

LE SYNDROME DE DÉTRESSE RESPIRATOIRE AIGUË

Résumé.

Le syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte est un œdème pulmonaire de perméabilité survenant à la suite d'une agression directe ou indirecte de la membrane alvéolo-capillaire, associé à une inflammation pulmonaire intense et une hypoxémie sévère. La mortalité est de 40 à 50%.

Sa définition a été réévaluée récemment. Elle repose sur 4 critères : 1) insuffisance respiratoire aiguë évoluant depuis une semaine ou moins, 2) opacités bilatérales sur l'imagerie thoracique, 3) pas d'argument pour un œdème hydrostatique prédominant, 4) hypoxémie avec rapport $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$ mm Hg pour une pression expiratoire positive réglée à 5 cm H₂O ou plus avec 3 stades de gravité définis en fonction de l'hypoxémie.

La prise en charge est centrée sur le diagnostic et le traitement étiologiques et l'assistance ventilatoire surtout invasive. Les réglages du ventilateur doivent éviter d'induire des lésions pulmonaires supplémentaires qui contribuent à obérer le pronostic du malade. Il est essentiel de limiter les volumes et les pressions pulmonaires. Une curarisation précoce et courte (48 heures) ainsi que la mise précoce en décubitus ventral dans les formes les plus sévères réduit la mortalité. Maintenir un bilan hydrique négatif, une fois le choc contrôlé, permet de réduire le nombre de jours vivant sans ventilation mécanique. Une corticothérapie peut être mise en route en cas de SDRA non-résolutif. De nombreuses évaluations sont en cours notamment en ce qui concerne les techniques d'assistance respiratoire extracorporelle soit pour améliorer l'oxygénation soit pour épurer le gaz carbonique.

1. Définitions.

Le SDRA a été décrit en 1967 chez des soldats américains au cours de la guerre du Viêt-Nam. Victimes d'un polytraumatisme ouvert à la suite de plaies par balles, opérés en urgence et transfusés, ils développaient 2 à 3 jours plus tard un tableau de détresse respiratoire aiguë avec hypoxémie intense, réfractaire aux hauts débits d'oxygène pur, et opacités alvéolaires bilatérales sur la radiographie pulmonaire.

Depuis, plusieurs définitions ont été proposées dont aucune n'est vraiment satisfaisante car n'appréhendant pas réellement l'hétérogénéité (c'est un syndrome) et la complexité de la physiopathologie du SDRA.

La définition la plus récente (Ranieri 2012) (tableau 1) propose de définir le SDRA par l'association des 4 critères ci-dessous :

- 1) Insuffisance respiratoire aiguë qui évolue depuis une semaine ou moins
- 2) Opacités bilatérales visibles sur l'imagerie thoracique
- 3) Oedème pulmonaire dont la participation hydrostatique n'est pas prédominante.
- 4) Hypoxémie définie à partir du rapport PaO_2/FIO_2 , où FIO_2 est la fraction inspirée d'oxygène dans l'air insufflé par le respirateur qui permet de classer le SDRA en 3 stades :
 - a. Léger : $200 < PaO_2/FIO_2 \leq 300$ mmHg
 - b. Modéré : $100 < PaO_2/FIO_2 \leq 200$ mmHg
 - c. Sévère : $PaO_2/FIO_2 \leq 100$ mmHg

Ces critères doivent en outre être obtenus avec une pression expiratoire positive (PEP) réglée sur le respirateur à au moins 5 cm H₂O. Le stade léger est autorisé chez les sujets non intubés. Les stades modéré et sévère ne concernent que les malades intubés.

2. Epidémiologie.

Aux Etats-Unis, une étude très précise a mis en évidence une incidence de SDRA de 78,9 cas pour 100 000 personnes.an et de 86,2 cas pour 100 000 personnes.an après ajustement pour l'âge. En réanimation, l'incidence est de 34 cas pour 100 000 personnes.an en Australie et de 17,9 cas pour 100 000 personnes.an en Scandinavie.

3. Etiologies.

3.1. *Atteinte pulmonaire directe ou indirecte.* Le SDRA est l'expression d'une agression de la membrane alvéolo-capillaire qui peut être directe, sur le versant épithélial de la membrane, comme au cours des pneumonies infectieuses, ou indirecte, portant sur le versant endothélial comme à la suite d'un choc septique d'origine urinaire (tableau 2). Le sepsis est ainsi la première cause de SDRA.

