacologiques ont été testées ces dernières années : Prostaglandine E1 ; N-acetylcystéine ; surfactant ... Aucun de ces traitements n'a montré une efficacité suffisante pour une éventuelle recommandation en pratique clinique [24].

Limitation du remplissage vasculaire

Au cours du SDRA l'augmentation de perméabilité rend la balance liquidienne très sensible aux variations de pression capillaire. Cette pression capillaire pulmonaire (P_c) est en effet un des principaux déterminants du débit net de la filtration liquidienne (J_v) décrite par l'équation de Starling [25]: $J_v = K_{f,c} [(P_c - P_i) - \sigma (\Pi_c - \Pi_i)]$

où $K_{f,c}$ et σ sont les coefficients de perméabilité respectivement pour l'eau et les protéines, P_i la pression du liquide interstitiel, Π_c et Π_i les pressions oncotiques du plasma et de l'interstitium. Dans un vaisseau lésé dont la perméabilité est augmentée, la moindre augmentation de pression capillaire entrainera une fuite liquidienne importante du compartiment vasculaire vers l'alvéole. Un remplissage vasculaire limité permet donc de réduire la formation d'œdème. Une étude sur 1 000 patients porteurs d'un SDRA a montré qu'une stratégie de remplissage limité pendant les

7 premiers jours, améliorait les échanges gazeux, le nombre de jours sans ventilation artificielle et la durée de séjour en réanimation, sans augmenter le pourcentage de choc ou de recours à la dialyse [26]. Cette étude ne montrait cependant pas de différence significative sur la mortalité à 60 jours qui était le critère de jugement principal.

Ventilation du SDRA

Au cours du SDRA, coexistent simultanément, à un même stade d'évolution de la maladie, des zones pulmonaires complètement comblées d'oedème et de cellules (le plus souvent les zones postérieures chez un malade couché), des zones collabées éventuellement recrutables et dont l'aération est dépendante des pressions d'insufflation du ventilateur, et des zones normalement aérées (le plus souvent les zones antérieures chez un patient allité). Ces dernières risquent d'être surdistendues si l'on augmente trop les volumes et/ou la pression du respirateur. Par ailleurs les cycles répétés d'ouverture et de fermeture des alvéoles entraînent des lésions de cisaillement qui vont stimuler la production de cytokines proinflammatoires. Cet ensemble de complications iatrogènes dûes à la ventilation mécanique est décrit sous le nom de VILI (ventilatory induced lung injury). Il a été démontré que l'insufflation de volumes courants > 10 mL/kg est responsable d'une surmortalité par rapport aux patients ventilés avec de plus faibles volumes courants [27]. La notion de ventilation dite « protectrice » cherche à limiter les volumes et les pressions d'insufflation tout en évitant de "dé-recruter" les alvéoles partiellement comblées pour ne pas majorer l'atelectasie. La quadrature du cercle est donc d'arriver à assurer une ventilation alvéolaire efficace tout en limitant les pressions d'insufflations dans un poumon dont la compliance est fortement diminuée. Les modes ventilatoires "en pression" ou "en volume" n'ont pas démontré une supériorité de l'un par rapport à l'autre. Le mode ventilatoire le plus souvent utilisé est le mode en volume assisté-contrôlé. Il délivre un volume précis et permet un monitoring simple de la pression de plateau reflétant le risque barotraumatique. Le volume courant actuellement recommandé est entre 6 et 8 ml par kilogramme de poids idéal théorique (et non du poids réel) calculé par la formule de Lorentz. Ces petits volumes courants sont responsables d'une hypercapnie qu'on peut tolérer dans une certaine mesure (notion d'hypercapnie "permissive") mais qu'on s'attachera à limiter en adaptant la fréquence respiratoire, en réduisant l'espace mort (circuits, filtres et raccords) voire en tamponnant l'acidose respiratoire avec du tris-hydroxyméthyl aminométhane (THAM) moins producteur de CO_2 que le bicarbonate [28]. Entre l'inspiration et l'expiration, il est recommandé de régler un temps de pause de 0,2 à 0,4 seconde ; temps de pause pendant lequel sera mesurée la pression

de plateau qui est celle qui reflète le mieux la pression alvéolaire. Pour diminuer le risque de VILI, cette pression de plateau doit être strictement inférieure à 30 cmH₂O.

