

# TRAITEMENTS ADJUVANTS DU SYNDROME DE DÉTRESSE RESPIRATOIRE AIGUË

## **Qin Lu**

Réanimation Polyvalente, Département d'Anesthésie Réanimation, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France. E-mail : qin.lu@psl.aphp.fr

## **INTRODUCTION**

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est caractérisé par une atteinte sévère et réversible de la membrane alvéolo-capillaire associée à une hypoxémie et à une perte d'aération pulmonaire. La mortalité due au SDRA varie de 30 à 60 %.

L'augmentation de la perméabilité de la membrane alvéolaire caractérisant le SDRA expose le patient à un risque élevé d'aggravation de l'œdème pulmonaire lorsque la balance hydrique n'est pas strictement contrôlée. Chez les patients de réanimation sous ventilation mécanique, la manœuvre d'aspiration trachéale réalisée de manière périodique est indispensable pour éliminer les sécrétions bronchiques. Néanmoins, l'aspiration trachéale peut induire une hypoxémie sévère due à une perte de volume pulmonaire induite par la manœuvre elle-même. Bien que les manœuvres de recrutement soient proposées chez les patients sévèrement hypoxémiques, la réalisation systématique de celles-ci reste controversée. Aujourd'hui, on peut améliorer les échanges gazeux en redistribuant le débit sanguin pulmonaire au profit des zones pulmonaires aérées à l'aide des traitements pharmacologiques.

### **1. REMPLISSAGE VASCULAIRE DANS LE SDRA**

Dans les études expérimentales, il a été clairement démontré que l'excès de remplissage majore l'œdème pulmonaire et participe à la survenue d'une hypoxémie sévère. Récemment, plusieurs études cliniques ont étudié la relation entre la balance hydrique et le devenir des patients de réanimation. Une étude européenne de cohorte réalisée chez les patients ayant un sepsis retrouve que le bilan hydrique positif des 72 premières heures est un facteur indépendant associé à une surmortalité [1]. Une autre étude randomisée portant sur 1000 patients atteints de SDRA a comparé 2 stratégies de remplissage : la stratégie restrictive et la stratégie libérale. La première consiste à limiter le remplissage vasculaire

à l'aide des diurétiques selon des valeurs de pression de l'artère pulmonaire d'occlusion (PAPO) ou de la pression veineuse centrale (PVC) afin de garantir la PAPO < 8 mmHg et la PVC < 4 mmHg. L'étude montre que l'utilisation de la stratégie restrictive permet d'améliorer l'oxygénation artérielle, le score de LIS (lung injury score) et le nombre de jours sans ventilation mécanique [2]. A la suite de cette étude menée par ARDS network, la même équipe a évalué l'intérêt de l'utilisation du cathéter de Swan-Ganz par rapport au cathéter veineux central dans la gestion du bilan hydrique chez les patients atteints de SDRA [3]. Les auteurs ne montrent aucune différence entre la thérapie guidée par la PAPO et celle guidée par la PVC en termes de gestion de la balance hydrique, de mortalité et de dysfonction des organes. En revanche, l'utilisation du cathéter de Swan-Ganz est responsable de la survenue plus fréquente d'arythmies cardiaques.

Le choix des solutés de remplissage en réanimation a fait l'objet de plusieurs publications. Il a été démontré que l'utilisation des hydroxyéthyla-midons (HEA) ou HES comme solutés de remplissage chez les patients septiques augmente l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë par rapport aux autres solutés de remplissage [4, 5]. L'utilisation de l'albumine 4 % comme soluté de remplissage chez les patients de réanimation n'apporte aucun bénéfice en termes de durée de ventilation et de durée d'hospitalisation. En revanche, l'apport de l'albumine 20 % chez les patients avec hypoalbuminémie permet de diminuer les apports hydriques et d'améliorer la dysfonction des organes [6].

## **2. ASPIRATIONS TRACHÉALES CHEZ LES PATIENTS AYANT UN SDRA**

Chez les patients de réanimation sous ventilation mécanique, l'aspiration trachéale réalisée de manière périodique est indispensable pour éliminer les sécrétions bronchiques. Néanmoins, l'aspiration trachéale a des effets délétères comme la survenue d'une hypoxémie, d'un bronchospasme, d'une arythmie cardiaque, d'une hypertension intracrânienne, voire d'un arrêt cardiaque.

