



**HAL**  
open science

# Intérêt pronostique de la ventilation non invasive en traitement de première ligne dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë

Émilie Barrier

► **To cite this version:**

Émilie Barrier. Intérêt pronostique de la ventilation non invasive en traitement de première ligne dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01416788

**HAL Id: dumas-01416788**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01416788>**

Submitted on 14 Dec 2016

**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.

**UNIVERSITE DE BORDEAUX**  
**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

ANNEE 2016

THESE N°3023

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 27 Avril 2016

Par

Emilie BARRIER

Née le 12 Décembre 1986, à Chambray-lès-Tours (37)

**INTERET PRONOSTIQUE DE LA VENTILATION NON  
INVASIVE EN TRAITEMENT DE PREMIERE LIGNE DANS LE  
SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE AIGUE**

**Directeur de Thèse :**

Monsieur le Docteur Emmanuel ANTOK

**Rapporteur :**

Monsieur le Professeur Frédéric VARGAS

**Jury :**

Monsieur le Professeur G. HILBERT	Président
Monsieur le Professeur A. OUATTARA	Juge
Monsieur le Professeur A. WINER	Juge
Monsieur le Docteur H. ROZE	Juge
Monsieur le Docteur E. ANTOK	Juge

## REMERCIEMENTS

**A monsieur le Professeur Gilles Hilbert, président du jury :**

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre enseignement, en particulier lors des séminaires de DESC où vos analyses arrivent toujours à point nommé. J'espère pouvoir vous montrer au travers de ce travail le chemin parcouru pendant ces cinq années d'internat.

**A monsieur le Docteur Emmanuel Antok, directeur de thèse et juge :**

Merci infiniment pour ta disponibilité, ta confiance, tes conseils et pour toute l'aide que tu m'as apportée à chaque étape de la conception de ce travail. Merci pour ton soutien de chaque instant. J'espère que tu trouveras dans ce travail le fruit de ton investissement et que le résultat est à la hauteur de tes attentes. Cette fois je vais pouvoir arrêter de te harceler de mails !!

**A monsieur le Professeur Alexandre Ouattara, juge :**

Je vous remercie pour votre disponibilité et votre contribution dans les travaux qui concluent mon internat. Après la relecture de mon mémoire, j'espère que la lecture de celui-ci ne vous aura pas valu une nouvelle nuit blanche. Merci pour vos précieux conseils que je saurai garder pour le futur.

**A monsieur le Professeur Arnaud Winer, juge :**

Un grand merci pour ta présence à mes côtés tout au long de ces cinq années. Merci pour ta disponibilité et ton implication pour les internes Océan Indien. Tes bons conseils et ton soutien ont contribué largement à l'élaboration de mon cursus et de ma formation comme je les voyais.

**A monsieur le Docteur Hadrien Rozé, juge :**

Je n'ai jamais eu l'occasion de travailler avec vous mais je suis très honorée que vous ayez accepté de juger ce travail. Je vous remercie d'avoir pris le temps de lire et d'expertiser le produit du travail que j'ai pu fournir durant ces quelques mois.

**A monsieur le Professeur Frédéric Vargas, rapporteur :**

Un immense merci pour avoir accepté d'être le rapporteur de ma thèse. Je vous remercie pour tous vos bons conseils et la rapidité avec laquelle vous avez relu ce travail. Votre expertise m'a permis d'améliorer la forme et j'espère avoir suivi vos conseils comme vous l'entendiez.

**Je tiens à remercier tous ceux qui ont participé de près ou de loin à ce travail :**

En première position un énorme Merci à Nastasia Fouret. Sans toi je n'aurais pas pu mener ce travail à bien dans d'aussi bonnes conditions. Merci pour ta réactivité, pour tes conseils, tes explications, ta gentillesse et ta disponibilité à tout moment. Les stats sont un univers un tout petit peu moins flou maintenant ! Merci également au reste de l'équipe du CEPOI.

Merci infiniment à mes co-internes, Philippine, Sébastien, Olivier et Benjamin de m'avoir soutenu et permis d'avoir du temps libre tout au long du semestre pour mener à bien ce travail. Merci pour votre bonne humeur et ces bonnes soirées. MERCI à Philippine pour m'avoir sauvée de mon chaos informatique ! (10 minutes d'autonomie... c'est large !).

Merci à Hélène et Marie-André d'avoir supporté les va-et-vient de dossiers.

**Un énorme merci du fond du cœur à tous ceux qui m'ont soutenue et accompagnée tout au long de ces années :**

En commençant par mes parents et mon petit frère Alexandre. Merci pour votre inconditionnelle présence à mes côtés, l'éducation que nous avons reçue, votre amour sans faille et votre soutien de chaque instant. Je vous aime de tout mon cœur et j'espère que ce travail vous rendra fiers. Alexandre c'est bientôt ton tour de sauter le pas. Je suis très fière de l'ostéopathe (et l'homme) que tu es en train de devenir.

Merci à mes amis de toujours, présents dans tous les moments de ma vie, Diégo, Elod, Marie (traqueuse de fautes professionnelle), Priscilla. On ne se voit pas beaucoup mais vous êtes avec moi chaque jour. Vous allez devoir me supporter encore un moment!

Un merci tout particulier au gang des poissonniers et assimilés, Pichoune, Flo, Romain, FX, Antoine, Bruno. Ca commence à faire quelques années que vous me faites rire... c'était pas évident mais on y est ! Je suis sûre que le soleil se cache toujours dans la langoustine !

Un grand merci à l'autre gang... la BAR !... officieusement sponsorisé par Côte d'Or. La fusion de ces deux gangs peut être terrible. J'en profite pour remercier toute l'équipe de la réanimation de Saint Pierre pour votre accueil. Je prends plaisir à travailler chaque jour à vos côtés et j'espère que notre collaboration durera !

Aux montpelliérains : Laura... vivement notre prochain chaï Latte ! Juju et Guigui... cette fois je suis vraiment prête !!

Doudou... va pas falloir profiter de ca pour se relâcher. Je sais que tu rajeunis d'années en années mais j'espère bien retaper la balle avec toi ! (mon revers n'a rien perdu !).

Quant à mes chers petits réunionnais, Zaza, Antoine, Marie, Ciaran, Nat Nout, Thomas, Béré, Claudine, Agnès, merci pour tous ces moments inoubliables qu'on a eu l'occasion de partager depuis 5 ans. J'espère que nos chemins ne se sépareront pas de si tôt. Marty Marto, l'aventure commence grâce à toi. Fanny, je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as pu faire pour moi depuis plus de 4 ans maintenant, sans compter les relectures de ces derniers mois...

Merci à ceux qui ont fait le déplacement aujourd'hui et en particulier tonton et tata, j'espère que le déplacement en valait la peine.

Le meilleur pour la fin... merci à mes 4 hommes de la PK8, Ben, Vincent, Charlie, Falo... maintenant je sais qui vous êtes.... To be continued...

Je dédie ce travail à ceux qui ne sont plus là pour voir qui je suis devenue. Papy, Mamie, Mamie Pépé je pense bien à vous aujourd'hui.

# SOMMAIRE

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>2</b>
<b>SOMMAIRE.....</b>	<b>5</b>
<b>ABREVIATIONS.....</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>8</b>
<b>GENERALITES.....</b>	<b>11</b>
1. Physiopathologie du SDRA.....	11
1.1. Phase exsudative : Augmentation de la perméabilité de la membrane alvéolo- capillaire.....	11
1.2. Phase fibro-proliférative : fibro-prolifération secondaire.....	16
1.3. Phase de résolution.....	20
1.4. L'hypertension artérielle pulmonaire.....	21
2. Traitements symptomatiques du SDRA.....	21
2.1. Généralités.....	21
2.1.1. Traitements visant à améliorer l'oxygénation.....	22
2.1.1.1. La sédation.....	22
2.1.1.2. Le monoxyde d'azote inhalé.....	23
2.1.1.3. Le decubitus ventral.....	23
2.1.2. Régulateurs de la réponse inflammatoire.....	24
2.1.2.1. Les curares.....	24
2.1.2.2. La corticothérapie.....	25
2.1.3. La balance hydrique.....	25
2.2. La ventilation du patient en SDRA.....	26
2.2.1. Modes ventilatoires.....	26
2.2.2. Volume courant et pression dans les voies aériennes.....	27
2.2.3. La pression expiratoire positive.....	27
2.2.4. Les manœuvres de recrutement.....	28
2.2.5. Ventilation mécanique et ventricule droit.....	29
2.2.6. Ventilation mécanique non conventionnelle.....	29
3. Les effets indésirables de la ventilation mécanique.....	29
3.1. Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique.....	30
3.2. Insuffisance circulatoire aiguë.....	30
3.3. Lésions induites par la ventilation mécanique.....	31
4. Ventilation non invasive : intérêts et enjeux.....	34
4.1. Principes de la ventilation non invasive.....	35
4.2. VNI : indications et contre-indications.....	37
<b>OBJECTIFS DE L'ETUDE.....</b>	<b>39</b>
<b>MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>40</b>
1. Type d'étude.....	40
2. Critères d'inclusion.....	40
3. Critères d'exclusion.....	40
4. Caractéristiques des patients.....	40
5. Analyses statistiques.....	41
<b>RESULTATS.....</b>	<b>43</b>
1. Analyses descriptives.....	43
2. Analyses comparatives.....	48

<b>DISCUSSION.....</b>	<b>53</b>
1. Validité externe.....	53
1.1. Caractéristiques de la population étudiée.....	53
1.2. Etude de la mortalité.....	55
1.3. Recherche de facteurs de risque de mortalité.....	56
1.4. Etude du taux d'échec de la VNI.....	56
1.5. Recherche de facteurs de risque d'échec de la VNI.....	57
1.6. Les effets indésirables liés à la ventilation mécanique.....	59
1.7. Les durées de séjour en réanimation et à l'hôpital.....	60
2. Forces et limites de l'étude.....	60
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>63</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>64</b>
<b>ANNEXE 1 : Durée moyenne des séances quotidiennes d'oxygénothérapie à haut débit au cours des trois premiers jours de VNI.....</b>	<b>73</b>
<b>ANNEXE 2 : Répartition des patients intubés en fonction du rapport PaO2/FiO2 .....</b>	<b>74</b>
<b>ANNEXE 3 : Description de la réalisation des séances de VNI.....</b>	<b>75</b>
<b>ANNEXE 4 : Représentation graphique des différentes causes de décès.....</b>	<b>76</b>
<b>ANNEXE 5 : Représentation graphique des décès en fonction du rapport PaO2/FiO2.....</b>	<b>77</b>
<b>ANNEXE 6 : Analyse multivariée des facteurs de risque de mortalité à 28 jours du SDRA .....</b>	<b>78</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE.....</b>	<b>79</b>

## ABREVIATIONS

ACR	Arrêt cardio-respiratoire
AECC	American-European Consensus Conference
AI	Aide inspiratoire
ALI	Acute lung injury
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CPAP	Continuous positive airway pressure
CRF	Capacité résiduelle fonctionnelle
DOM	Département d'Outre-Mer
DRA	Détresse respiratoire aiguë
DV	Décubitus ventral
ECLS	Extra Corporeal Life Support
ECMO	Extra Corporeal Membrane Oxygenation
FiO <sub>2</sub>	Fraction inspirée en oxygène
EER	Epuration extra-rénale
HIA	Hémorragie intra-alvéolaire
HFO	Ventilation par oscillation haute fréquence
HTA	Hypertension artérielle
IGS2	Indice de gravité simplifié 2
IL-1, IL-8, IL-10	Interleukine 1, interleukine 8, interleukine 10
IMC	Indice de masse corporelle
LATA	Limitation et arrêt des thérapeutiques actives
LBA	Lavage bronchiolo-alvéolaire
LIS	Lung Injury Score
LIVM	Lésions induites par la ventilation mécanique
NO	Monoxyde d'azote
OAP	Oedème aigu pulmonaire
PaO <sub>2</sub>	Pression artérielle en oxygène
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Rapport pression artérielle en oxygène sur fraction inspirée en oxygène
PaCO <sub>2</sub>	Pression artérielle en dioxyde de carbone
PAVM	Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique
PEP	Pression expiratoire positive
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale
SaO <sub>2</sub>	Saturation artérielle en oxygène
SAPSII	Simplified acute physiology Score II (= IGS2)
SDRA	Syndrôme de détresse respiratoire aiguë
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
TLR	Toll-Like receptor
TRALI	Transfusion related acute lung injury
VAC	Ventilation assistée contrôlée
VILI	Ventilator-induced lung injury
VM	Ventilation mécanique
VNI	Ventilation non invasive
V <sub>t</sub>	Volume courant
V <sub>te</sub>	Volume courant expiré
V/Q	Rapport ventilation sur perfusion
VS	Ventilation spontanée

## INTRODUCTION

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) a été décrit pour la première fois en 1967 par Ashbaugh et al. (1), au cours de la guerre du Viêt Nam. Les soldats américains polytraumatisés, opérés en urgence et polytransfusés, développaient deux à trois jours plus tard un tableau de détresse respiratoire aiguë. Ceci se traduisait par une hypoxémie majeure et réfractaire à l'oxygénothérapie, même à haut débit. Le SDRA était alors défini par une tachypnée associée à une cyanose réfractaire à l'oxygénothérapie, une hypoxémie, une perte de la compliance pulmonaire et un infiltrat alvéolaire diffus sur la radiographie thoracique.

Depuis, plusieurs définitions ont été proposées pour caractériser le SDRA. Il est important de définir cette entité, à la fois dans un but épidémiologique mais aussi afin de standardiser les critères d'inclusion dans les études portant sur cette pathologie.

Un score d'agression pulmonaire (LIS, Lung Injury Score) avait été décrit en 1988 par Murray et al (2). Il comprenait quatre critères, chacun noté de 0 à 2:

- le nombre de quadrants pulmonaires atteints de condensation alvéolaire à la radiographie pulmonaire de face
- l'hypoxémie quantifiée par le rapport pression artérielle en oxygène sur fraction inspirée en oxygène ( $PaO_2/FiO_2$ )
- le niveau de pression expiratoire positive réglé sur le respirateur
- la compliance du système respiratoire.