L'intérêt d'appliquer une pression positive de fin d'expiration (PEEP) est largement reconnu [8]. Son but est de maintenir ouvertes, voire de recruter, des zones partiellement atelectasiées et d'améliorer les échanges gazeux. La PEEP permet aussi de limiter les lésions dues à l'ouverture-fermeture des alvéoles à chaque cycle respiratoire.

Les effets secondaires potentiels de la PEEP sont une gêne au retour veineux avec possible répercussion hémodynamique ; voire aggravation d'une hypertension intra-cranienne pré-existante. La PEEP peut aussi majorer la surdistension de territoires initialement sains.

Le niveau de PEEP nécessaire est différent selon qu'il faille maintenir ouvertes des zones pulmonaires toujours aérées ou bien qu'on cherche à « ré-ouvrir » et recruter des territoires collabés.

Les niveaux de PEEP actuellement recommandés sont assez élevés (12-20 cm H₂O) dans les SDRA diffus nécessitant un recrutement alvéolaire important. Les "souples étendus" sont des manœuvres de recrutement alvéolaire consistant à appliquer un plus haut niveau de PEEP (40 cm H₂O) pendant de courtes périodes (3 à 15 minutes) pour faciliter la ré-ouverture de territoires atelectasiés. La PEEP appliquée doit être plus basse (<6-8 cm H₂O) pour les SDRA localisés car le risque de surdistension de zones saines est plus important.

Il faut noter qu'imposer une fréquence respiratoire trop rapide (pour essayer d'épurer du CO₂ sans augmenter le volume courant) réduit le temps d'expiration et n'autorise qu'une vidange partielle des alvéoles, avec séquestration de gaz, ce qui produit une pression positive surajoutée appelée PEEP intrinsèque ou auto-PEEP.

Décubitus ventral

Le changement de position des patients mis en décubitus ventral (DV) favorise le recrutement alvéolaire des territoires atelectasiés situés dans les zones déclives dont le rapport ventilation-perfusion est défavorable (zones dépendantes = zone 3 de West). Si le DV a prouvé qu'il pouvait améliorer l'oxygénation, son effet sur la mortalité n'est pas formellement démontré. Les recommandations actuelles suggèrent de réaliser des séances de DV d'environ 20 heures (avec quelques passages ponctuels en décubitus dorsal pour les gestes de nursing), mais de réserver ces séances de DV aux patients présentant une hypoxémie sévère et/ou de fortes résistances des voies aériennes [8, 10].

Ventilation Non Invasive (VNI)

L'utilisation de la ventilation non-invasive (VNI) pour traiter l'hypoxie de patients atteints de SDRA (mais ne nécessitant pas dans un premier temps d'intubation et de ventilation) a été évaluée dans quelques études cliniques [29, 30]. L'efficacité de la VNI est très variable selon le degré d'hypoxie et la présence de comorbidités ou de complications. L'utilisation précoce d'une VNI peut être très bénéfique chez des patients immunodéprimés porteurs d'infiltrats pulmonaires, chez qui l'intubation accroît considérablement les risques d'infection et de décès. Mais malgré quelques résultats cliniques encourageants, la VNI est souvent insuffisante voire dangereuse chez les SDRA sévères.

Son utilisation comme alternative à l'intubation, n'est donc pas recommandée chez les patients très hypoxiques (*i.e.* $PaO_2/FIO_2 < 200$). Actuellement la VNI est limitée aux patients stables hémodynamiquement pouvant être étroitement surveillés en soins intensifs.

Ventilation haute fréquence

Le principe de la ventilation haute fréquence est de maintenir une pression moyenne élevée dans les voies aériennes pour permettre le recrutement alvéolaire et maintenir l'oxygénation tout en évitant les lésions de cisaillement par l'ouverture et la fermeture des alvéoles à chaque cycle respiratoire. Des oscillations autour de la pression moyenne à haute fréquence (entre 180 et 900/min) créent de tous petits volumes courants (1 à 2,5 mL/kg) et assurent la ventilation alvéolaire. Sur une série de 148 patients [31], la ventilation haute fréquence montre une tendance (non significative) à la baisse de mortalité, mais des essais cliniques plus importants sont nécessaires pour affirmer la place de cette technique.