Chez les patients ventilés pour insuffisance respiratoire aiguë, il a été démontré que le simple fait de débrancher le patient du respirateur entraîne une hypoxémie, une hypercapnie et des atélectasies associées à une baisse du volume pulmonaire [7]. L'aspiration trachéale, par les pressions négatives qu'elle génère, majore cette perte de volume [8]. La déconnexion du patient du respirateur entraîne une perte de volume plus importante que la manœuvre d'aspiration elle-même. La perte de volume pulmonaire est prédominante dans les régions pulmonaires dépendantes [9]. L'aspiration trachéale en circuit fermé ou en système clos vise à aspirer le malade sans le déconnecter du respirateur en maintenant la ventilation artificielle. Chez les patients ayant une insuffisance respiratoire aiguë et ventilés en PEP, il a été démontré que la perte de volume pulmonaire induite par l'aspiration en circuit fermé ou en système clos est significativement plus basse que celle induite par la technique en circuit ouvert [8]. Cependant, l'aspiration trachéale en circuit fermé est moins efficace qu'en circuit ouvert en ce qui concerne la quantité de sécrétions aspirées [10, 11]. L'augmentation du niveau de dépression de -200 à -400 cmH<sub>2</sub>O permet d'augmenter l'efficacité de l'aspiration trachéale sans altérer les échanges gazeux [11].

Bien que les études cliniques ne mettent pas en évidence de bénéfice net de l'utilisation du système clos d'aspiration trachéale en termes de réduction des broncho-pneumonies acquises sous ventilation mécanique, l'effet positif

de l'utilisation du système clos sur l'amélioration de l'oxygénation artérielle est clairement démontré chez les patients hypoxémiques présentant un SDRA [12].

### **3. MANŒUVRES DE RECRUTEMENT DANS LE SDRA : POUR ET CONTRE**

L'utilisation des manœuvres de recrutement chez les patients ayant un SDRA est controversée [13]. Les arguments pour la réalisation des manœuvres de recrutement sont qu'elles entraînent une augmentation de l'oxygénation artérielle et une amélioration de la fonction pulmonaire par ouverture des alvéoles collabées [14]. Les arguments contre la pratique systématique de ces manœuvres sont l'instabilité hémodynamique qu'elles génèrent et les risques de barotraumatisme induits par l'application d'une pression alvéolaire élevée [15]. Plusieurs méthodes de manœuvres de recrutements ont été proposées. Il a été démontré que l'utilisation d'une ventilation en pression contrôlée associée à une augmentation par paliers de pression expiratoire positive est une méthode plus efficace que l'insufflation continue d'une pression élevée dans les voies aériennes [16]. La réponse aux manœuvres de recrutement en termes d'augmentation de l'oxygénation artérielle varie en fonction du type d'atteinte pulmonaire (SDRA primaire ou secondaire), de la morphologie pulmonaire du patient et du stade de SDRA. Les répondeurs sont souvent les patients ayant un SDRA précoce associé à une morphologie pulmonaire diffuse [17].

A ce jour, il n'existe aucune étude randomisée évaluant le bénéfice des manœuvres de recrutement sur la réduction de la morbidité et de la mortalité des patients ayant un SDRA. Il n'existe pas non plus de recommandation sur la modalité de l'utilisation des manœuvres de recrutement. Une étude récente qui a analysé 40 études cliniques publiées sur ce sujet a confirmé l'intérêt des manœuvres de recrutement sur l'oxygénation artérielle. Mais elle a également montré des effets secondaires non négligeables résultants des manœuvres de recrutement, tels que la survenue de l'hypotension et de la désaturation [18]. Bien que des événements indésirables graves (barotrauma et arythmie) restent rares (1 %) [18], il n'est pas recommandé d'utiliser systématiquement des manœuvres de recrutement pour tous les patients ayant un SDRA. Les manœuvres de recrutement ne peuvent s'appliquer que de façon individualisée chez les patients sévèrement hypoxémiques ayant une réponse positive aux manœuvres de recrutement.