3.2. *Facteurs de risque de SDRA.* Exposé à une des étiologies directes ou indirectes, un patient ne développera pas systématiquement un SDRA. Au contraire, chaque étiologie est suivie d'un SDRA dans 25% des cas seulement. Pour qu'un SDRA apparaisse après un facteur de risque donné, il faut donc d'autres facteurs présents avant, pendant ou après l'exposition à ce facteur principal. D'autres facteurs de surcroît sont reconnus, comme l'hyperpression intra-abdominale, les grands volumes courants, l'alcoolisme.

3.3 *Facteurs Génétiques.* Des polymorphismes dans des gènes-candidats impliqués dans la réponse de l'hôte à l'agression pulmonaire ont été suggérés par des études cliniques cas-contrôles employant des méthodes issues de la génomique et de la protéomique. Les gènes étudiés sont ceux intervenant dans l'inflammation et l'immunité (TNF, IL10, MBL2, TLR1), la défense anti-oxydante (NRF2, NQO1, SOD3), l'intégrité cellulaire (MLCK), les gènes de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

4. Physiopathologie.

4.1 *Atteinte de la membrane alvéolo-capillaire.* La physiopathologie du SDRA est très complexe. Il est classique de séparer 3 phases successives: a) une phase exsudative avec

œdème interstitiel et alvéolaire, hémorragie intra-alvéolaire, membranes hyalines, réaction inflammatoire (afflux de polynucléaires neutrophiles PNN), b) une phase fibro-proliférative avec production de collagène et c) une phase de résolution avec récupération *ad integrum*.

Au cours de la phase exsudative, les PNN sont en grand nombre dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) soit par recrutement (IL-8 sécrétée par les macrophages alvéolaires activés, les fibroblastes interstitiels et les cellules endothéliales), soit par inhibition de leur apoptose. Les PNN recrutés vont être activés et léser les cellules épithéliales, notamment les cellules alvéolaires de type I (PI), via la libération de radicaux libres dérivés de l'oxygène, diverses protéases, le facteur activateur plaquettaire, les leukotriènes. La membrane alvéolaire est à la fois dénudée à la suite de la destruction des PI et tapissée de membranes hyalines. Cette réponse inflammatoire peut s'exporter dans la circulation systémique, notamment sous l'effet de la ventilation mécanique et contribuer au syndrome de défaillance multiviscérale. La balance pro-coagulante/fibrinolyse est déséquilibrée en faveur du premier état au sein du compartiment alvéolaire comme l'atteste la présence de fibrine dans le LBA et à la surface des membranes hyalines. L'état pro-coagulant pulmonaire explique la présence de micro-thrombi capillaires contribuant à l'hypertension artérielle pulmonaire et à l'augmentation de l'espace mort alvéolaire, qui est un facteur pronostique indépendant de décès au cours du SDRA.

Les cellules alvéolaires épithéliales de type II (PII) sont également lésées ce qui entraîne une réduction de la production de surfactant (favorisant le collapsus des unités alvéolaires terminales et l'atélectasie), et une altération de la clairance de l'eau pulmonaire gênant la résorption de l'œdème pulmonaire .

Au cours de la phase fibro-proliférative, il existe une prolifération des PII et des dépôts de collagène dans les espaces aériens distaux. L'élévation de la concentration du Pro-Collagène III dans le LBA est corrélée à la présence d'une fibrose histologique au cours du

SDRA. La compliance pulmonaire est très abaissée. Les mécanismes moléculaires qui régulent le passage vers la récupération complète ou vers l'évolution fibro-proliférative après la phase œdémateuse de l'agression initiale ne sont pas connus.

L'hypoxémie au cours du SDRA est liée à une augmentation du shunt intra-pulmonaire secondaire à la perte massive du volume pulmonaire aéré (dérecrutement). La vasoconstriction pulmonaire hypoxique est altérée ce qui contribue également à l'hypoxémie en maintenant une perfusion inadaptée dans les zones mal ventilées.