Monoxyde d'Azote (NO) inhalé

Le NO est un puissant vasodilatateur dont la demi-vie est extrêmement courte. Administré par voie inhalée il permet une vasodilatation dans les territoires correctement ventilés et améliore ainsi l'oxygénation chez 60% des patients porteurs d'un SDRA. Au niveau de l'inflammation pulmonaire son action est plus discutée. Il diminue l'aggrégation plaquettaire et l'activation des polynucléaires mais, dissout dans le liquide alvéolaire, le NO peut former des dérivés radicalaires cytotoxiques pour l'épithélium. Une utilisation prolongée et/ou des doses trop élevées doivent être évitées. Les recommandations actuelles réservent l'utilisation du NO aux hypoxies sévères résistantes aux autres traitements. Le NO doit être débuté à toutes petites doses (1 ppm) et progressivement augmenté par paliers de 30 minutes jusqu'à un maximum de 10 ppm. Si l'oxygénation s'améliore sous NO, la concentration administrée doit être ajustée à la plus

faible dose possible et le traitement ne doit pas dépasser 4 jours. En cas d'inefficacité le NO doit être arrêté. [10].

Echanges gazeux extra-corporels

Les techniques d'oxygénation (ou bien d'épuration de CO₂) extra-corporelles semblent avoir un intérêt dans la prise en charge des SDRA sévères, comme montré dans plusieurs études observationnelles [10]. L'étude multicentrique randomisée CESAR (Conventionnal ventilation or ECMO for Severe Adult Respiratory failure) [32] montrait une amélioration d'un score composite (survie et séquelles à 6 mois) dans le groupe ayant bénéficié d'une oxygénation extra-corporelle (ECMO). Néanmoins, ces techniques n'étant mises en œuvre que dans certains centres très spécialisés dans lesquels les patients étaient transférés, l'effet propre de l'ECMO était difficile à identifier par rapport au reste de la prise charge.

Ces techniques d'échanges gazeux extra-corporels, tout comme la ventilation haute fréquence et l'utilisation du NO, restent pour l'instant du domaine des thérapeutiques d'exception de faible niveau de preuve. Le Tableau 1 propose une stratégie d'utilisation progressive de ces différentes options thérapeutiques.

Conclusion

Malgré une meilleure connaissance de la physiopathologie du SDRA, les différentes approches thérapeutiques, qu'elles soient pharmacologiques ou instrumentales, ont du mal à prouver leur efficacité clinique. Les progrès les plus encourageants ont été obtenus grâce à des stratégies visant à protéger la barrière alvéolo-capillaire du barotraumatisme aérien et de l'augmentation de pression capillaire pulmonaire. Les traitements d'exception pour tenter de sauver les patients les plus graves (ventilation haute fréquence, NO, ECMO, ...) nécessitent de recourir à des centres spécialisés dotés de matériels lourds et de personnels nombreux et formés.