Un score supérieur à 2.5 définissait le SDRA.

En 1994, on retient la première définition proposée par la Conférence de Consensus Américaine et Européenne (3). Le SDRA est défini comme un syndrome associant une hypoxémie aiguë de survenue brutale ou rapidement progressive, avec un rapport  $PaO_2/FiO_2$  inférieur ou égal à 200 mmHg, accompagnée d'opacités alvéolaires bilatérales sur la radiographie pulmonaire de face, sans argument pour une augmentation de la pression dans l'oreillette gauche. L'acute lung injury (ALI) est défini par les mêmes critères mais avec un rapport  $PaO_2/FiO_2$  entre 200 et 300 mmHg.

Cette définition a récemment été revue pour répondre aux imprécisions laissées par la précédente. Ceci a abouti aux critères de Berlin (4). Cette nouvelle approche est plus objective, ce qui lui permet d'être facilement reproductible, donc utilisable par tous. Le SDRA est alors une détresse respiratoire non entièrement expliquée par une insuffisance cardiaque ou un remplissage vasculaire excessif. La survenue de la dégradation respiratoire doit être aiguë (apparaître moins d'une semaine après une situation à risque ou après l'apparition de signes respiratoires ou la dégradation de signes respiratoires déjà présents). A

la radiographie thoracique, les opacités parenchymateuses doivent être bilatérales et non entièrement expliquées par des épanchements pleuraux, nodules, masses ou atélectasies. Le SDRA est sévère quand l'atteinte porte au moins sur trois quadrants. La notion d'ALI est supprimée pour créer trois catégories de SDRA:

- SDRA léger: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> compris entre 200 et 300 mmHg avec une PEP d'au moins 5 cmH<sub>2</sub>O.
- SDRA modéré: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> compris entre 100 et 200 mmHg avec une PEP au moins égale à 5 cmH<sub>2</sub>O.
- SDRA sévère: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inférieur à 100 mmHg avec une PEP au moins égale à 10 cmH<sub>2</sub>O.

D'un point de vue épidémiologique, il est difficile de connaître la réelle incidence du SDRA dans les services de réanimation du fait des définitions successives au cours de ces dernières années. Si on reprend la nouvelle définition du SDRA par les critères de Berlin, son incidence dans les services de réanimation serait entre 31 et 146 / 100 000 habitants par an selon les études (5-7).

Il ne s'agit donc pas d'une pathologie rare. Elle est responsable d'une mortalité non négligeable comprise entre 30 et 40% (5-7). Si on observe la mortalité en considérant les critères de Berlin, on retrouve une mortalité plus importante pour les SDRA modérés (32%) et sévères (45%) par rapport aux SDRA légers (27%).

Cependant, l'ARDS Network constate une réduction franche de la mortalité puisqu'elle était de 36% en 1996-1997, avait chuté à 26% en 2004-2005 (8), et une étude plus récente rapporte même une mortalité à 22% en 2006 (9). En 2013, Guérin et al. rapporte une mortalité à 16% dans le groupe Décubitus ventral (10).

Le principe du traitement du SDRA repose essentiellement sur la ventilation invasive protectrice. Cette technique de ventilation trouve tout son sens dans cette pathologie puisque le système respiratoire est très peu compliant. Elle permet de limiter les volotraumatismes et les barotraumatismes.

En revanche, nous savons que la mise sous ventilation invasive est délétère sur bien des aspects. En effet, l'allongement de la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital, la survenue de complications infectieuses et de décubitus lui sont fréquemment associés (11,12). Il est donc primordial de toujours se poser la question de la réelle nécessité de la ventilation invasive, ainsi que des alternatives possibles.

A la faveur de ses réflexions, Hilbert et al. ont testé l'effet de la ventilation non invasive (VNI) sur le pronostic des patients immunodéprimés admis en réanimation avec des infiltrats pulmonaires, de la fièvre et une insuffisance respiratoire aiguë (13). Tous les

patients avaient un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inférieur à 200 mmHg. Ils avaient démontré que l'utilisation de la VNI était significativement associée à une réduction du taux d'intubation, de complications sévères, de la mortalité en réanimation ainsi que de la mortalité hospitalière dans cette population.

Nous pouvons donc nous poser la question de l'indication de la ventilation non invasive (VNI) pour les patients immunocompétents développant un SDRA.

Bien qu'elle ne soit pas recommandée dans cette indication par la conférence de consensus de 2006, quelques études ont étudiées l'efficacité de la VNI chez les patients présentant un SDRA et les résultats sont disparates.

La légitimité de la VNI repose sur l'idée qu'éviter une intubation permet d'éviter les complications qu'engendre la ventilation invasive, d'autant qu'il n'a jamais été démontré que l'amélioration de l'oxygénation dans le SDRA permettait de réduire la mortalité (14).

Sur ces constatations et notre expérience personnelle, il nous a paru intéressant de réaliser cette étude rétrospective afin d'étudier la mortalité des patients atteints de SDRA que nous avons choisi de traiter initialement par VNI.

## GENERALITES

### 1. Physiopathologie du SDRA

La connaissance et la compréhension de la physiopathologie du SDRA se sont largement améliorées depuis sa première description en 1967.

Les mécanismes physiopathologiques sont complexes, en découlent les enjeux des traitements et de la prise en charge du SDRA.

Nous étudierons la physiopathologie du SDRA en se basant sur la description des trois phases qui caractérisent sa constitution (15):

- La phase exsudative
- La phase fibro-proliférative
- La phase de résolution

*1. 1. Phase exsudative: Augmentation de la perméabilité de la membrane alvéolo-capillaire*

Elle dure environ une semaine. Le primum movens est une dysrégulation inflammatoire qui accompagne une altération de la membrane alvéolo-capillaire. Ce processus est dû à différents types d'agressions, qui mènent à un état pro-inflammatoire dans le compartiment alvéolaire. Il est ainsi responsable d'une augmentation de la perméabilité de cette membrane (16).

Il peut s'agir d'une agression directe (pneumopathie d'origine infectieuse, contusion pulmonaire, inhalation...) ou indirecte (brûlures, pancréatite, péritonite...).

Cette agression a pour conséquence d'activer l'immunité innée qui met en jeu, entre autres, les Toll-Like Receptor (TLR) de l'épithélium pulmonaire. Les macrophages alvéolaires jouent aussi un rôle majeur dans l'inflammation pulmonaire puisqu'ils sont porteurs de ces TLR.

Un autre mécanisme récemment décrit semble également responsable de cette agression de l'épithélium pulmonaire, dont l'acteur principal serait le polynucléaire neutrophile.

Les macrophages alvéolaires activés produisent de l'interleukine 8 (IL-8) permettant le recrutement de ces polynucléaires neutrophiles. Les fibroblastes interstitiels et les cellules endothéliales sont également impliqués dans leur recrutement. Ces neutrophiles s'organisent ensuite de telle façon à former des réseaux capables de piéger les agents pathogènes. Une fois activés, ils relarguent divers agents cytotoxiques (radicaux libres dérivés de l'oxygène, diverses protéases, histones, leucotriènes, facteurs pro-coagulants et le facteur activateur

plaquettaire). Ces agents sont responsables de la destruction des jonctions serrées entre les cellules épithéliales (pneumocytes I et II), d'une apoptose et d'une nécrose de ces cellules (17). La membrane alvéolaire est alors tapissée de membranes hyalines et dépourvue de pneumocytes I (15,16).

Un troisième acteur est responsable de ces lésions pulmonaires médiées par les neutrophiles. Il s'agit des plaquettes (17). Leur effet est synergique avec les neutrophiles en interagissant avec eux (et avec les monocytes) pour causer des lésions vasculaires. Elles peuvent elles-mêmes relarguer des cytokines pro-inflammatoires.

Ces trois phénomènes seraient impliqués dans l'altération de la perméabilité membranaire (17,18).

Ces lésions membranaires permettent alors le passage d'un grand nombre de neutrophiles dans l'épithélium pulmonaire. Cette migration entraîne des lésions épithéliales, plus ou moins importantes en fonction du degré d'activation de ces neutrophiles, c'est-à-dire selon le degré d'exposition aux molécules pro-inflammatoires (17).

Les voies de l'immunité innée et adaptative (relargage de protéases par les leucocytes, production de chémokines et cytokines, activation des TLR, mise en jeu des médiateurs lipidiques) ainsi que les voies de l'hémostase (et notamment l'activation des plaquettes) sont très intriquées entre elles. La balance de l'activation de chacune de ces voies peut aussi bien basculer vers la protection de la membrane alvéolaire et sa réparation à la suite d'une agression, que vers la production et la majoration de lésions inflammatoires de celle-ci (16).

Dans le cadre du SDRA, la balance procoagulation / fibrinolyse joue un rôle important. Celle-ci est marquée par la domination de l'état pro-coagulant dans le compartiment alvéolaire qui mène à des dépôts de fibrines intra-alvéolaires. C'est la raison pour laquelle on retrouve de la fibrine et des membranes hyalines dans le LBA (19).

Le déséquilibre de cette balance dans le compartiment alvéolaire est dû à des mécanismes complexes faisant intervenir le facteur tissulaire. Le rôle du facteur tissulaire ne se limite pas à l'activation de la coagulation. Il possède également un rôle dans la réponse inflammatoire. Il présente les facteurs VII et X activés à des *protease-activates receptors* (PAR) qui se trouvent exposés sur les cellules de surface. Ces PAR se clivent, ceci entraîne une *up-regulation* de l'expression des gènes des cytokines (Figure 1, (19)).

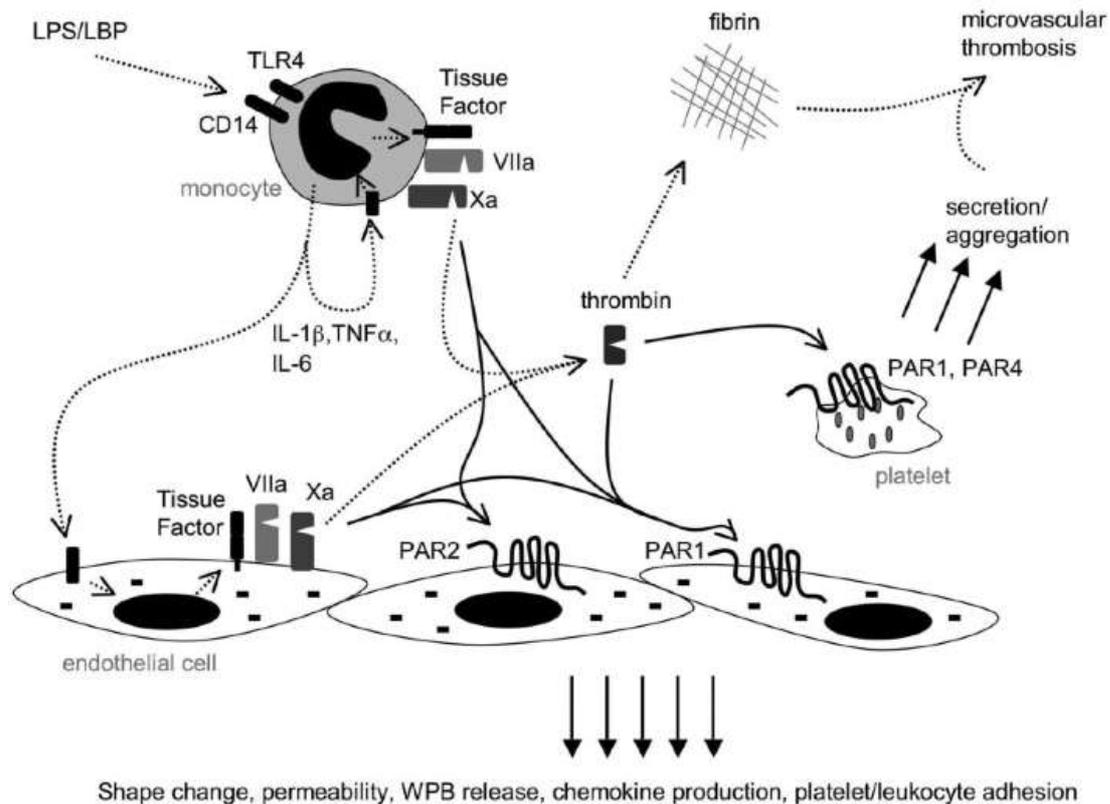


Fig. 1: Rôle du facteur tissulaire dans la cascade de l'inflammation

Chez les patients atteints de SDRA, des études immuno-histochimiques montrent une activité importante du facteur tissulaire au niveau des cellules alvéolaires mais aussi la présence en grandes quantités de macrophages intra-alvéolaires et de membranes hyalines (20).

L'épithélium alvéolaire est capable de moduler l'activité du facteur tissulaire. C'est en partie par ce biais qu'il régule la coagulation. C'est la raison pour laquelle on retrouve des microthrombi dans les capillaires pulmonaires à la phase précoce du SDRA.

De plus, les facteurs de la coagulation exacerbent la réponse inflammatoire aux endotoxines (19).

La mise sous ventilation invasive jouerait également un rôle dans la réponse inflammatoire puisque sa mise en oeuvre pourrait participer à l'expansion de la réponse inflammatoire à la circulation systémique et pourrait ainsi participer à la constitution du syndrome de défaillance multi-viscérale (19).

Par ailleurs, des études récentes montreraient le rôle que joueraient les angiotensines 1 et 2 dans la constitution de lésions inflammatoires dans des contextes d'infections d'origine virale et de sepsis (21).

La fonction de barrière de la membrane alvéolaire est mise en échec par la présence d'acteurs de l'inflammation tels que le TNF-alpha, l'IL-1, les lipopolysaccharides, la

thrombine, l'interaction plaquettes – leucocytes, les polynucléaires neutrophiles, les agents infectieux et leurs toxines.