4.2. Perte de volume pulmonaire aéré

C'est une caractéristique majeure du SDRA (figure 1) illustrée par la baisse de la capacité résiduelle fonctionnelle qui est de l'ordre de 500 ml contre 2500 à 3000 ml chez les sujets normaux. La perte d'aération résulte de plusieurs facteurs :

- 1) *Atélectasie* dû au collapsus des espaces aériens distaux soit par compression soit par excès de masse tissulaire lié à l'inflammation pulmonaire soit à une dénitrégation des alvéoles lorsque les malades reçoivent une $FIO_2 > 0.80$ au cours de la ventilation mécanique. La perte d'aération par compression augmente des régions antérieures vers les régions postérieures chez un sujet sur le dos sous le double effet de la gravité (qui augmente la pression pleurale et diminue la pression trans-pulmonaire dans cette direction antéro-postérieure) et du poids du poumon. Le poumon du SDRA est plus de deux fois plus lourd que le poumon normal, 2589 ± 1201 g vs 1292 ± 198 g (moyenne ± 1 DS), respectivement.
- 2) Rôle aggravant de certaines interventions thérapeutiques : position en décubitus dorsal prolongé, sédation, curarisation, bilan hydrique positif, faibles volumes courants.

- 3) Rôle d'autres facteurs comme l'hyperpression abdominale qui déplace le diaphragme en direction crâniale et augmente la pression pleurale dans les régions caudales et dorsales.

La perte d'aération est hétérogène (gradient ventro-dorsal vu plus haut). Coexistent au sein du poumon des territoires normalement aérés, non aérés ou faiblement aérés plus ou moins réouvrables (recrutables) à la suite d'une augmentation de pression trans-pulmonaire et surdistendus. L'objectif de la ventilation mécanique est de générer une pression suffisante dans les voies aériennes pour ré-ouvrir les territoires collabés sans surdistendre les territoires normaux.

4.3. *Lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique.*

La prévention des lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique (*LIVM*) est une préoccupation majeure dans la prise en charge des malades. Les *LIVM* sont dues à un excès de volume en fin d'inspiration dans des territoires qui atteignent ou dépassent ainsi leur capacité pulmonaire totale régionale, et à la répétition cyclique de l'ouverture au cours de l'inspiration et de la fermeture au cours de l'expiration suivante des espaces aériens distaux.

5. Diagnostic positif

Le diagnostic de SDRA repose sur l'identification des critères de la définition (tableau 1).

6. Diagnostic différentiel

Les 2 principaux diagnostics différentiels sont l'œdème pulmonaire cardiogénique et l'exacerbation d'une fibrose interstitielle diffuse ou une forme aiguë de pneumonie interstitielle.

7. Diagnostic étiologique

Le diagnostic étiologique repose sur l'identification des causes primaires et secondaires de SDRA. L'analyse du contexte de survenue est essentielle pour cette étape.

8. Evolution

8.1. *Fibro-prolifération.* La phase fibro-proliférative du SDRA correspond à l'organisation de l'exsudat alvéolo-interstitiel qui voit les cellules mésenchymateuses et les myofibroblastes envahir le versant épithélial et endothélial de la membrane alvéolo-capillaire, l'angiogénèse être activée et la fibrine se déposer dans les alvéoles. Cette phase peut évoluer soit vers la réparation complète du parenchyme pulmonaire soit vers la fibrose selon des mécanismes qui ne sont pas connus. Le diagnostic est suspecté entre le 7^{ème} et le 10^{ème} jour d'évolution d'un SDRA qui reste non résolutif avec persistance d'une dépendance au respirateur, hypoxémie, baisse de la compliance du système respiratoire, aspect TDM évocateur, élévation de biomarqueurs comme le procollagène III dans le LBA.

8.2. *Complications infectieuses.* La pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) est très fréquente au cours du SDRA mais également difficile à diagnostiquer. La fièvre et l'hyperleucocytose peuvent être liées à la fibro-prolifération pulmonaire. De nouveaux infiltrats radiologiques sont difficiles à mettre en évidence sur la radiographie pulmonaire simple.

8.3. *Hypertension artérielle pulmonaire.* Elle peut conduire à une dysfonction ventriculaire droite (cœur pulmonaire aigu) dans 25% des cas de SDRA.