Cependant, en cas de débranchement accidentel du respirateur d'un patient très hypoxémique ou lorsque les aspirations trachéales sont effectuées en circuit ouvert dans un souci d'efficacité, le dérecrutement alvéolaire et l'hypoxémie qui en résultent peuvent être sévères. L'application des manœuvres de recrutement au décours de ces 2 situations est souvent nécessaire pour restaurer l'aération pulmonaire et l'oxygénation artérielle [19].

### **4. INTÉRÊT DU MONOXYDE D'AZOTE INHALÉ ET DE L'ALMITRINE**

Le monoxyde d'azote (NO) administré en inhalation est un vasodilatateur artériel et veineux pulmonaire sélectif. Lors du SDRA, le NO inhalé améliore l'oxygénation artérielle en redistribuant le débit sanguin pulmonaire de la zone non ventilé vers la zone ventilée. En cas de dysfonction ventriculaire droite secondaire à l'hypertension de l'artère pulmonaire, l'effet vasodilatateur du NO

inhale permet de diminuer la post-charge du ventricule droit et ainsi d'améliorer sa fonction. La dose de NO inhalée actuellement recommandée est autour de 5 ppm [20].

Depuis l'utilisation en clinique du NO inhalé chez des patients atteints de SDRA, plus de 10 études randomisées ont tenté de démontrer l'effet bénéfique du NO sur la survie des patients, mais aucune ne s'est révélée positive [21]. Dans une de ces études, les patients répondeurs et les non répondeurs au NO ont été comparés dans une analyse de sous-groupes. Les résultats ne sont pas non plus en faveur des patients répondeurs au NO. Récemment, une étude multicentrique randomisée portant sur 385 patients avec SDRA a évalué l'impact du NO inhalé sur le coût hospitalier et le devenir du patient 6 mois et 1 an après la sortie de l'hôpital [22]. Le coût hospitalier n'est pas différent entre les patients traités et les patients non traités par le NO inhalé au cours de leur hospitalisation. La qualité de vie à 6 mois et à 1 an est médiocre chez tous les patients atteints de SDRA sans distinction.

Néanmoins, en raison d'effets physiopathologiques solides du NO inhalé sur la réactivité vasculaire pulmonaire, au jour d'aujourd'hui, les experts continuent à recommander l'usage du NO inhalé en pratique clinique [23]. Le NO inhalé doit être utilisé comme un traitement de sauvetage pour les patients atteints de SDRA associé à une hypoxémie réfractaire [23].

L'almitrine exerce un effet vasoconstricteur pulmonaire. Lors du SDRA, l'almitrine augmente la  $PaO_2$  par baisse du shunt intrapulmonaire et par homogénéisation des rapports ventilation-perfusion. Des doses d'almitrine inférieures à  $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  potentialisent de manière dose-dépendante la vasoconstriction pulmonaire hypoxique, tandis que des doses plus élevées entraînent une vasoconstriction généralisée à l'ensemble de la circulation pulmonaire [24]. De plus, l'utilisation de fortes doses d'almitrine ( $> 16 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) risque de diminuer la fonction du ventricule droit chez les patients atteints de SDRA sévère associé à une hypertension artérielle pulmonaire [25].

En raison de l'effet potentiellement délétère de l'almitrine sur le ventricule droit, l'utilisation de l'almitrine seule dans le traitement du SDRA n'est pas recommandée. L'effet de l'association du NO et de l'almitrine sur la  $PaO_2$  est additif. En cas d'hypoxémie sévère, l'association du NO inhalé, de l'almitrine et du décubitus ventral permet d'obtenir une amélioration supplémentaire de la  $PaO_2$  [26]. Aujourd'hui, l'almitrine est proposée comme une adjonction thérapeutique associée au NO inhalé pour traiter les patients atteints de SDRA avec hypoxémie réfractaire.