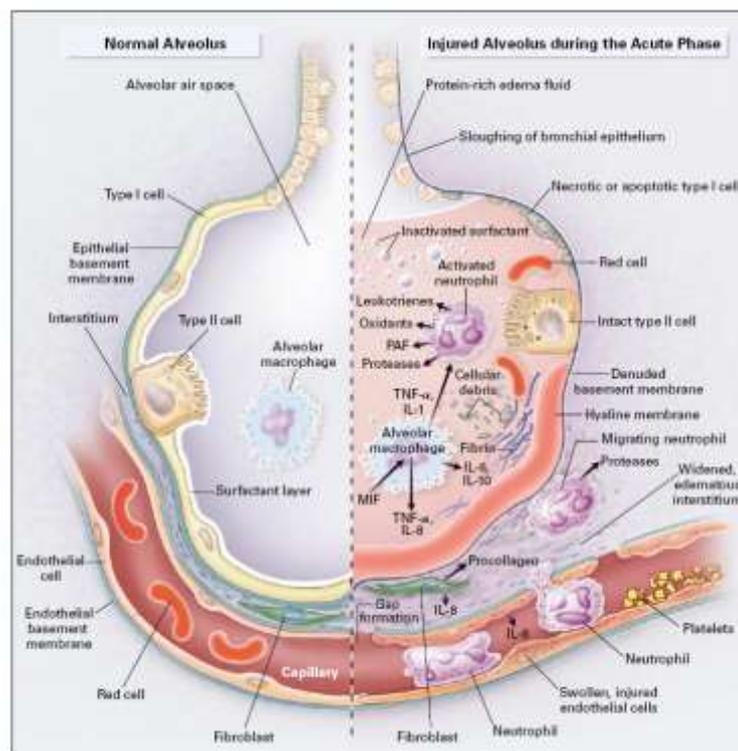
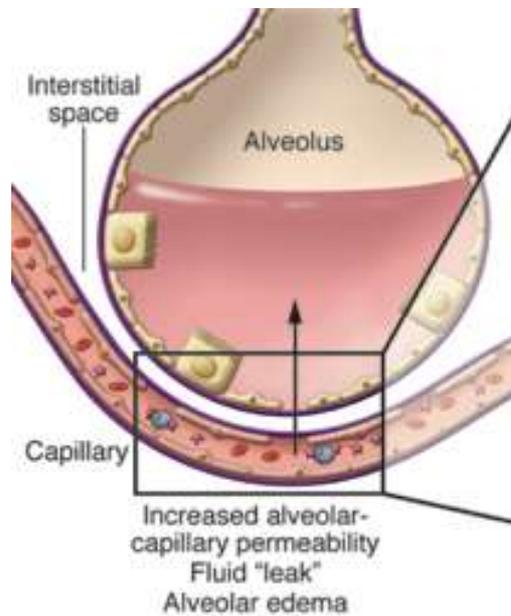


Fig. 2: Mécanismes de l'augmentation de la perméabilité alvéolaire

On observe donc une augmentation de la perméabilité de la membrane alvéolaire, par altération de la membrane épithéliale laissant passer entre autres des protéines et de l'eau (Figure 2, (22)).

Cette accumulation extra-vasculaire d'un liquide riche en protéines est un acteur majeur de l'augmentation de la perméabilité membranaire par altération de la barrière micro-vasculaire. Ceci correspond au mécanisme permettant le passage des érythrocytes et des leucocytes dans l'alvéole au cours du SDRA.

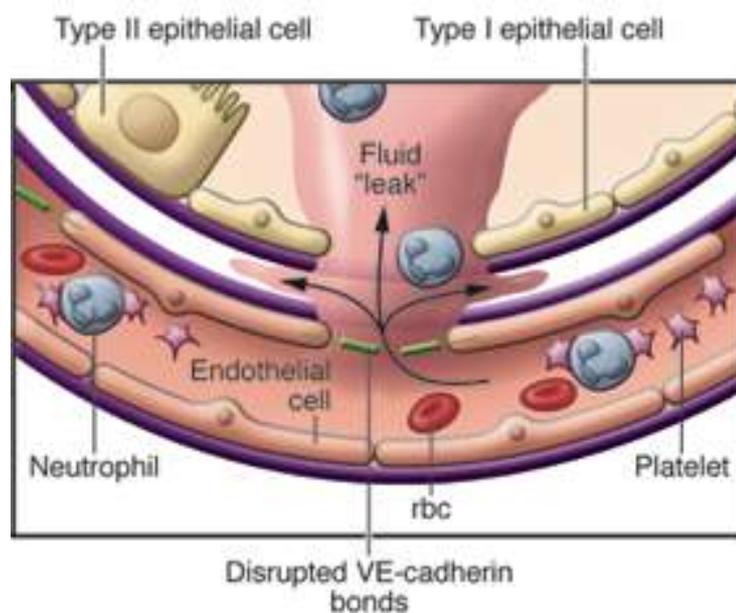


Fig. 3: Dysfonction des barrières micro-vasculaire et épithéliale

Le mécanisme de l'altération de l'endothélium des micro-vaisseaux pulmonaires fait intervenir de nombreuses protéines de jonction dont la cadherine vasculaire endothéliale (VE-Cadhérine), spécifique du tissu endothélial. Cette protéine joue un rôle central dans la fonction de barrière micro-vasculaire au niveau pulmonaire. Son fonctionnement est altéré par la présence de TNF, de la thrombine et des leucocytes (Figure 3, (22)).

Comme nous l'avons vu plus haut, les pneumocytes II peuvent être détruits par le produit de la dégranulation des neutrophiles et autres processus inflammatoires locaux. Ces cellules sont normalement responsables de la production du surfactant et des transferts ioniques. Elles sont également les précurseurs des pneumocytes I. En cas de lésions des pneumocytes II, les atélectasies et le collapsus des alvéoles (surtout terminales) sont largement favorisés par la diminution de la quantité de surfactant présent dans ces zones (15). L'altération des transferts ioniques est quant à elle à l'origine d'une altération de la clairance de l'eau pulmonaire. Ceci diminue la capacité de résorption de l'œdème pulmonaire (23).

Cette cascade de réactions est alors responsable de la formation d'un œdème pulmonaire lésionnel. Ceci est de surcroît aggravé par des capacités de drainage lymphatiques diminuées.

La détresse respiratoire initiale est due à cet afflux de protéines et de cellules dans les alvéoles.

Le nombre important de polynucléaires neutrophiles dans le produit d'un lavage bronchiolo-alvéolaire réalisé en contexte de SDRA, même lorsqu'il n'est pas d'origine septique, s'explique par le recrutement important de ces cellules et par l'inhibition de leur apoptose (15).

Une hémorragie intra-alvéolaire peut également se constituer lors de cette phase exsudative.

### *1. 2. Phase fibro-proliférative: fibro-prolifération secondaire*

Cette phase se tient le plus souvent entre le 4<sup>ème</sup> et 10<sup>ème</sup> jour mais peut durer plusieurs semaines. Elle est marquée par un afflux de fibroblastes et évolue vers la fibrose pulmonaire (24). C'est au cours de cette phase que l'exsudat alvéolo-interstitiel s'organise.

La phase fibro-proliférative est marquée par :

- une prolifération des pneumocytes II
- l'envahissement des versants épithélial et endothélial de la membrane alvéolo-capillaire par des cellules mésenchymateuses et des myofibroblastes
- l'activation de l'angiogénèse.

Tout ceci aboutit à la formation de dépôts de collagène et de fibrine dans les unités alvéolaires, principalement distales.

Cette fibrose pulmonaire explique en partie l'hypoxémie persistante et la perte de compliance (rapport entre la variation de volume, correspondant au volume courant (Vt), et la variation de pression, correspondant à la pression de plateau) du poumon (Figure 4, (15)).

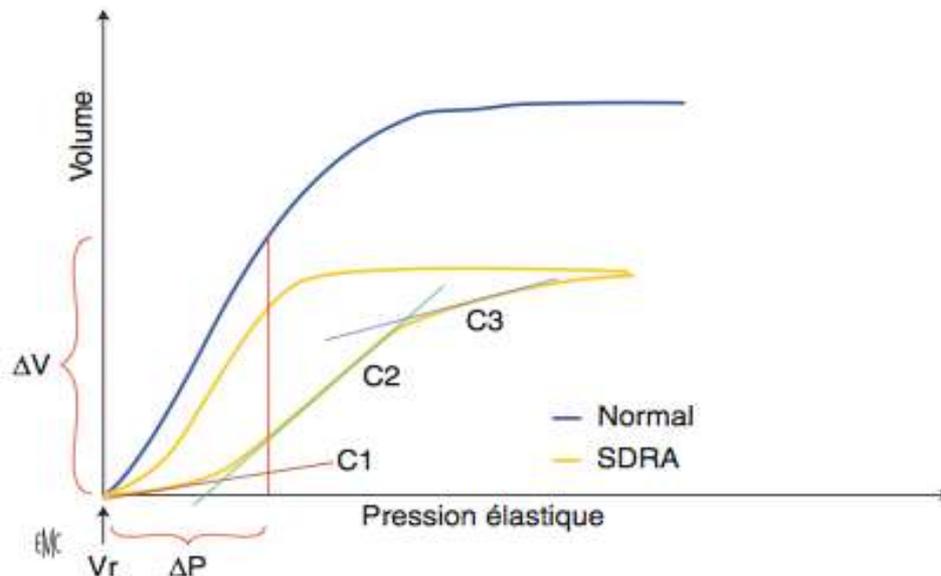


Fig 4: Courbe de pression – volume du système respiratoire en inspiration puis expiration chez un patient normal et chez un patient en SDRA.  $V_r$  est le volume de relaxation du système respiratoire. La ligne rouge verticale montre une diminution de volume pour une même pression inspiratoire élastique chez le sujet en SDRA par rapport au sujet normal. Chez le sujet en SDRA, la relation V-P n'est linéaire ni à bas volume pulmonaire (contrairement au sujet normal, sauf chez les patients avec un SDRA lobaire), ni à haut volume pulmonaire: la compliance est faible à bas volume (C1) puis augmente brutalement (C2) pour diminuer de nouveau pour des hauts volumes (C3). Le point d'intersection entre C1 et C2 est le point d'inflexion inférieur et reflète le seuil de recrutement alvéolaire.

La compliance représente les propriétés élastiques du poumon (sa capacité à se laisser distendre). On remarque une certaine hétérogénéité au sein du poumon de SDRA.

La compliance spécifique, définie par le rapport compliance du système respiratoire sur la capacité résiduelle fonctionnelle (qui est fortement réduite au cours du SDRA, (25)), est normale. Ceci signifie que les propriétés élastiques des parties aérées du poumon sont normales. On peut alors assimiler les poumons d'un patient en SDRA à des poumons de bébé, d'où le terme de *baby lung* utilisé par Gattinoni (26). Les parties aérées au sein de ces poumons sont fortement réduites. Ceci est initialement plus responsable de la perte de la compliance que ne peut l'être l'augmentation de la rigidité pulmonaire.

L'hétérogénéité pulmonaire intervient à d'autres niveaux. La perte de volume pulmonaire aéré est plus importante dans les lobes inférieurs. Cette perte de volume peut être associée à un excès de masse tissulaire. Il s'agit d'atélectasies qui peuvent être inflammatoires, ou non, on parle alors d'atélectasies de compression (25).

A ces hétérogénéités structurales s'associe une hétérogénéité fonctionnelle liée aux différences régionales de contraintes mécaniques.

Les conséquences de ces phénomènes sont une hétérogénéité du rapport ventilation / perfusion. On observe la co-habitation de zones pulmonaires pathologiques comblées d'oedème et de cellules (de localisations préférentiellement postérieure et dorsale), de zones normalement aérées (de localisations le plus souvent antérieure et céphalique) et de zones dont la qualité d'aération dépend de la pression d'insufflation lors de la ventilation mécanique (27). Cette hétérogénéité rend complexe la ventilation et nécessite donc un réglage fin des paramètres ventilatoires lorsque le patient est mis sous ventilation mécanique (Figure 5).

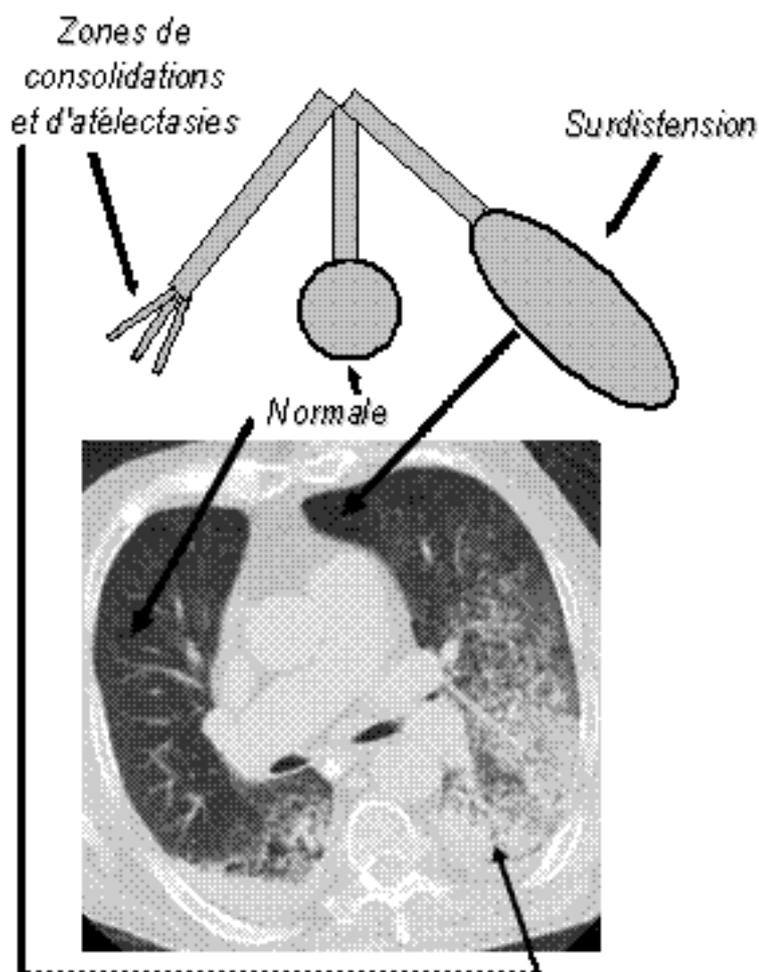


Fig 5: Illustration de l'hétérogénéité pulmonaire

La perte de compliance pulmonaire explique l'élévation des pressions de plateau et de crête chez les patients ventilés au cours d'un SDRA.