8.4. *Pneumothorax.* C'est l'expression du barotraumatisme à la phase aiguë du SDRA et de l'évolution vers une fibrose post-agressive plus tardivement. Une incidence acceptable actuellement de pneumothorax est de 10%.

8.5. *Evolution à long terme.* Les survivants à la réanimation du SDRA ne recouvrent pas un état normal en termes de performance physique, psychique et fonctionnelle pulmonaire.

9. Traitement non ventilatoire

Un grand nombre de traitements non ventilatoires peut être mis en œuvre au cours du SDRA. Leurs objectifs sont variables : 1) améliorer l'oxygénation, essentiellement en agissant sur la distribution des rapports ventilation/perfusion pulmonaires, 2) apporter une substance déficiente, comme le surfactant, 3) moduler la réponse inflammatoire pulmonaire, 4) participer à la prévention des LIVM, 5) moduler l'équilibre des fluides de part et d'autre de la membrane alvéolo-capillaire pulmonaire. En fait, seules 3 interventions ont démontré une efficacité significative sur la survie : l'utilisation de faibles volumes courants, l'utilisation d'une curarisation précoce et courte et la mise en décubitus ventral précoce pour des séances longues.

9.1. Moyens pharmacologiques et non pharmacologiques agissant sur l'oxygénation sanguine.

9.1.1. *Monoxyde d'azote inhalé.* Le monoxyde d'azote inhalé (NOi) est un médicament qui provoque une relaxation de la fibre musculaire lisse vasculaire des vaisseaux des zones pulmonaires bien ventilées et tend à homogénéiser les rapports ventilation/perfusion pulmonaires. Une amélioration de l'oxygénation et une diminution de la pression artérielle pulmonaire peut en résulter.

9.1.2. *Décubitus ventral.* Le décubitus ventral (DV) améliore l'oxygénation sanguine par redistribution de la ventilation pulmonaire vers les zones dorsales alors que la perfusion reste prédominante dans ces régions, homogénéise les contraintes mécaniques au sein du poumon et réduit les LIVM. Au cours du SDRA sévère, le DV réduit la mortalité [1]

9.2. Apport d'une substance exogène déficiente

9.1.2. *Surfactant exogène.* Un déficit quantitatif et/ou fonctionnel d'un ou plusieurs composants du surfactant endogène a été régulièrement mis en évidence dans le LBA de malades avec SDRA. L'apport exogène de surfactant, naturel ou de synthèse, a été

réalisé chez des malades avec SDRA dans de nombreuses études, par voie inhalée ou par bronchoscopie, sans aucun bénéfice démontré.

9.3. Modulation de la réponse inflammatoire pulmonaire

9.3.1. *N-acétyl-cystéine*. Cette molécule équilibre la balance oxydase-antioxydase au sein du poumon en favorisant la production de glutathion, sans bénéfice démontré.

9.3.2. *Curares*. En comparant des malades avec SDRA traités par sédation + curarisation pendant 48 heures à un groupe n'ayant reçu que la sédation pendant la même période, il a été démontré: 1) une amélioration de l'oxygénation, 2) une réduction de l'inflammation pulmonaire et systémique et 3) une réduction de mortalité dans le groupe sédation + curares par rapport au groupe de contrôle (sédation + placebo). Les mécanismes d'action évoqués sont la réduction des LIVM par réduction de la pression trans-pulmonaire régionale et/ou un effet anti-inflammatoire propre de la molécule.

9.3.3. *Kétoconazole*. Cette molécule anti-parasitaire a un effet anti-inflammatoire. Dans un large essai randomisé, la mortalité des malades avec SDRA n'était pas différente entre le groupe traité et le placebo [2].

9.3.4. *Corticostéroïdes*. C'est une question thérapeutique encore très débattue. Un large essai n'a pas montré d'effet bénéfique des corticoïdes administrés systématiquement au stade de SDRA non résolutif par rapport au placebo. Un début tardif des corticoïdes, après la deuxième semaine d'évolution, était même délétère dans cette étude. En pratique, devant des critères de SDRA persistant à J7-J10 après avoir éliminé d'autres causes d'hypoxémie (cf plus haut) une corticothérapie peut être débutée. La place de la biopsie pulmonaire chirurgicale pour décider de débiter les corticoïdes n'a, pour l'instant, pas été évaluée.