Références bibliographiques

- [1] Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1334-49.
- [2] Pignataro C, Payen D. Définition et épidémiologie du syndrome de détresse respiratoire aiguë. In: Elsevier Ed. *Conférences d'actualisation de la SFAR* 2004; p. 225-32.
- [3] Murray J, Matthay M, Luce J. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988 ; 138 : 720-3.
- [4] 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.
- [5] Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 2004 ; 30 : 51-61.
- [6] Zambon M, Vincent JL. Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. *Chest* 2008 ; 133 : 1120-7.
- [7] Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007 ; 131 : 954-63.
- [8] Jaber S, Constantin JM, Jung B, Futier E, Coisel Y, Chanques G. Prise en charge du SDRA en 2010. In: Elsevier Ed. *Conférences d'actualisation de la SFAR* 2010.
- [9] Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1671-84.
- [10] Diaz JV, Brower R, Calfee CS, Matthay MA. Therapeutic strategies for severe acute lung injury. *Crit Care Med* 2010 ; 38 : 1644-50.
- [11] Mutlu GM, Factor P. Alveolar epithelial beta2-adrenergic receptors. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008 ; 38 : 127-34.
- [12] Berthiaume Y, Matthay MA. Alveolar edema fluid clearance and acute lung injury. *Respir Physiol Neurobiol* 2007 ; 159 : 350-9.
- [13] Perkins GD, McAuley DF, Richter A, Thickett DR, Gao F. Bench-to-bedside review: beta2-Agonists and the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2004 ; 8 : 25-32.
- [14] Frank JA, Briot R, Lee JW, Ishizaka A, Uchida T, Matthay MA. Physiological and biochemical markers of alveolar epithelial barrier dysfunction in perfused human lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007 ; 293 : L52-9.
- [15] Sakuma T, Folkesson HG, Suzuki S, Okaniwa G, Fujimura S, Matthay MA. Beta-adrenergic agonist stimulated alveolar fluid clearance in ex vivo human and rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 155 : 506-12.
- [16] Bassford CR, Thickett DR, Perkins GD. The rise and fall of beta-agonists in the treatment of ARDS. *Crit Care* 2012 ; 16 : 208.
- [17] Basran GS, Hardy JG, Woo SP, Ramasubramanian R, Byrne AJ. Beta-2-adrenoceptor agonists as inhibitors of lung vascular permeability to radiolabelled transferrin in the adult respiratory distress syndrome in man. *Eur J Nucl Med* 1986 ; 12 : 381-4.
- [18] Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F. The beta-Agonist Lung Injury Trial (BALTI): A Randomized Placebo-controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 173 : 281-7.

- [19] Perkins GD, Gao F, Thickett DR. In vivo and in vitro effects of salbutamol on alveolar epithelial repair in acute lung injury. *Thorax* 2008 ; 63 : 215-20.
- [20] Matthay MA, Brower RG, Carson S, Douglas IS, Eisner M, Hite D, et al. Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized beta-agonist for treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 ; 184 : 561-8.
- [21] Gao Smith F, Perkins GD, Gates S, Young D, McAuley DF, Tunnicliffe W, et al. Effect of intravenous beta-2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2012 ; 379 : 229-35.
- [22] Au DH, Curtis JR, Every NR, McDonnell MB, Fihn SD. Association between inhaled beta-agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction. *Chest* 2002 ; 121 : 846-51.
- [23] Briot R, Bayat S, Anglade D, Martiel JL, Grimbert F. Increased cardiac index due to terbutaline treatment aggravates capillary-alveolar macromolecular leakage in oleic acid lung injury in dogs. *Crit Care* 2009 ; 13 : R166.
- [24] Adhikari N, Burns KE, Meade MO. Pharmacologic therapies for adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 : CD004477.
- [25] Starling EH. On the Absorption of Fluids from the Connective Tissue Spaces. *J Physiol* 1896 ; 19 : 312-26.
- [26] Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2564-75.
- [27] Network TARDS. 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.
- [28] Kallet RH, Jasmer RM, Luce JM, Lin LH, Marks JD. The treatment of acidosis in acute lung injury with tris-hydroxymethyl aminomethane (THAM). *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 1149-53.
- [29] Antonelli M, Conti G, Esquinas A, Montini L, Maggiore SM, Bello G, et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2007 ; 35 : 18-25.
- [30] Nava S, Schreiber A, Domenighetti G. Noninvasive ventilation for patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *Respir Care* 2011 ; 56 : 1583-8.
- [31] Bollen CW, van Well GT, Sherry T, Beale RJ, Shah S, Findlay G, et al. High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial [ISRCTN24242669]. *Crit Care* 2005 ; 9 : R430-9.
- [32] Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009 ; 374 : 1351-63.