La paroi thoracique peut également participer à la rigidité du système respiratoire. Ses propriétés peuvent être altérées à la faveur, par exemple, de l'apparition d'épanchements pleuraux (exsudats ou transsudats), de l'obésité, ou de l'apparition d'un troisième secteur lors d'une péritonite (par diminution de la compliance de la paroi abdominale, qui s'ajoute aux compliances de la cage thoracique et du poumon pour donner la compliance du système

respiratoire). C'est d'ailleurs là qu'interviendrait, selon certains auteurs, la différence entre un SDRA primaire et un SDRA secondaire. Dans le premier cas l'élastance (qui correspond à l'inverse de la compliance) pulmonaire est augmentée alors que l'élastance de la paroi thoracique est normale, à la différence du SDRA secondaire où l'élastance pulmonaire est normale (ou peu augmentée) et l'élastance de la paroi thoracique élevée (15).

La diminution de la compliance pulmonaire est également à l'origine d'une hypoventilation alvéolaire qui explique en partie la présence d'une hypercapnie. Cette hypercapnie s'explique aussi par l'augmentation de l'espace mort responsable d'une hypoventilation inhomogène.

En ce qui concerne l'hypoxémie, d'autres mécanismes en sont également responsables.

Elle résulte en partie de l'augmentation du shunt intra-pulmonaire due au dérecrutement massif, donc à la perte d'un important volume pulmonaire normalement aéré. Le SDRA est caractérisé par un syndrome restrictif majeur.

L'étude scannographique réalisée par Puybasset et al. a permis de mettre en évidence trois types de SDRA selon la distribution régionale de l'atténuation de l'aération au sein du poumon (25):

- SDRA avec atténuation diffuse et homogène
- SDRA avec atténuation lobaire
- SDRA avec atténuation hétérogène en mosaïque.

Dans le premier cas, la réduction de la CRF est plus marquée dans les lobes supérieurs.

L'altération de la vasoconstriction hypoxique joue également un rôle important dans la constitution et la pérennisation de cette hypoxémie. De l'altération de ce mécanisme normalement adaptatif résulte une perfusion inadaptée des territoires mal ventilés qui devraient normalement être moins perfusés en réponse à l'hypoventilation (15).

L'évolution de cette phase peut se faire soit vers la réparation ad integrum du parenchyme pulmonaire, soit vers la constitution d'une fibrose pulmonaire. On peut suspecter une évolution défavorable entre le septième et le dixième jour d'évolution, devant la persistance d'une hypoxémie et d'une compliance pulmonaire toujours très altérée. On peut également l'évoquer devant la persistance de l'élévation de biomarqueurs tels que le procollagène III dans le lavage bronchiolo-alvéolaire. Cependant, le diagnostic de certitude repose sur la biopsie pulmonaire (15).

### 1. 3. Phase de résolution (Figure 6, (22))

Elle commence aux alentours du 8ème jour. L'initiation de cette résolution passe par la résorption de l'oedème alvéolaire vers l'interstitium pulmonaire. La résorption efficace de cet oedème alvéolaire nécessite l'intégrité de la barrière épithéliale.

Plusieurs voies peuvent être empruntées par le liquide alvéolaire pour se résorber: les vaisseaux lymphatiques pulmonaires, la microcirculation pulmonaire et même vers l'espace pleural. La résorption de ces fluides alvéolaires se fait via les transporteurs du chlore et du sodium des pneumocytes de type I et II permettant la création d'un gradient osmotique nécessaire à la réabsorption de l'eau (17).

Dans le cadre du SDRA, ces mécanismes sont altérés à cause, d'une part, de la nécrose et l'apoptose des pneumocytes et, d'autre part, de la présence des cytokines pro-inflammatoires, des oxydants et de l'hypoxie qui altèrent les transferts ioniques transcellulaires (28,29).

La récupération de l'intégrité de cette barrière alvéolaire dépend donc de la disparition de l'inflammation au sein de ces zones pulmonaires. La présence de cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10 ou encore de lymphocytes pourrait donc jouer un rôle non négligeable dans ce phénomène (30,31).

S'ensuit alors une ré-épithélialisation initiée par la prolifération des pneumocytes II, précurseurs des pneumocytes I. D'autres phénomènes plus complexes sont certainement impliqués dans cette ré-épithélialisation, avec notamment l'existence de progéniteurs de pneumocytes présents dans des niches au niveau des jonctions bronchiolo-alvéolaires (22). Des médiateurs lipidiques participeraient à la résorption des neutrophiles, des monocytes et des débris cellulaires (32). Les macrophages, quant à eux, participeraient à celle des neutrophiles et des monocytes ayant subi le processus d'apoptose (33).

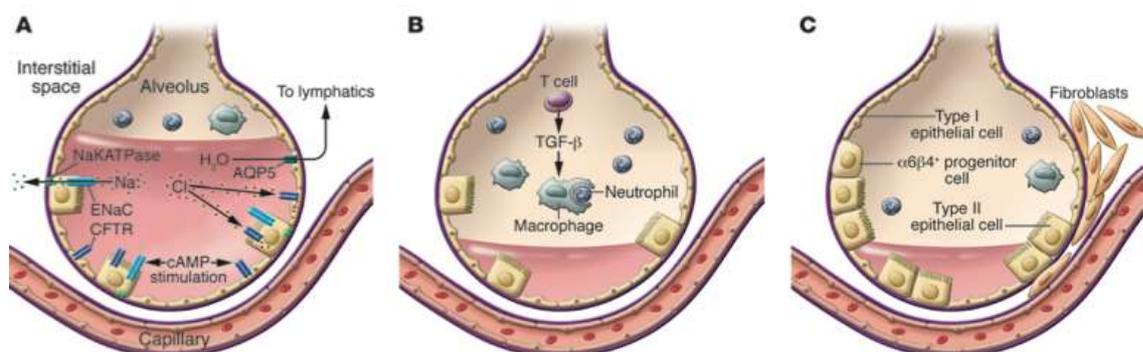


Fig. 6: Résorption de l'oedème alvéolaire

#### *1. 4. L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)*

Elle est très fréquemment présente chez les patients en SDRA. Elle est principalement pré-capillaire et d'origine multi-factorielle.

En premier lieu, on peut citer la vasoconstriction pulmonaire hypoxique des territoires mal ventilés qui est majeure puisque ces territoires sont souvent nombreux. En deuxième lieu, le remodelage des vaisseaux pulmonaires et l'apparition de micro-thrombi au cours de la phase fibro-proliférative participent à la constitution de cette HTAP. Enfin, la ventilation mécanique peut jouer un rôle non négligeable dans la constitution de l'HTAP. En effet, elle peut être responsable de surdistension alvéolaire si les paramètres ventilatoires ne sont pas optimaux (volume courant ou pression expiratoire positive trop importants) par un phénomène de compression des vaisseaux alvéolaires.

Une participation post-capillaire est cependant potentiellement présente. Elle peut intervenir en cas d'hypovolémie.

Cette HTAP peut être responsable de deux phénomènes importants: la réouverture d'un foramen oval perméable qui peut alors entraîner une hypoxémie, et la majoration de l'eau extra-vasculaire pulmonaire.

Il est important de la rechercher puisqu'elle peut être responsable d'une dysfonction ventriculaire droite, pouvant aller jusqu'au coeur pulmonaire aigu. L'apparition d'un coeur pulmonaire aigu est associée à une défaillance circulatoire et à une augmentation de la mortalité (34). Ce phénomène est réversible, il est primordial d'y penser afin de le traiter s'il est retrouvé.

## **2. Traitements symptomatiques du SDRA**

Le choix du mode ventilatoire est un point capital du traitement symptomatique de la détresse respiratoire du SDRA.

La ventilation étant le principal domaine d'intérêt dans ce travail, nous développerons plus succinctement les traitements d'ordre non ventilatoire.

### *2. 1. Généralités*

Dans ce chapitre, ne seront abordés que les outils thérapeutiques utilisés dans la pratique courante afin d'optimiser la ventilation et l'oxygénation. Le traitement étiologique du SDRA ne sera pas discuté bien qu'il soit indispensable et urgent de le mettre en œuvre.

## 2. 1. 1. Traitements visant à améliorer l'oxygénation

### **2. 1. 1. 1. La sédation**

A la phase précoce du SDRA, elle a trois objectifs principaux:

- assurer le confort du patient
- permettre une parfaite adaptation du patient au respirateur
- diminuer les besoins métaboliques de l'organisme ce qui permet *in fine* d'améliorer l'hématose.

La sédation pourrait s'avérer nécessaire pour éviter le dérecrutement alvéolaire mais aussi dans la prévention des lésions pulmonaires associées à la ventilation mécanique (causées par les baro- et volo-traumatismes). La sédation permet alors d'assurer une parfaite adaptation du patient au respirateur et permet d'optimiser la ventilation protectrice. En effet, la ventilation imposée aux patients en SDRA n'est pas physiologique et est donc sujette aux asynchronies si le patient n'est pas correctement sédaté. Cependant, tout ceci n'est pas démontré dans la littérature et reste donc débattu (35,36) (notamment sur la question de l'utilisation des curares comme nous le reverrons plus tard).

D'autre part, la sédation n'est pas chose aisée à manier. Il a déjà été montré qu'un excès, tout comme une insuffisance, de sédation pouvaient être délétères (37). L'administration d'une sédation trop importante peut entraîner une augmentation de la durée de ventilation invasive et de la durée de séjour en réanimation (38,39). Or l'augmentation de la durée de ventilation mécanique et la dépression respiratoire entraînée par les sédations sont responsables de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (40). D'autre part, Ely et al. ont montré que la sédation profonde était un facteur de risque indépendant de mortalité (41). Il convient donc d'en faire une utilisation réfléchie et justifiée. La tendance actuelle est donc de réduire l'utilisation de la sédation, en limitant les doses de sédation et la durée (42). Les indications de sédation profonde sont aujourd'hui limitées à la neuroprotection lors d'une hypertension intra-cranienne (43) et au SDRA sévère (36).

Le niveau de sédation à la phase précoce du SDRA sévère reste un sujet débattu même si les experts recommandent un niveau de sédation assez profond pour permettre la ventilation protectrice préconisée.

Il semble indispensable de s'aider de protocole de sédation basée sur des échelles de sédation clinique afin d'adapter au mieux la sédation à chaque patient en fonction du contexte clinique et d'en limiter les surdosages (44). La conférence de consensus de 2007 (42) préconise l'utilisation de l'échelle RASS (45). Dans son étude, Kress avait testé l'arrêt quotidien des sédations (38). Cette méthode permet une évaluation quotidienne et facile du besoin en sédation et permettait de réduire la mortalité et la durée de séjour en réanimation.

La quantité de sédation doit également être adaptée au mode ventilatoire (permettre une ventilation spontanée par exemple lors du sevrage tout en assurant le calme du patient et son anxiolyse). Cependant, il ne faut pas perdre de vue le fait que l'inactivité complète du diaphragme entraîne rapidement son atrophie. L'inactivité complète du diaphragme pendant 18 à 96 heures est responsable d'une atrophie significative des fibres musculaires. Cette atrophie est due à une protéolyse excessive et au stress oxydant (46). Il apparaît alors évident que la prolongation excessive de la sédation a des effets délétères en favorisant l'atrophie diaphragmatique et donc sa contractilité. Un des intérêts la VNI serait donc de pouvoir limiter l'utilisation des sédations et pour limiter l'apparition de ses effets délétères.

En revanche, la sédation n'est pas toujours suffisante. Malgré une sédation optimale, on peut constater l'apparition d'efforts inspiratoires inefficaces du patient, responsables d'un possible dérecrutement alvéolaire. Se pose alors la question de la curarisation.

### **2. 1. 1. 2. Le monoxyde d'azote inhalé**

Le monoxyde d'azote par voie inhalée permet la relaxation sélective des fibres musculaires lisses des vaisseaux pulmonaires se trouvant dans les zones bien ventilées (47). Ce gaz a donc une action synergique avec le mécanisme adaptatif qu'est la vasoconstriction pulmonaire hypoxique. Sa vocation est d'homogénéiser les rapports ventilation / perfusion en optimisant la perfusion de façon sélective dans les zones bien ventilées. Son utilisation n'est pas recommandée de façon systématique pour plusieurs raisons. D'une part, son efficacité sur la survie n'a jamais été prouvée (48). D'autre part, Adhikari et al. évoque un effet délétère sur la fonction rénale (49). En revanche, son utilisation peut être envisagée comme méthode de sauvetage chez les patients avec une hypoxémie réfractaire malgré une ventilation invasive bien menée (50) ou chez lesquels on retrouve un coeur pulmonaire aigu (15) pour ses propriétés vasodilatatrices.

### **2. 1. 1. 3. Le décubitus ventral**

Ces dernières années, cette technique a connu un essor majeur notamment grâce à l'étude de Guérin et al (10). Le principe repose sur la redistribution de la ventilation pulmonaire vers les régions dorsales sujettes aux atélectasies pulmonaires mais où la perfusion reste conservée. Il n'a été étudié que chez des patients intubés, sédatisés et curarisés. Le décubitus ventral pourrait également permettre la réduction des lésions induites par la ventilation mécanique par une homogénéisation des contraintes mécaniques exercées sur le poumon. Dans l'étude de Guérin et al. (10); des séances de decubitus ventral de 16 heures réduisent de façon significative la mortalité à 28 jours chez les patients avec un SDRA sévère ( $PaO_2/FiO_2$  inférieur à 150 mmHg malgré une ventilation invasive optimisée avec

une FiO<sub>2</sub> d'au moins 60%, une PEP au moins égale à 5 mmHg et un volume courant appliqué à 6 ml/kg de poids idéal).