9.4. Modulation de l'équilibre des fluides de part et d'autre de la membrane alvéolo-capillaire pulmonaire.

9.4.1. *Bilan hydro-sodé*. Un large essai randomisé a montré que le maintien d'un bilan hydro-sodé négatif grâce à un apport restrictif en solutés de remplissage, une fois contrôlée l'insuffisance circulatoire initiale permet d'augmenter le nombre de jours vivants sans ventilation mécanique de plus de 2 jours par rapport à une politique libérale d'administration des fluides La mortalité n'est toutefois pas modifiée significativement.

9.4.2. *Albumine*. Dans un essai de petite taille chez des malades avec SDRA et hypo protidémie, la perfusion d'albumine associée à un traitement diurétique permet d'améliorer l'oxygénation et de maintenir le bilan hydro-sodé négatif.

9.4.3. *β_2 agonistes* La résorption de l'œdème alvéolaire passe par la mise en jeu des récepteurs β_2 -adrénergique au niveau de l'épithélium alvéolaire (PII). Les β_2 agonistes I.V. réduisent l'eau pulmonaire extravasculaire[3]mais un essai randomisé a montré un excès de mortalité dans le groupe traité. Par voie inhalée, les β_2 agonistes n'ont pas d'effet sur la survie.

10. Traitement ventilatoire

C'est un traitement de première importance au cours du SDRA, qui est mis en œuvre essentiellement en réanimation.

10.1. Ventilation mécanique conventionnelle. Il s'agit d'une utilisation de la ventilation mécanique par voie invasive (intubation trachéale) avec un respirateur de réanimation selon des modalités classiques de réglage. Elle concerne tous les patients avec SDRA, au moins dans les premières heures. Les 2 objectifs principaux de la ventilation mécanique conventionnelle au cours du SDRA actuellement sont de maintenir une oxygénation correcte (objectif de PaO₂ entre 55 et 80 mm Hg) et de prévenir les LIVM. Les réglages du ventilateur privilégient un faible volume courant (6 ml par kg de poids prédit par la taille), une pression expiratoire de l'ordre de 10 cm H₂O et la surveillance de la pression alvéolaire à maintenir en-dessous de 28-30 cmH₂O. Cette stratégie réduit la mortalité de 9%

par rapport à des volumes courants plus élevés. L'utilisation de faibles volumes courants peut générer une hypoventilation alvéolaire avec acidose respiratoire qui est à respecter jusqu'à une limite de pH plasmatique de 7,20-7,30.

10.2. Ventilation mécanique non conventionnelle

10.2.1. Ventilation Non Invasive (VNI). La VNI occupe une place de plus en plus grande en réanimation dans la prise en charge de l'insuffisance respiratoire aiguë. Dans ce contexte, le recours à la VNI est à utiliser en cas de défaillance pulmonaire isolée, avec un facteur rapidement réversible, chez un sujet coopérant et non encombré. Dans le SDRA, ces critères ne sont habituellement pas remplis. Si la VNI est utilisée au cours du SDRA, chez le sujet immunodéprimé par exemple, il faut rapidement, en 6 heures, décider de la nécessité formelle d'intuber le patient. En effet, le danger est de retarder l'intubation avec un impact sur le devenir du patient.

10.2.2. Ventilation par oscillations à haute fréquence. Cette méthode radicalement différente de la ventilation mécanique conventionnelle nécessite un appareil dédié qui fait osciller le système respiratoire à une fréquence de 3 et 10 Hz, générant un volume courant de 1 à 2 ml/kg. L'intérêt de cette modalité ventilatoire n'est pas démontré.

10.3. Assistance respiratoire extra-corporelle.

Elle connaît un regain d'intérêt actuellement suite à l'épidémie de grippe H1N1 et à un essai randomisé qui suggérait un effet bénéfique sur la survie. Des études complémentaires sont en cours.

References

1. Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richecoeur J, Gainnier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L, Ayzac L, Group PS, (2013) Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368: 2159-2168
2. ARDSnet, (2000) Ketoconazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. The ARDS Network. *JAMA* 283: 1995-2002
3. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F, (2006) The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 173: 281-287