Tableau 1: Stratégie thérapeutique lors d'une hypoxmie sévère dans le SDRA

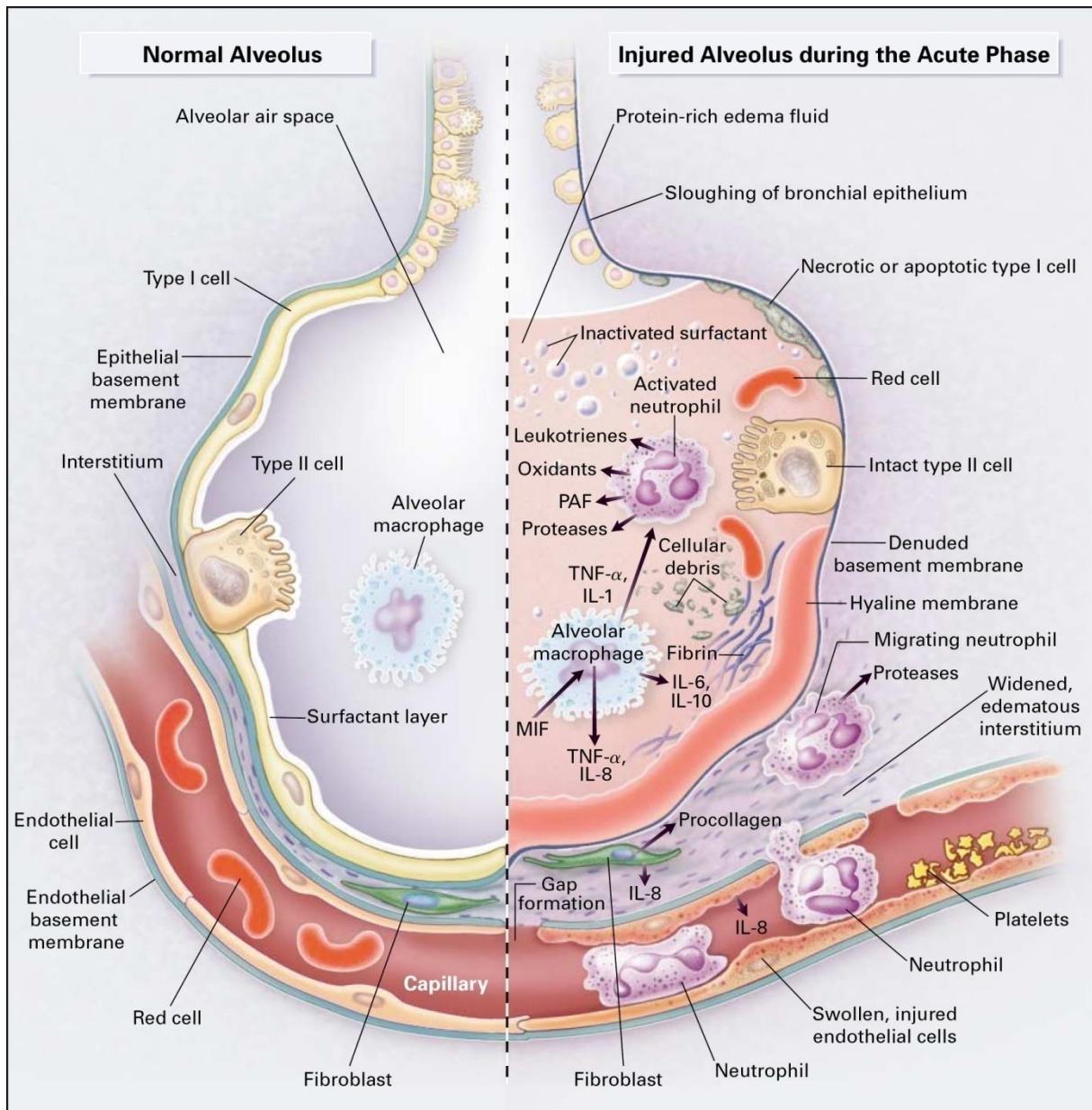
Etape 1	Mesure de la pression plateau des voies aériennes si < 30 cm H ₂ O → étape 2a
---------	---

	si ≥ 30 cm H ₂ O → étape 2b
Etape 2a	Manœuvre de recrutement et/ou augmenter la PEEP
Etape 2b	Décubitus ventral ou ventilation haute fréquence
Etape 3	NO (quelques heures seulement)
Etape 4	Discuter l'administration de corticoïdes
Etape 5	Discuter l'oxygénation extra-corporelle (ECMO). (patients éligibles : < 7 jours de ventilation à hauts niveaux de pression)

Adapté de Diaz et col. ; 2010 ; *Critical Care* [10]

A chaque étape, il est nécessaire d'évaluer les effets sur l'oxygénation, la compliance statique et l'espace-mort pulmonaire. S'il existe une amélioration significative, poursuivre la thérapeutique entreprise. En cas d'inefficacité, passer à l'étape suivante.