## 2. 1. 2. Régulateurs de la réponse inflammatoire

### **2. 1. 2. 1. Les curares**

Bien que largement utilisés, la légitimité des curares dans le traitement du SDRA reste controversée.

Gainnier avait montré en 2003 une amélioration significative de l'oxygénation pour les patients atteints de SDRA recevant des curares dans les 48 premières heures d'évolution (51). L'explication serait une mise au repos totale des muscles, notamment respiratoires, induite par la paralysie musculaire. Ceci permettrait à la fois une diminution de la consommation en oxygène grâce à la diminution du travail des muscles respiratoires mais également une meilleure efficacité de la ventilation mécanique du fait d'une meilleure adaptation au respirateur (disparition des asynchronies) et d'une amélioration de la compliance thoracique. De plus, dans cette étude, l'absence d'apparition d'hypoxémie dans les heures suivant la curarisation tend à montrer l'absence d'effet de la curarisation sur la formation ou la majoration d'atélectasies pulmonaires si la ventilation est optimisée (contrairement à ce qu'avaient suggéré plusieurs études dont celle de Tokics et al. (52)).

L'équipe marseillaise de Papazian a également participé à la démonstration de l'intérêt de l'utilisation des curares dans le SDRA.

La légitimité des curares repose, tout comme pour la sédation, sur la possibilité d'appliquer une ventilation optimale. Papazian et al. ont montré dans leur étude ACURASYS une baisse de la mortalité dans le groupe curarisation à la phase initiale du SDRA (36). Un effet néfaste souvent reproché aux curares est l'incidence importante des neuromyopathies de réanimation. Cependant, l'étude de Papzian et al. remet en cause cet effet indésirable (36).

Les effets bénéfiques de la curarisation seraient multiples. Outre l'amélioration de l'oxygénation, les curares participeraient à la réduction de l'inflammation à la fois pulmonaire et systémique, voire même à réduire la mortalité (36). Les mécanismes de ces actions ne sont pas clairs. Sont évoqués une diminution des lésions induites par la ventilation mécanique (associées à la notion de bio-traumatisme entraînant la libération de médiateurs pro-inflammatoires, (53)) et un effet propre anti-inflammatoire et immuno-modulateur (54). On observe également une augmentation de la compliance de la paroi thoracique permettant une meilleure mécanique ventilatoire. L'augmentation de la compliance thoracopulmonaire induite par les curares pourrait également augmenter la CRF et diminuer le shunt intra-pulmonaire. Ainsi, la curarisation pourrait être à l'origine d'une modification des rapports ventilation/perfusion et d'une redistribution plus homogène de la perfusion pulmonaire à la faveur des zones ventilées.

### **2. 1. 2. 2. La corticothérapie**

Le rationnel concernant l'utilisation des corticoïdes chez les patients atteints de SDRA est multiple (55):

- une réponse inflammatoire diffuse étendue au delà du système pulmonaire responsable d'une atteinte lésionnelle diffuse du poumon et d'une atteinte systémique
- la persistance voire la répétition d'agressions malgré un contrôle du phénomène initial.

Les cibles de la corticothérapie sont à la fois pulmonaire et systémique.

Les corticostéroïdes pourraient avoir un intérêt dans le traitement du SDRA non résolutif grâce à leur propriété anti-inflammatoire. Cependant, les études réalisées ont des résultats contradictoires (15). Il semblerait licite de les utiliser dans des conditions précises, à savoir en présence de critères de SDRA persistant au-delà du 7ème – 10ème jour (en ayant éliminé les autres causes d'hypoxémie). Une étude menée par Meduri et al. montre la réduction significative du score d'agression pulmonaire, de la durée de ventilation mécanique et de la mortalité en réanimation grâce à l'initiation précoce de la corticothérapie (56). Il faut cependant être prudent et il ne semble pas raisonnable d'initier ce traitement au-delà d'un certain nombre de jours d'évolution. Dans son étude, Steinberg montre que l'initiation d'une corticothérapie après 14 jours d'évolution d'un SDRA est associée à une augmentation significative de la mortalité à 60 et 180 jours (57). En revanche, il montre aussi que l'utilisation des corticostéroïdes chez les patients atteints d'un SDRA sévère de manière plus précoce permet une diminution de la durée de la ventilation invasive, une amélioration de l'oxygénation et de la compliance pulmonaire dans les 28 premiers jours d'évolution.

### **2. 1. 3. La balance hydrique**

Le SDRA se caractérise par une lésion importante de la membrane alvéolo-capillaire responsable d'une extravasation d'eau et de protéines plasmatiques aboutissant à la constitution d'un oedème pulmonaire lésionnel. D'un point de vue physiopathologique, il semble alors pertinent de maintenir une balance hydrique négative. Deux études vont dans ce sens (58,59) en montrant une réduction de la durée de ventilation mécanique dans les groupes soumis à un remplissage vasculaire raisonné voir restreint. Bien sûr ceci ne doit probablement pas être appliqué à la phase initiale où le patient est souvent en insuffisance circulatoire aiguë et a souvent besoin d'un remplissage vasculaire plus important.

D'autre part, je ne détaillerai pas les techniques d'assistance extra-corporelle telles que l'oxygénation extra-corporelle à membrane (ECMO) et l'épuration extra-corporelle en CO2 qui ne rentrent pas dans le cadre de ce travail.

## *2. 2. La ventilation du patient en SDRA*

La ventilation mécanique constitue le traitement principal du SDRA. Elle permet de suppléer l'organisme en traitant de façon symptomatique la détresse respiratoire aiguë et en assurant une hématose que le système pulmonaire n'est alors plus capable d'apporter seul.

La ventilation invasive nécessite souvent la mise en place de traitements adjuvants (notamment la sédation) dont nous avons déjà vu les avantages et les inconvénients.

La ventilation mécanique conventionnelle au cours du SDRA se fait de façon invasive, c'est-à-dire après intubation orotrachéale puis à l'aide d'un respirateur de réanimation. Les réglages ventilatoires doivent être fins et adaptés aux besoins de chaque patient. Le principe de la ventilation protectrice, dogme fondamental de la prise en charge ventilatoire du SDRA doit être respecté afin, notamment, de prévenir les lésions associées à la ventilation mécanique.

### 2. 2. 1. Modes ventilatoires

En pratique, il est recommandé d'utiliser le mode dont on a le plus l'habitude, qu'il soit en pression ou en volume (55).

Le mode en pression a l'avantage de permettre un contrôle stricte de la pression d'insufflation (puisque c'est ce que l'on règle). Ceci serait un gage de protection contre les barotraumatismes. Il faut en revanche rester vigilant dans la surveillance des volumes délivrés au patient, puisque dans ces situations où la compliance est effondrée et les résistances des voies aériennes élevées, le risque de barotraumatisme est important. De plus, la pression insufflée ne reflète la pression de plateau que si le débit télé-inspiratoire est nul.

Au contraire, l'utilisation d'un mode en volume contrôlé augmente le risque de barotraumatisme par la nécessité d'augmenter les pressions d'insufflation pour avoir le volume insufflé demandé. Il est donc primordial de surveiller régulièrement la pression de plateau, qui est le reflet du risque de barotraumatisme puisque c'est elle qui renseigne le mieux la pression alvéolaire. Il présenterait l'avantage de prévenir les surdistensions grâce à un volume insufflé parfaitement contrôlé. En règle général, en France, le mode volume contrôlé est le plus souvent utilisé (15).

### 2. 2. 2. Volume courant (Vt) et pression dans les voies aériennes

L'étude de l'ARDS network en 2000 a permis de mettre en évidence le bénéfice de la ventilation avec de faibles volumes courants (14). Le niveau du volume courant à régler dépend en fait de la taille du baby lung (donc de l'importance du syndrome restrictif), du recrutement alvéolaire au cours du cycle et de la compliance du système respiratoire (15). Il a également été montré que la réduction du volume courant permettait de réduire l'inflammation alvéolaire et systémique (60). Dans l'étude de l'ARDS Network, le réglage du Vt n'est pas stricte mais compris entre 4 et 8 ml/kg de poids idéal. La pression de plateau et la capnie sur la gazométrie artérielle permettent d'affiner les réglages. De surcroît, il a été montré qu'un Vt à 6 ml/kg de poids idéal ne permet pas toujours d'éviter la survenue des surdistensions. En effet, Terragni et al. ont montré qu'un tiers des patients en SDRA ventilé de façon invasive avec un Vt à 6 ml/kg et des pressions de plateau inférieures à 30 cmH<sub>2</sub>O montre des signes de surdistensions au scanner (61). En revanche, régler le Vt trop bas entraîne un risque de dérecrutement.

Terragni et al. suggèrent de fixer une pression de plateau inférieure à 28 cmH<sub>2</sub>O (61). Ceci permettrait de limiter le *stress* (pression transpulmonaire) et le *strain* (déformation, défini par le rapport VT/CRF).

En pratique, il est actuellement admis que le niveau de Vt réglé doit se situer entre 6 et 8 ml/kg de poids idéal et la pression de plateau strictement inférieure à 30 cmH<sub>2</sub>O (55). On a donc des valeurs cibles de Vt et de pression de plateau. Cependant, aucun de ces deux paramètres ne sont des bons marqueurs du stress et du strain dans le SDRA, impliqués dans la survenue des lésions associées à la ventilation mécanique.

Le recrutement intra-alvéolaire intracycle dépend du niveau de dérecrutement en fin d'inspiration. Il est faible pour des pressions comprises entre 5 et 45 cmH<sub>2</sub>O (62).

La réduction du volume courant entraîne une hypercapnie et une acidose potentiellement associée. Après optimisation des réglages ventilatoires, on peut tolérer un certain niveau d'hypercapnie. C'est le concept d'hypercapnie permissive (55) (tolérée jusqu'à un pH de 7.20).

### 2. 2. 3. La pression expiratoire positive (PEP)

Du fait des interactions cardio-pulmonaires, le niveau de PEP idéal est celui permettant la meilleure oxygénation tout en préservant un débit cardiaque suffisant. Il ne faut pas perdre de vue que même si elle permet un recrutement alvéolaire en fin d'inspiration, il s'agit avant tout d'un réglage expiratoire.

Le rôle de la PEP dans le SDRA est de lutter contre la diminution de la CRF (déjà diminuée par les réglages de bas volume courant) en limitant le collapsus alvéolaire, limiter

l'hypoxie et limiter les lésions d' "ouverture – fermeture" de l'alvéole (majorant le bio-traumatisme) (55).

Elle a en revanche des effets délétères, notamment hémodynamiques sur le ventricule droit et respiratoires sur les territoires alvéolaires initialement sains où elle peut entraîner des surdistensions.

Le réglage idéal de la PEP doit prendre en compte le potentiel de recrutement du poumon et l'équilibre entre la prévention du dérecrutement et celle de la surdistension. Pour cela, il peut être intéressant de réaliser un scanner thoracique dans la mesure du possible. Un patient avec une atteinte diffuse semble pouvoir bénéficier d'une PEP plus élevée, en revanche, une PEP plus faible paraît suffisante chez les patients ayant une atteinte postérieure et basale (63). Cependant, il n'a pas été prouvé que l'application d'une PEP plus élevée majorant le recrutement alvéolaire mais tenant compte des risques de surdistension améliorerait la mortalité (64).

La question du réglage de la PEP est largement débattue dans la littérature. On dispose cependant de moyens, au lit du patient, pour essayer d'optimiser ce réglage (15). En premier lieu, la modifier par palier afin de trouver le meilleur équilibre entre oxygénation et hémodynamique. Pour la diminution de la PEP, on peut la faire varier par paliers après une manœuvre de recrutement pour choisir le niveau de PEP auquel la compliance dynamique est la plus élevée. Elle doit également être réglée au-dessus de la pression critique d'ouverture des alvéoles (qui correspond au point d'inflexion inférieur de la courbe pression – volume) et au-dessus du seuil de recrutement alvéolaire.

Les réglages à bas volume courant peuvent entraîner l'apparition d'une hypercapnie. On peut essayer de la diminuer en réduisant l'espace mort (notamment par la mise en place d'humidificateur chauffant) mais également en augmentant la fréquence respiratoire. Il faut alors surveiller la pression de plateau et l'auto-PEP. La majoration de la fréquence respiratoire génère une PEP intrinsèque, qui elle-même entraîne un risque de surdistension en augmentant les pressions de plateau.

La FiO<sub>2</sub> est à régler en fonction de l'oxygénation selon le niveau de PEP. Une FiO<sub>2</sub> supérieure à 80% est responsable d'atélectasies de dénitrogénéation, il est donc recommandé de la diminuer dès que possible.

Il faut éviter les déconnexions du respirateur responsables d'un dérecrutement majeur. Il est donc recommandé d'utiliser un système clos pour les aspirations trachéales.

#### 2. 2. 4. Manoeuvres de recrutement

Le recrutement alvéolaire est l'augmentation du volume pulmonaire aéré par diminution du volume non aéré. Cela présuppose qu'il y ait un dérecrutement, ce qui est le cas dans le SDRA. Les méthodes de recrutement sont multiples, de l'application d'une PEP

au decubitus ventral en passant par les manœuvres de recrutement et l'HFO (high frequency oscillation).

L'objectif des manœuvres de recrutement est d'atteindre, voire même de dépasser, le point critique d'ouverture des alvéoles pour avoir un recrutement alvéolaire maximal. Le rationnel pour la réalisation de telles manœuvres réside dans la mixité de l'atteinte pulmonaire, excès de tissus (dû à l'œdème alvéolaire) et perte d'aération (atélectasies de dénitrogénéation, diminution de la pression de fermeture, atélectasie de compression). Le recrutement permet l'homogénéisation du poumon pour limiter les VILI.