## **5. FILTRE HUMIDIFICATEUR ET ESPACE MORT**

Chez les patients intubés et ventilés, les gaz médicaux délivrés aux patients sont chauffés et humidifiés en amont de la sonde d'intubation par des humidificateurs. Actuellement, le filtre échangeur de chaleur et d'humidité (le nez artificiel) est le dispositif le plus utilisé en pratique clinique. Son faible volume externe permet l'incorporation directe de ce dispositif entre la sonde d'intubation endotrachéale et la pièce en Y. Néanmoins, chez les patients intubés et ventilés pour SDRA sévère, il a été clairement démontré que ce type de filtre n'est plus adapté aux besoins de ventilation du patient. Lorsque le patient est ventilé en pression contrôlée, la simple connexion du nez artificiel au patient entraîne une

augmentation de la ventilation minute et de l'autopep [27]. Si le patient est en ventilation à volume contrôlé, l'utilisation du nez artificiel induit une augmentation significative de la PaCO<sub>2</sub> par augmentation de l'espace mort instrumental [28]. Dans le SDRA sévère, il est recommandé de remplacer le nez artificiel par un humidificateur chauffant positionné à la sortie du ventilateur, sur la partie initiale du circuit inspiratoire. L'utilisation de l'humidificateur chauffant associée à l'ablation du raccord annelé permet une réduction significative de la PaCO<sub>2</sub> [29].

L'augmentation de la fréquence respiratoire jusqu'à la limite de l'autopep est un autre moyen simple pour augmenter la ventilation minute, améliorer l'élimination du CO<sub>2</sub> et limiter l'hypercapnie résultant de la baisse du volume courant. En pratique, le clinicien doit augmenter la fréquence respiratoire en contrôlant le débit expiré sur l'écran du respirateur. En fin d'expiration, le débit expiré doit être nul et coïncider avec le début de l'insufflation. Cette mesure facile à mettre en œuvre, couplée à l'utilisation de l'humidificateur chauffant et l'ablation du raccord annelé, permet une réduction de 20 à 30 % de la PaCO<sub>2</sub> [29].

Grâce à la combinaison de ces moyens simples, les cliniciens parviennent à réduire le volume courant et à assurer une ventilation protectrice [30].

## CONCLUSION

A l'heure actuelle, aucune thérapeutique seule à visée physiopathologique n'a fait la preuve de son efficacité. Les traitements adjuvants du SDRA permettent d'optimiser l'oxygénation artérielle et l'élimination du CO<sub>2</sub>. Il reste à démontrer que la mise en œuvre combinée, et de manière appropriée, de ces différentes techniques contribue à améliorer la survie des patients atteints de SDRA.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344-353.
- [2] Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF, Jr., Hite RD, Harabin AL. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564-2575.
- [3] Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Schoenfeld D, Wiedemann HP, deBoisblanc B, Connors AF, Jr., Hite RD, Harabin AL. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2213-2224.
- [4] Wiedemann CJ. Systematic review of randomized clinical trials on the use of hydroxyethyl starch for fluid management in sepsis. *BMC Emerg Med* 2008;8:1.
- [5] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Opper M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-139.
- [6] Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Melot C, De Backer D, Berre J, Leeman M, Brimiouille S, Appoloni O, Creteur J, Vincent JL. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med* 2006;34:2536-2540.
- [7] Lu Q, Capderou A, Cluzel P, Mourgeon E, Abdennour L, Law-Koune JD, Straus C, Grenier P, Zelter M, Rouby JJ. A computed tomographic scan assessment of endotracheal suctioning-induced bronchoconstriction in ventilated sheep. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: 898-1904.