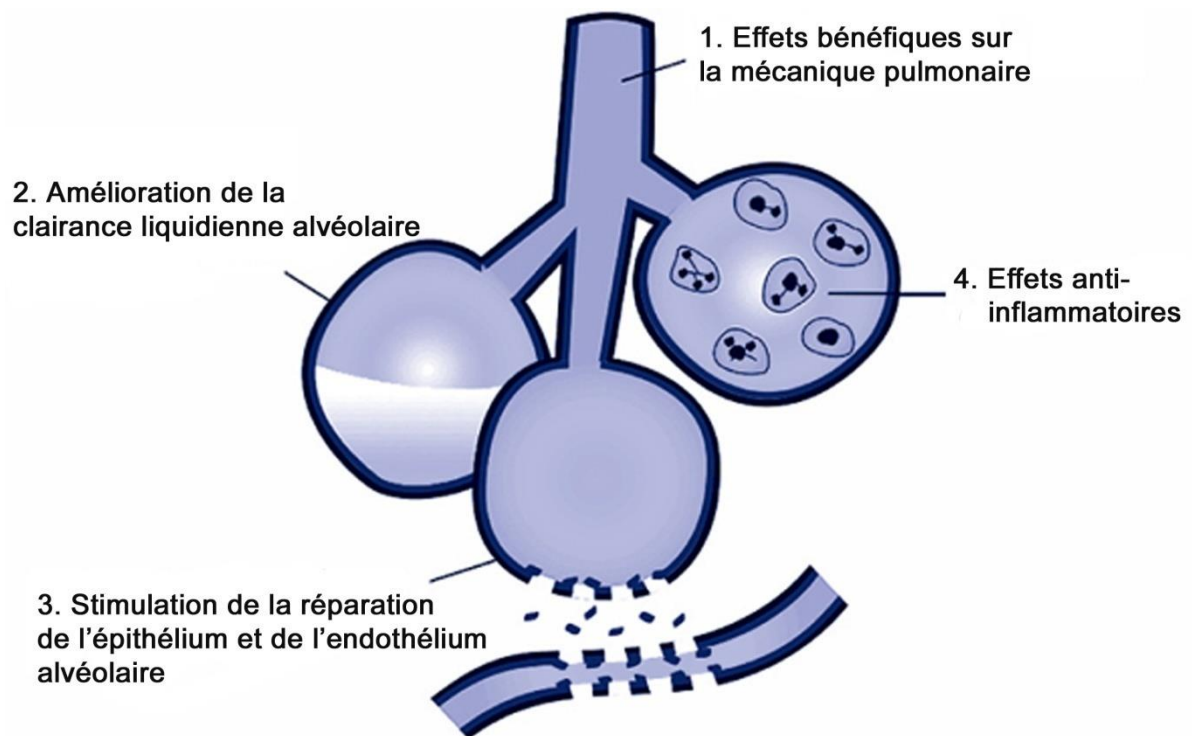
Figure 1 : Alvéole normale (gauche) et Alvéole lésée lors d'un SDRA (Droite)



D'après Ware et al. ; 2000 ; *NEJM* [1] avec autorisation.

A la phase aiguë du SDRA les lésions de l'épithélium alvéolaire dénudent la membrane basale. L'endothélium capillaire, lésé lui aussi, laisse filtrer de l'eau, des protéines et des neutrophiles vers l'interstitium et l'alvéole. L'espace aérien alvéolaire s'emplit d'un œdème riche en protéines dans lequel les macrophages sécrètent des cytotoxines (IL-1, 6, 8 et 10 ainsi que du TNF- α). Cet afflux de protéines intra-alvéolaire associé un l'état inflammatoire pro-coagulant entraîne la formation de membranes hyalines sur la membrane basale dénudée. Ces pseudo-membranes, sources de surinfections, pérennisent l'inflammation locale et favorisent les séquelles de fibrose pulmonaire.

Figure 2 : Effets thérapeutiques potentiels des β 2-mimétiques dans le SDRA



D'après Bassford et al. ; 2012 ; *Critical Care* [16] avec autorisation.