La manœuvre de recrutement correspond à une augmentation de la pression intrathoracique pendant une durée fixée par le type de manœuvre réalisé. Elles ne doivent pas être systématiques et réservées aux patients les plus hypoxémiques (65). Elles seraient plus efficaces en cas d'atteintes diffuses (66). Elles entraînent cependant un risque de surdistensions et un risque hémodynamique (interaction cœur-poumon). Leur caractère potentiellement dangereux doit donc mener à une utilisation prudente de ces manoeuvres.

#### 2. 2. 5. Ventilation mécanique et ventricule droit

Même si cela n'a pas été prouvé au cours d'étude randomisée bien menée, il est admis que la ventilation protectrice doit également l'être pour le ventricule droit. Il convient donc de limiter la pression de plateau à un maximum de 27 cmH<sub>2</sub>O (67) et la pression motrice (pression de plateau moins la PEP) à 17 cmH<sub>2</sub>O (34). Par ailleurs, l'hypercapnie ayant montré des effets délétères sur le ventricule droit (68), la PaCO<sub>2</sub> doit être maintenue en dessous de 60 mmHg (69). Le réglage de la PEP est primordial puisqu'il doit être optimisé tout en guettant une défaillance du ventricule droit (68). Enfin, le decubitus ventral fait parti de l'arsenal thérapeutique pour lutter contre une défaillance ventriculaire droite (70).

#### 2. 2. 6. Ventilation mécanique non conventionnelle

Il existe d'autres méthodes de ventilation mécanique. Il s'agit de la ventilation non invasive que nous détaillerons plus loin, et la ventilation par oscillation à haute fréquence (HFO), dont le principe est l'insufflation à haute fréquence de volumes inférieurs à l'espace mort anatomique en maintenant constante la pression alvéolaire. Son efficacité en terme de mortalité reste à l'heure actuelle débattue (71).

### **3. Les effets indésirables de la ventilation mécanique**

Les complications de la ventilation invasive englobent celles liées à l'intubation (collapsus de reventilation, défaillance hémodynamique dans les suites de l'induction, difficulté d'intubation, inhalation) mais aussi celles liées à la ventilation mécanique en elle-

même (barotraumatisme, volotraumatisme, pneumopathie nosocomiale acquise sous ventilation mécanique). Ces complications ne sont pas négligeables et peuvent aller jusqu'au décès du patient.

### *3. 1. Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique*

En terme d'épidémiologie, la pneumopathie acquise sous ventilation mécanique est l'infection liée aux soins la plus fréquente en réanimation. Dans leur étude multicentrique portant sur 10 000 patients, JL Vincent et al. retrouvaient une pneumopathie nosocomiale chez 10% d'entre eux, soit la moitié de leurs infections associées aux soins (72). L'incidence des PAVM avec documentation microbiologique était d'environ 15% pour les patients ventilés plus de 48 heures (73). Il n'est cependant pas évident que le risque de PAVM augmente avec le nombre de jours de ventilation mécanique, comme l'avaient suggéré Fagon et Langer dans leurs études (74,75). A fortiori, Cook et al. ont même montré que le risque de survenue d'une PAVM semble diminuer au cours du temps. Le risque serait de 3% par jour jusqu'à J5, 2% par jour jusqu'à J10 et seulement de 1% par jour après J15 (76). La surmortalité est avérée mais son importance reste floue puisque les études montreraient qu'elle oscillerait entre 13 et 55% (77). Elles surviendraient majoritairement avant le dixième jour de ventilation mécanique (78).

Paradoxalement, il semblerait que la survenue d'une PAVM chez les patients atteints de SDRA n'altère pas leur pronostic (79). Physiopathologiquement, trois mécanismes sont nécessaires à la constitution d'une PAVM: la colonisation de l'arbre trachéo-bronchique, la persistance de germes pathogènes qui ont réussi à pénétrer dans l'arbre aérien et l'altération des mécanismes de défense.

Parmi les facteurs de risque associés à la survenue d'une PAVM, on retrouve la curarisation, la sédation, et surtout la ventilation mécanique de plus de 48 heures (80). Se pose donc alors la question de la ventilation non invasive, lorsqu'elle est réalisable sans entraîner de retard à l'intubation, comme moyen de prévenir la PAVM. En effet, plusieurs études montrent que le risque de PAVM est moins important sous VNI (12,81).

### *3. 2. Insuffisance circulatoire aiguë*

L'étude ALIVE, qui avait permis de collecter des données épidémiologiques sur le SDRA en Europe, avait permis de montrer que 55% des patients étaient également en insuffisance circulatoire aiguë, dont 22% en état de choc septique (82). Parmi les autres causes de défaillance circulatoire, on retrouve la défaillance ventriculaire droite. Au cours du SDRA, se développent des modifications de la circulation pulmonaire pouvant entraîner une hypertension artérielle pulmonaire. A ces modifications structurelles liées à la maladie peuvent se surajouter les effets délétères de la ventilation mécanique sur le ventricule droit et

sur l'hémodynamique. L'interaction cœur-poumon ne fait plus de doute depuis l'étude de Suter et al (83). Ils avaient montré qu'au cours de la ventilation mécanique, augmenter la PEP de 0 à 7 cmH<sub>2</sub>O permettait une amélioration de la compliance tout en augmentant le transport en oxygène et en diminuant l'espace mort. L'effet inverse était observé quand on augmentait la PEP de 7 à 13 cmH<sub>2</sub>O. L'inversion du régime des pressions dans la cage thoracique, par l'application d'une pression positive en ventilation en pression positive, entraîne une compression de la veine cave inférieure et donc une gêne au retour veineux. Ce phénomène diminue la pré-charge du ventricule gauche. Par ailleurs, l'insufflation d'un volume courant induit une augmentation de la pression transpulmonaire (qui représente la pression de distension du poumon). Ceci entraîne une augmentation de la post charge du ventricule droit. Ce phénomène sera d'autant plus important que le volume courant insufflé est important et / ou que la compliance est basse (84). Les effets hémodynamiques de la ventilation mécanique sont majorés chez le patient hypovolémique qui peut très mal tolérer une pression expiratoire positive pourtant indispensable chez un patient en SDRA. L'application d'une PEP élevée peut être responsable d'une inversion du gradient de pression transseptale ventricule droit / ventricule gauche en fin de systole et en début de diastole. Ceci suggère une surcharge du ventricule droit induite par la PEP (85). L'augmentation progressive de la PEP est associée à une chute progressive de l'éjection du ventricule droit (86). Ces données sont importantes quand on connaît l'impact de la défaillance circulatoire sur le pronostic en terme de mortalité au cours du SDRA. Dans l'étude de Vieillard Baron et al., le principal facteur indépendant associé à la mortalité était la perfusion d'amines vasopressives (87).

### *3. 3. Lésions induites par la ventilation mécanique*

On considère aujourd'hui qu'une part de la mortalité au cours du SDRA est imputable à ces VILI. Le barotraumatisme a été le premier reconnu responsable des lésions induites par la ventilation mécanique (LIVM). Il se définit comme un passage d'air dans les tissus et / ou les espaces avoisinant les voies aériennes et les alvéoles. Il survient lorsque la différence de pression entre les voies aériennes distales et les manchons bronchovasculaires adjacents est trop importante. Il est responsable de pneumothorax, pneumomédiastin, pneumopéricarde, emphysème sous-cutané, pneumopéritoine et fistule bronchopleurale voire même d'embolie gazeuse (15). La ventilation mécanique au cours du SDRA constitue le facteur de risque le plus important de survenue de barotraumatisme (88). La sévérité des lésions pulmonaires du SDRA oblige l'application d'une pression relativement importante pour maintenir une ventilation alvéolaire correcte. Ceci lèse encore plus des voies aériennes déjà fragiles. On peut penser que le barotraumatisme survient lorsque les pressions transmurales (pressions alvéolaires moins les pressions des tissus interstitiels adjacents) sont trop importantes par rapport à la capacité des voies aériennes à soutenir une telle agression.

Plus tard, c'est l'excès de volume, le volotraumatisme, qui a été tenu pour responsable de ces LIVM (Figure 7, (89)). Dreyfuss et al. ont ainsi montré que l'insufflation de volumes courants trop élevés entraîne des surdistensions alvéolaires. Celles-ci sont responsables de lésions pulmonaires qui s'apparentent à celles qu'on retrouve dans le SDRA. Ces lésions surviennent quand le volume pulmonaire insufflé est trop important par rapport à la capacité pulmonaire totale, le concept de *baby lung* prend alors toute son importance (61). Ces lésions sont accompagnées de l'apparition d'un œdème alvéolaire riche en protéines voire hémorragique, du fait des lésions épithéliales, endothéliales et alvéolaires diffuses induites par la ventilation mécanique. Le volotraumatisme est donc dû à une surdistension alvéolaire secondaire à l'application d'un stress mécanique excessif, caractérisée par une pression transalvéolaire (pression alvéolaire moins pression pleurale) trop élevée.

La succession des cycles d'ouverture et de fermeture des alvéoles entraîne, au niveau histologique, des lésions de cisaillement des petites voies aériennes. A bas volume pulmonaire, on parle alors d'"atelectrauma" (90). L'atelectrauma correspond à des lésions pulmonaires survenant lorsqu'une région du poumon se ferme en fin d'expiration (atélectasie) et se ré-ouvre à l'inspiration du cycle respiratoire suivant. Il est souvent situé en distalité dans les régions déclives. Dans des conditions physiologiques, le poumon garde un volume minimal en fin d'expiration grâce au surfactant, à l'interdépendance alvéolaire et aux propriétés de la cage thoracique. La défaillance d'un de ces éléments entraîne une instabilité alvéolaire, elle-même influencée par le  $V_t$  et la PEP (figure 8, (91,92)). Pour éviter ces lésions qui surviennent là où la pression de fin d'expiration est trop faible pour empêcher le collapsus alvéolaire, il a été proposé de maintenir le poumon « ouvert » (recruté) par l'application d'une PEP. En plus d'entraîner des lésions inflammatoires, l'atelectrauma contribue à l'aggravation de l'hypoxémie en majorant le shunt.



Fig 7: Conséquence de la ventilation mécanique à 0 min (poumons normaux), 5min, 20 min chez des rats

Ces lésions sont responsables de la production de cytokines pro-inflammatoires. Il s'agit du concept de biotraumatisme qui traduit les conséquences biologiques et biochimiques de ces contraintes mécaniques imposées au parenchyme pulmonaire. Cette agression naissant au niveau pulmonaire peut s'étendre à la circulation systémique et ainsi contribuer à l'apparition de la défaillance multi-viscérale (93).

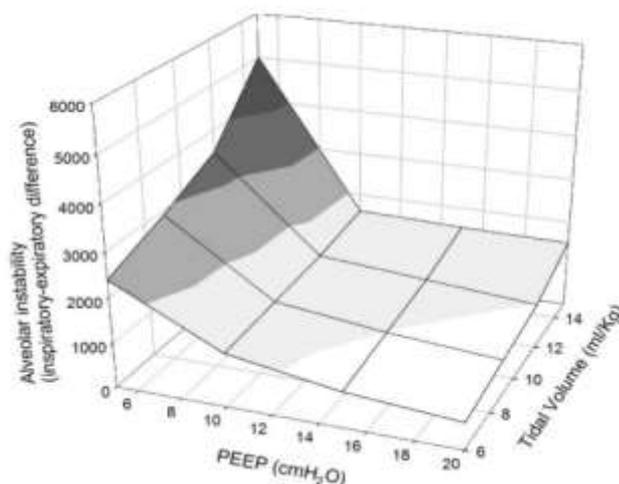


Fig 8 : Différence de volume des alvéoles téléinspiratoire et téléexpiratoire avec différents  $V_t$  et PEP

Plus récemment, le *stress* et le *strain* ont été décrits pour parler du concept de VILI (94, 95). Le *stress* est une tension et représente la distribution des forces par unité de surface s'opposant à une charge externe. Il s'agit d'une contrainte imposée au poumon par le changement de volume au-dessus d'une valeur de départ. Le *stress* serait représenté, dans le poumon total, par la pression transpulmonaire. La valeur de départ correspond au *strain* (l'étirement induit par l'inflation au niveau des tissus constituant le fibrosquelette pulmonaire). Le *strain* correspond à la déformation de la structure associée au *stress*. Pour le poumon, il s'agit donc du changement de volume (volume courant appliqué) par rapport au volume pulmonaire de base qui correspond à la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) ou au volume en fin d'expiration si une PEP est appliquée. La pression transpulmonaire ( $\Delta P$ ) est alors la pression à laquelle doivent s'opposer les fibres extensibles et inextensibles qui constituent le poumon (leur état de repos correspondant à la CRF et la tension maximale à la capacité pulmonaire totale).

$$\Delta P = \text{Pression des voies aériennes} - \text{pression pleurale}$$

La tension et la déformation sont liées par une relation linéaire. Ainsi, le *stress* correspond au *strain* auquel on applique un facteur multiplicatif qu'est l'élastance pulmonaire.

Le *stress* est responsable du barotraumatisme alors que le *strain* entraîne lui le volotraumatisme. Il existe un *stress/strain* en fin d'inspiration et en fin d'expiration. La valeur-seuil de *strain* pour générer un *stress* tel que le VILI n'est pas connue. Chiumello et

al. ont montré que la ventilation protectrice (en terme de volume courant et de pression de plateau) ne suffisait pas à évaluer le *stress* et le *strain*. Ils rapportaient cela à une surestimation du *strain* au moment où de nouvelles alvéoles étaient recrutées (94). Limiter le volume de tissus subissant ces ouvertures / fermetures par l'application d'une PEP pourrait permettre de réduire les effets délétères potentiellement induits par le *strain* (96).