- [8] Maggiore SM, Lellouche F, Pigeot J, Taille S, Deye N, Durrmeyer X, Richard JC, Mancebo J, Lemaire F, Brochard L. Prevention of endotracheal suctioning-induced alveolar derecruitment in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1215-1224.
- [9] Lindgren S, Odenstedt H, Olegard C, Sondergaard S, Lundin S, Stenqvist O. Regional lung derecruitment after endotracheal suction during volume- or pressure-controlled ventilation: a study using electric impedance tomography. *Intensive Care Med* 2007;33:172-180.
- [10] Copnell B, Tingay DG, Kiraly NJ, Sourial M, Gordon MJ, Mills JF, Morley CJ, Dargaville PA. A comparison of the effectiveness of open and closed endotracheal suction. *Intensive Care Med* 2007;33:1655-1662.
- [11] Lasocki S, Lu Q, Sartorius A, Fouillat D, Remerand F, Rouby JJ. Open and closed-circuit endotracheal suctioning in acute lung injury: efficiency and effects on gas exchange. *Anesthesiology* 2006;104:39-47.
- [12] Jongerden IP, Rovers MM, Grypdonck MH, Bonten MJ. Open and closed endotracheal suction systems in mechanically ventilated intensive care patients: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2007;35:260-270.
- [13] Kacmarek RM, Kallet RH. Respiratory controversies in the critical care setting. Should recruitment maneuvers be used in the management of ALI and ARDS? *Respir Care* 2007; 52: 622-631; discussion 631-625.
- [14] Villagra A, Ochagavia A, Vatua S, Murias G, Del Mar Fernandez M, Lopez Aguilar J, Fernandez R, Blanch L. Recruitment maneuvers during lung protective ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:165-170.
- [15] Brower RG, Morris A, MacIntyre N, Matthay MA, Hayden D, Thompson T, Clemmer T, Lanken PN, Schoenfeld D. Effects of recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome ventilated with high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 2003;31:2592-2597.
- [16] Medoff BD, Harris RS, Kesselman H, Venegas J, Amato MB, Hess D. Use of recruitment maneuvers and high-positive end-expiratory pressure in a patient with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2000;28:1210-1216.
- [17] Constantin JM, Cayot-Constantin S, Roszyk L, Futier E, Sapin V, Dastugue B, Bazin JE, Rouby JJ. Response to recruitment maneuver influences net alveolar fluid clearance in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 2007;106:944-951.
- [18] Fan E, Wilcox ME, Brower RG, Stewart TE, Mehta S, Lapinsky SE, Meade MO, Ferguson ND. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1156-1163.
- [19] Dyhr T, Bonde J, Larsson A. Lung recruitment manoeuvres are effective in regaining lung volume and oxygenation after open endotracheal suctioning in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2003;7:55-62.
- [20] Lu Q, Mourgéon E, Law-Koune JD, Roche S, Vezinet C, Abdennour L, Vicaud E, Puybasset L, Diaby M, Coriat P, et al. Dose-response curves of inhaled nitric oxide with and without intravenous almitrine in nitric oxide-responding patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1995;83:929-943.
- [21] Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2007;334:779.
- [22] Angus DC, Clermont G, Linde-Zwirble WT, Musthafa AA, Dremsizov TT, Lidicker J, Lave JR. Healthcare costs and long-term outcomes after acute respiratory distress syndrome: A phase III trial of inhaled nitric oxide. *Crit Care Med* 2006;34:2883-2890.
- [23] Germann P, Braschi A, Della Rocca G, Dinh-Xuan AT, Falke K, Frostell C, Gustafsson LE, Herve P, Jolliet P, Kaisers U, Litvan H, Macrae DJ, Maggiorini M, Marczin N, Mueller B, Payen D, Ranucci M, Schranz D, Zimmermann R, Ullrich R. Inhaled nitric oxide therapy in adults: European expert recommendations. *Intensive Care Med* 2005;31:1029-1041.
- [24] Gallart L, Lu Q, Puybasset L, Umamaheswara Rao GS, Coriat P, Rouby JJ. Intravenous almitrine combined with inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome. The NO Almitrine Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1770-1777.

- [25] Michard F, Wolff MA, Herman B, Wysocki M. Right ventricular response to high-dose almitrine infusion in patients with severe hypoxemia related to acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2001;29:32-36.
- [26] Richard JC, Janier M, Lavenne F, Berthier V, Lebars D, Annat G, Decailliot F, Guerin C. Effect of position, nitric oxide, and almitrine on lung perfusion in a porcine model of acute lung injury. *J Appl Physiol* 2002;93:2181-2191.
- [27] Pelosi P, Solca M, Ravagnan I, Tubiolo D, Ferrario L, Gattinoni L. Effects of heat and moisture exchangers on minute ventilation, ventilatory drive, and work of breathing during pressure-support ventilation in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 1996;24:1184-1188.
- [28] Prat G, Renault A, Tonnelier JM, Goetghebeur D, Oger E, Boles JM, L'Her E. Influence of the humidification device during acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2003;29:2211-2215.
- [29] Richecoeur J, Lu Q, Vieira SR, Puybasset L, Kalfon P, Coriat P, Rouby JJ. Expiratory washout versus optimization of mechanical ventilation during permissive hypercapnia in patients with severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:77-85.
- [30] Moran I, Bellapart J, Vari A, Mancebo J. Heat and moisture exchangers and heated humidifiers in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome patients. Effects on respiratory mechanics and gas exchange. *Intensive Care Med* 2006;32:524-531.