Afin de prévenir la survenue des barotraumatismes, il semble important de monitorer la pression motrice. Elle se définit comme le rapport entre le volume courant et la compliance des voies aériennes basses. Il a été montré une forte association entre cette pression motrice et la survie. Amato et al. ont montré que l'augmentation de la pression motrice était associée à une augmentation de la mortalité (97). Dans cette étude, la pression motrice est également corrélée à la survenue de barotraumatismes. Les auteurs expliquent ce phénomène par la compliance des voies aériennes qui serait corrélée à la taille du poumon fonctionnel. Ainsi la compliance pulmonaire serait quasi normale dans les zones saines et la ventilation mécanique devrait donc être adaptée à cela. Un des principaux intérêts de cette découverte est que la pression motrice est plus facile à obtenir au lit du patient que le *strain*.

On comprend donc l'intérêt de la ventilation dite protectrice qui vise à limiter les pressions et les volumes d'insufflation. En revanche, il faut rester vigilant et ne pas trop diminuer la pression de plateau car ceci entraînerait un dérecrutement qui majore alors le risque d'atélectasie. La ventilation mécanique au cours du SDRA nécessite d'appliquer des réglages permettant un compromis entre une ventilation efficace et protectrice.

Outre les conséquences directes de la ventilation mécanique sur le parenchyme pulmonaire, la neuromyopathie acquise de réanimation est un effet indésirable grave de l'hospitalisation en réanimation. Un de ces facteurs de risque principaux est l'inactivité musculaire, souvent assimilée dans les études à la durée de ventilation invasive (98). Le rôle délétère des curares reste en revanche controversé dans l'apparition et la pérennisation de cette atteinte.

On comprend aisément les conséquences néfastes d'une telle atteinte, que sont l'augmentation de la durée de sevrage de ventilation mécanique (99) et donc la prolongation de la durée de ventilation mécanique, une surmortalité (100) et une difficulté plus importante à la ré-autonomisation.

#### **4. Ventilation non invasive : intérêts et enjeux**

Considérant les effets délétères de la ventilation invasive, il semble légitime de se poser la question d'une alternative possible à ce traitement invasif, notamment en

considérant l'intérêt de la ventilation non invasive. En effet, la VNI a déjà montré ses avantages par rapport à la ventilation invasive en terme de complications de (13,101–103).

#### *4. 1. Principes de la VNI*

Ce n'est qu'à partir de 1935 que la VNI est décrite grâce à Barach qui publie une série d'études décrivant l'utilisation d'une nouvelle technique de ventilation apportant une pression continue positive via un masque facial appliqué aux patients en détresse respiratoire (104,105).

Il s'agit d'une technique d'assistance ventilatoire ne nécessitant pas de dispositif endo-trachéal. Elle nécessite un respirateur sur lequel le praticien peut régler volume ou pression, selon le mode ventilatoire choisi. Ce mode de suppléance respiratoire a été proposé comme alternative à la ventilation invasive en complément à l'oxygénothérapie conventionnelle dans l'insuffisance respiratoire aiguë dès les années 1990.

Le rationnel physiologique initialement rapporté de l'efficacité de ce type de ventilation repose essentiellement sur le PEP et la pression positive continue (CPAP) (106). La PEP permet le maintien d'une pression supérieure à la pression atmosphérique dans les alvéoles en fin d'expiration, ce qui permet d'éviter aux alvéoles de se collaber (atélectasies). Elle permet également d'augmenter la capacité résiduelle fonctionnelle et d'améliorer la mécanique ventilatoire (107). La CPAP permet quant à elle de maintenir une pression positive dans les voies respiratoires tout au long du cycle respiratoire. La VS-AI-PEP et la CPAP sont utilisés pour recruter les alvéoles en augmentant le volume pulmonaire en fin d'expiration et ainsi améliorer les échanges gazeux. La VS-AI-PEP et la CPAP peuvent aussi bien être utilisées en ventilation invasive qu'en ventilation non invasive.

L'Her et al. ont réalisé une étude physiologique sur les patients en SDRA léger ayant permis de mieux définir l'intérêt de la CPAP et de la ventilation non invasive en pression positive intermittente (108). Ils ont montré que l'aide inspiratoire en VNI combinée à une PEP permet de diminuer le travail des muscles respiratoires. La CPAP ne présente pas un tel avantage mais permet en revanche une amélioration de l'oxygénation.

Les principaux objectifs de la VNI dans les détresses respiratoires hypoxémiques et le SDRA sont l'amélioration de l'oxygénation et la diminution du travail des muscles respiratoires (en vue d'améliorer le symptôme principal qu'est la dyspnée). L'application d'une PEP suffisamment importante permet l'amélioration de l'oxygénation en limitant le collapsus des alvéoles en fin d'expiration. De plus, la majoration de la PEP permet de limiter la pression motrice. Le réglage de la VNI repose alors sur le compromis entre l'augmentation de la PEP, permettant une meilleure oxygénation, et l'optimisation de l'aide inspiratoire (au dessus du niveau de PEP tout en contrôlant les  $V_{te}$ ), permettant de limiter le travail des muscles respiratoires et donc la dyspnée (108).

En VNI, les modes ventilatoires les plus utilisés sont les modes assistés (ventilation assisté contrôlé, VAC, ou VS-AI-PEP) et la VS-PEP. Il n'a pas été montré de supériorité entre les modes VAC et VS-AI-PEP (109), même si le mode VS-AI-PEP semble mieux toléré. Le mode VS-PEP est plus simple d'utilisation.

L'intérêt majeur la VNI est de permettre au patient de déclencher ses propres cycles inspiratoires et ainsi de conserver la mécanique ventilatoire et l'activité diaphragmatique. La VNI permet de diminuer le travail respiratoire et d'améliorer des échanges gazeux.

Comme toute thérapeutique, la VNI n'est pas dénuée d'effets indésirables (réactions cutanées à l'interface pouvant aller jusqu'à l'ulcération ou la nécrose, sécheresse des voies aériennes supérieures, distension gastrique, pneumothorax). Mais pour chacun d'entre eux, il existe des petits moyens qui permettent de les éviter, et une utilisation courante de la VNI permet de limiter leur risque de survenue.

Les critères associés à un risque d'échec accru de la VNI retenus par nos sociétés savantes dans le cadre des insuffisances respiratoires hypoxémiques (sur coeur et poumons sains) sont l'âge supérieur à 40 ans, un score SAPSII supérieur ou égal à 35, la fréquence respiratoire supérieure à 38 cycles par minutes, la pneumopathie communautaire, le SDRA, le sepsis, l'insuffisance respiratoire aiguë post-opératoire par complication chirurgicale et un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inférieur à 200 mmHg à la première heure de prise en charge. Parmi les facteurs associés au succès de la VNI, on retrouve la bonne coopération du patient, une amélioration des échanges gazeux se maintenant dans le temps, une insuffisance respiratoire aiguë d'origine rapidement réversible, une pathologie sous-jacente modérée et la présence initiale d'une hypercapnie (110). En 2007 dans *Critical Care Medicine*, Antonelli et al. rapportent comme critères d'échec de la VNI, lorsqu'elle est utilisée à la phase précoce du SDRA, une hypoxémie persistante définie par un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inférieure ou égal à 175 mmHg et un SAPSII supérieur à 34 (111).

#### *4. 2. VNI : indications et contre-indications*

Les indications et contre-indications de la VNI sont regroupées dans une conférence de consensus commune de la SFAR, SRLF et SPLF de 2006 (figure 9 et 10). Le non respect de ces contre-indications risque d'aggraver l'état respiratoire d'un patient déjà fragile et de précipiter le recours à l'intubation dans des conditions parfois difficiles.

Intérêt certain Il faut faire (G1+)	Décompensation de BPCO OAP cardiogénique
Intérêt non établi de façon certaine Il faut probablement faire (G2+)	IRA hypoxémique de l'immunodéprimé Post-opératoire de chirurgie thoracique et abdominale  Stratégie de sevrage de la ventilation invasive chez les BPCO  Prévention d'une IRA post extubation  Traumatisme thoracique fermé isolé  Décompensation de maladies neuromusculaires chroniques et autres IRC restrictives  Mucoviscidose décompensée <i>Forme apnéisante de la bronchiolite aiguë</i> <i>Laryngo-trachéomalacie</i>
Aucun avantage démontré Il ne faut probablement pas faire (G2-)	Pneumopathie hypoxémiante SDRA  Traitement de l'IRA post-extubation  Maladies neuromusculaires aigües réversibles
Situations sans cotation possible	Asthme Aigu Grave  Syndrome d'obésité-hypoventilation  <i>Bronchiolite aiguë du nourrisson</i> <i>(hors forme apnéisante)</i>

Figure 9: Indications de la VNI et leur niveau de recommandation

- environnement inadapté, expertise insuffisante de l'équipe
- patient non coopérant, agité, opposant à la technique
- intubation imminente (sauf VNI en pré-oxygénation)
- coma (sauf coma hypercapnique de l'insuffisance respiratoire chronique (IRC))
- épuisement respiratoire
- état de choc, troubles du rythme ventriculaire graves
- sepsis sévère
- immédiatement après un arrêt cardio-respiratoire
- pneumothorax non équilibré, plaie thoracique soufflante
- obstruction des voies aériennes supérieures (sauf apnée du sommeil, laryngo-trachéomalacie)
- vomissements incoercibles
- hémorragie digestive haute
- traumatisme crânio-facial grave
- tétraplégie traumatique aiguë à la phase initiale

Figure 10: les contre-indications absolues de la VNI

En analysant les données dont nous disposons actuellement, il n'est pas facile de trouver la place de la VNI dans le cadre des pneumopathies hypoxémiantes. Les études disponibles ont des petits effectifs entraînant souvent un manque de puissance, et leur population la plupart du temps hétérogène (pneumopathie hypoxémiante, décompensation de BPCO, SDRA, ALI).

De fait, la pneumopathie hypoxémiante n'entre pas dans les dernières recommandations d'utilisation de la VNI. En effet, il n'a par exemple jamais été prouvé que la VNI était supérieure à l'oxygénothérapie standard chez le sujet immunocompétent présentant une pneumopathie hypoxémiante (11,112). Le taux d'échec de la VNI dans cette indication est très variable selon les études et se situe entre 21 et 70% (102,112,113). Le bénéfice de la VNI a surtout été montré chez les patients immunodéprimés et les patients présentant une insuffisance respiratoire aiguë associée à une hypercapnie ou secondaire à un œdème aiguë pulmonaire d'origine cardiogénique (11,13). Malgré tout, certaines équipes

l'utilisent pour tenter de surseoir à l'intubation. En 2006, Demoule et al. ont étudié son efficacité chez des patients présentant une défaillance respiratoire de novo par rapport à ceux présentant cette même défaillance avec un terrain sous-jacent cardiaque ou respiratoire (BPCO) (12). L'échec de la VNI était alors associé à une augmentation de la mortalité seulement dans le groupe détresse respiratoire aiguë de novo (avec un Odds Ratio à 3,25). En revanche, l'utilisation de la VNI était associée à une meilleure survie dans les deux groupes.

D'autres méta-analyses rapportent au contraire l'intérêt de la VNI dans les insuffisances respiratoires aiguës pour diminuer la durée de ventilation, la durée de séjour, la mortalité et le coût de la prise en charge (114,115). La diminution des complications liées à la ventilation invasive et en particulier les PAVM que permet la VNI peut en être la raison. Elle présente également l'avantage de diminuer l'utilisation des sédations, améliore le confort du patient et sa communication.

L'utilisation de la VNI doit se faire au sein d'équipes (médicales et para-médicales) expertes et motivées afin d'améliorer sa réalisation pour obtenir de meilleurs résultats et d'acquérir l'expérience nécessaire à sa gestion (réglages, gestion des fuites et des effets indésirables notamment cutanés). En effet, une mauvaise utilisation de la VNI entraîne une aggravation certaine de l'état respiratoire des patients et majore le recours à l'intubation.

Bien sûr, l'utilisation de ce type de technique nécessite une coopération active du patient. L'inconfort du patient a d'ailleurs été retrouvé par Jolliet et al. comme un facteur de risque d'échec de la VNI (116). Elle devient donc délétère chez un patient opposant et semble ne pas devoir être mise en oeuvre dans de telles conditions.

Au sein d'équipes entraînées, la ventilation non invasive pourrait donc être une alternative intéressante chez des patients sélectionnés en détresse respiratoire sur le mode hypoxémique (avec ou sans hypercapnie) comme l'avaient déjà suggéré les études d'Antonelli et al. en 1998 (102) et 2007 (111). En analysant les données dont nous disposons dans la littérature, il n'est pas facile de trouver la place de la VNI dans le cadre des pneumopathies hypoxémiantes. Les études disponibles ont des petits effectifs entraînant souvent un manque de puissance et leur population la plupart du temps hétérogène.

On remarque cependant une diminution de l'utilisation de la VNI au cours de ces dernières années dans un contexte de détresse respiratoire aiguë de novo. Elle était utilisée dans 22% des cas en 2002 contre seulement 16% en 2010/2011 avec cependant une meilleure efficacité (117). Ceci pourrait résulter d'une meilleure sélection des patients pouvant en bénéficier.

## **OBJECTIFS DE L'ETUDE**

L'objectif principal était de rechercher des facteurs de risque de mortalité chez des patients en SDRA initialement ventilés par ventilation non invasive. Les objectifs secondaires étaient d'étudier la mortalité en fonction du volume courant expiré mesuré lors de la VNI, de la durée de la VNI et en fonction de la classe de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> selon les critères de Berlin puis comparer les taux d'intubation entre les patients ayant un volume courant expiré sous VNI inférieur à 8 ml/kg de poids idéal et ceux ayant un volume courant supérieur à 8 ml/kg. Par ailleurs, nous avons comparé les durées de séjour en réanimation et à l'hôpital entre les patients intubés et non intubés. Sur ces données rétrospectives, nous recherchons également à identifier des facteurs de risque d'échec de la VNI.

Le critère de jugement principal était la mortalité à 28 jours. Les critères de jugements secondaires étaient la mortalité à 90 jours, le taux d'intubation, la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital.

## **MATERIEL ET METHODES**

### **1. Type d'étude**

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective, monocentrique dans le service de réanimation polyvalente du Centre Hospitalier Universitaire de Saint Pierre de la Réunion. Nous avons sélectionné des patients répondant à la définition du SDRA et ayant bénéficié, au moins initialement, d'une ventilation non invasive de 2010 à 2015.

### **2. Critères d'inclusion**

Parmi les patients majeurs admis dans notre service de réanimation polyvalente, nous avons recruté ceux ayant présenté au cours de leur séjour un SDRA selon les critères de Berlin, soit les patients ayant présenté une détresse respiratoire aiguë ou une détérioration de leur état respiratoire de façon aiguë (délai inférieur à 7 jours), avec une rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inférieur ou égal à 300 mmHg sous ventilation non invasive avec une PEP au moins égale à 5 cmH<sub>2</sub>O, présentant des opacités parenchymateuses bilatérales à la radiographie thoracique non attribuables à une autre cause (masse, atélectasie, épanchement pleural) et d'origine non totalement cardiaque.

Les patients devaient être ventilés initialement par ventilation non invasive pendant au moins une heure.

Le recueil des données cliniques et biologiques a été fait de manière rétrospective. Les paramètres biologiques ont été relevés à partir du dossier patient partagé (Crossway), les paramètres ventilatoires ont été recueillis à partir des relevés réalisés par les infirmier(e)s du service au cours de leur surveillance, les paramètres cliniques ont été relevés à partir du dossier médical des patients.

### **3. Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion étaient:

- Patients mineurs
- Patient recevant la ventilation non invasive pendant moins d'une heure avant l'intubation, nous avons considéré cette séance de VNI comme méthode de pré-oxygénation.

### **4. Caractéristiques des patients:**

Pour chaque patient inclus, nous avons recueilli les données démographiques (âge, sexe, antécédents médicaux majeurs dont respiratoires, diabète, insuffisance rénale chronique, immunodépression définie par une chimiothérapie récente, un déficit en

immunoglobulines, une neutropénie inférieure à 1,5 G/L ou une lymphopénie inférieure à 1 G/L, dénutrition définie par un IMC inférieure à 17 ou une perte de poids récente de plus de 5 kg le dernier mois ou 10 kg sur les 6 derniers mois). La gravité du patient a été évaluée grâce aux indices pronostiques que sont les scores McCabe, IGS2 (indice de gravité simplifié) et SOFA score (Sequential Organ Failure Assessment) à l'admission, ainsi que l'existence ou non d'un état de choc à l'admission.

Les données relatives au SDRA concernaient son étiologie (pneumopathie bactérienne documentée ou non, grippe, autre pneumopathie d'origine virale, pneumopathie d'origine médicamenteuse (amiodarone, bléomycine, méthotrexate), pancréatite aiguë, TRALI, origine post-traumatique, origine indéterminée), son retentissement (nécessité d'amines vasopressives à l'admission, présence de lactates pouvant faire évoquer un bas débit cardiaque à l'admission ou une hypoxémie majeure), et le délai de prise en charge (délai d'introduction de la VNI). Les paramètres respiratoires suivants (fréquence respiratoire, pression artérielle en CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>), pression artérielle en O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>), rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, saturation artérielle en oxygène (SaO<sub>2</sub>), pH) étaient recueillis à l'instauration de la VNI puis à H1, H4, H12, H24 et H48 pour la fréquence respiratoire, le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> et la SaO<sub>2</sub>.

Nous avons cherché à décrire la façon dont la VNI était réalisée dans notre service en recueillant les paramètres suivants : durées des séances de VNI prescrites et réalisées durant les trois premiers jours de VNI, les PEP et Vte moyens appliqués au cours des trois premiers jours de ventilation, la durée totale des séances de VNI. Nous avons également recherché la réalisation d'un traitement ventilatoire complémentaire par oxygénothérapie à haut débit (dont nous avons évalué la durée d'utilisation quotidienne au cours des trois premiers jours de VNI et la durée totale). Nous avons évalué la compliance du patient (le patient était défini peu compliant lorsqu'il recevait des neuroleptiques ou anxiolytiques et qu'il était décrit agité dans les dossiers médicaux ou para-médicaux). Nous avons recherché à évaluer le taux d'échec de la VNI, défini par la nécessité d'une intubation.

Si le patient était intubé, nous avons recueilli le délai entre le début des signes et l'intubation ainsi que le délai entre l'instauration de la VNI et l'intubation. Les scores de gravité que sont l'IGS2 et le SOFA dans les 24 heures précédant l'intubation ont été calculés. Concernant les paramètres cliniques et biologiques, nous avons limité le recueil au rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> et à la fréquence respiratoire avant l'intubation.

## **5. Analyses Statistiques**

Les variables qualitatives ont été décrites sous forme de pourcentage / effectif. Les variables quantitatives ont été décrites sous forme de moyenne ± écart type/ médiane et quartiles.

Pour les analyses univariées, les tests du  $\chi^2$  pour les variables qualitatives ou fisher pour les petits effectifs ont été utilisés. Pour les variables quantitatives, le test t de Student a été utilisé. La significativité a été fixée à 0.05.

L'analyse multivariée du Décès à J 28 a été faite sur les variables ayant à la fois moins de 15% de valeurs manquantes et une p-value inférieure à 0.2 dans l'analyse univariée. Les résultats de la régression logistique sont présentés sous forme de p-value et odd-ratio avec intervalle de confiance.

Tous les traitements ont été effectués avec le logiciel R 3.2.2.

## RESULTATS

### 1. Analyses descriptives

Nous avons inclus au total 73 patients ventilés par VNI pour un SDRA léger ou modéré à sévère entre janvier 2010 et Octobre 2015. Les caractéristiques démographiques initiales de ces patients sont rappelées dans le tableau 1.

**Tableau 1: Caractéristiques initiales des patients**

	<b>n= 73</b>
Age (ans)	62 ± 13
Hommes (%)	67 / 49
Femme (%)	33 / 24
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24 ± 5
Albuminémie (g/L)	25 ± 6,6
Comorbidités	
Diabète (%)	38 / 28
Immunodépression (%)	33 / 24
Insuffisance rénale chronique (%)	15 / 11
BPCO (%)	18 / 13
Asthme (%)	5,5 / 4
Insuffisance cardiaque chronique (%)	8,2 / 6
Cancer évolutif (%)	25 / 18
Dénutrition (%)	40 / 29
Type d'admission en réanimation	
Médicale (%)	84 / 61
Chirurgicale (%)	16 / 12
Scores de gravité	
IGS2	51 ± 19
SOFA Score	7,3 ± 4,2
McCabe 1 (%)	57 / 42
McCabe 2 (%)	32 / 23
McCabe 3 (%)	11 / 8
Etat de choc à l'admission	16 / 12

Variables quantitatives exprimées en moyenne ± écart-type

Variables qualitatives exprimées en % / n

IMC : indice de masse corporelle

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

Plus de deux tiers des patients présentaient un SDRA dans les suites d'une infection pulmonaire (virale ou bactérienne), soit 77% (Tableau 2). Le SDRA était secondaire à une infection grippale dans 11% des cas. Parmi les autres étiologies du SDRA, on retrouvait 2 patients ayant présenté une pancréatite aiguë, un patient avec un TRALI, un avec une hémorragie intra-alvéolaire et 4 SDRA dans les suites d'une pneumopathie d'origine

médicamenteuse. Notre unité étant une réanimation polyvalente, 16% des SDRA se développaient dans un contexte post-opératoire.

L'hospitalisation en réanimation se faisait en moyenne 42 heures après les premiers signes cliniques que représentaient généralement une dyspnée fébrile ou non, une toux. En revanche, la médiane n'était que de 24h. En effet, 14% des patients présentaient la détresse respiratoire au cours de leur séjour en réanimation, il s'agit dans la majorité des cas des patients hospitalisés en réanimation pour prise en charge post-opératoire.

**Tableau 2: Etiologie du SDRA**

<b>Etiologie du SDRA</b>	<b>% / n=73</b>
Pneumopathie bactérienne documentée (%)	37 / 27
Grippe (%)	11 / 8
Pneumopathie virale (%)	6 / 4
Pneumopathie infectieuse non documentée (%)	23 / 17
<b>SDRA d'origine extra-pulmonaire (%)</b>	<b>23 / 17</b>

Variables qualitatives exprimées en % / n

Le délai entre l'apparition des critères de SDRA et la mise sous VNI était en moyenne de 13h et la médiane était à 5h.

Les paramètres respiratoires des patients à l'initiation de la VNI sont colligés dans le tableau 3. Les patients étaient en détresse respiratoire cliniquement puisque polypnéiques à 34 par minute en moyenne. Ils étaient très hypoxémiques avec un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> moyen en début de VNI à 132 mmHg. La plupart étaient donc en SDRA modéré à sévère. Parmi eux, 31% avaient un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> initial inférieur à 100. Il s'agissait le plus souvent d'une hypoxémie pure sans hypercapnie, en témoigne la capnie moyenne à 39 mmHg en début de VNI. Nous retrouvons 21% de patients avec une capnie supérieure à 45 mmHg (et 7% avaient un PaCO<sub>2</sub> supérieure à 65 mmHg).

**Tableau 3: Paramètres respiratoires et gazométriques en début de VNI**

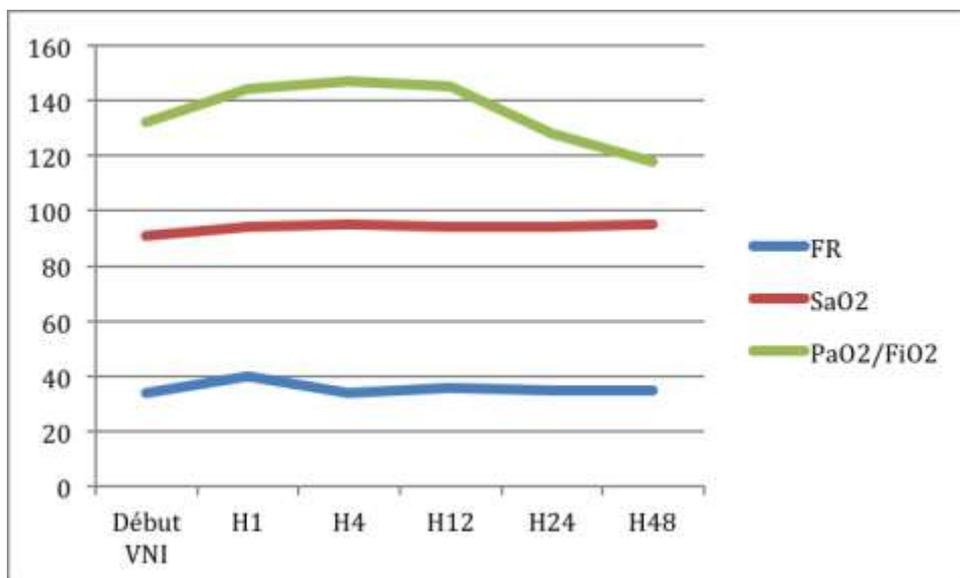
	<b>n=73</b>
Fréquence respiratoire (/minute)	34 ± 11
pH	7,40 ± 0,1
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	39 ± 17
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	78 ± 42
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	132 ± 61
SaO <sub>2</sub> (%)	91 ± 6,7
Lactatémie (mmol/l)	2,1 ± 1,7

Variables quantitatives exprimées en moyenne ± écart-type

En ce qui concerne la gravité, on note que 16% des patients présentaient un état de choc à l'admission (la lactatémie moyenne était de 2.1 mmol/L).

Concernant l'évolution des patients sous VNI, les paramètres respiratoires étaient relativement stables (fréquence respiratoire, SaO<sub>2</sub>). En revanche, le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> avait une tendance à la baisse au fil du temps après une amélioration initiale (figure 11).

A H4, 12% des patients sont intubés, 34% à H12, 48% à H24 et 67% à H48.



FR : fréquence respiratoire (/ minute)  
 SaO<sub>2</sub> : Saturation artérielle en oxygène (%)  
 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (mmHg)

Fig 11: Evolution pendant les 48 premières heures de VNI de trois paramètres : fréquence respiratoire, rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>

La durée de VNI prescrite était similaire à ce que le patient recevait vraiment (figure 13). La PEP moyenne appliquée était de 6,4 cmH<sub>2</sub>O et la durée moyenne de VNI totale était de 24 heures.

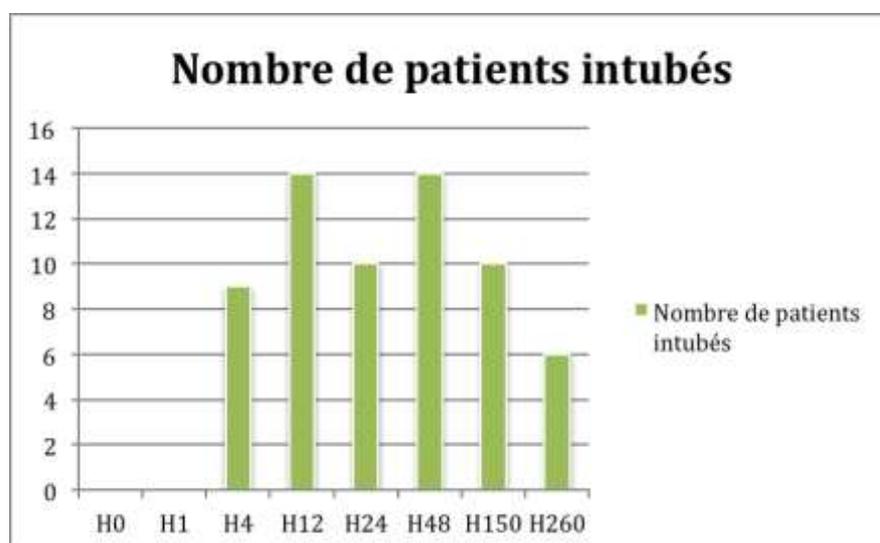


Fig. 12 : Nombre de patients intubés en fonction du temps (h)

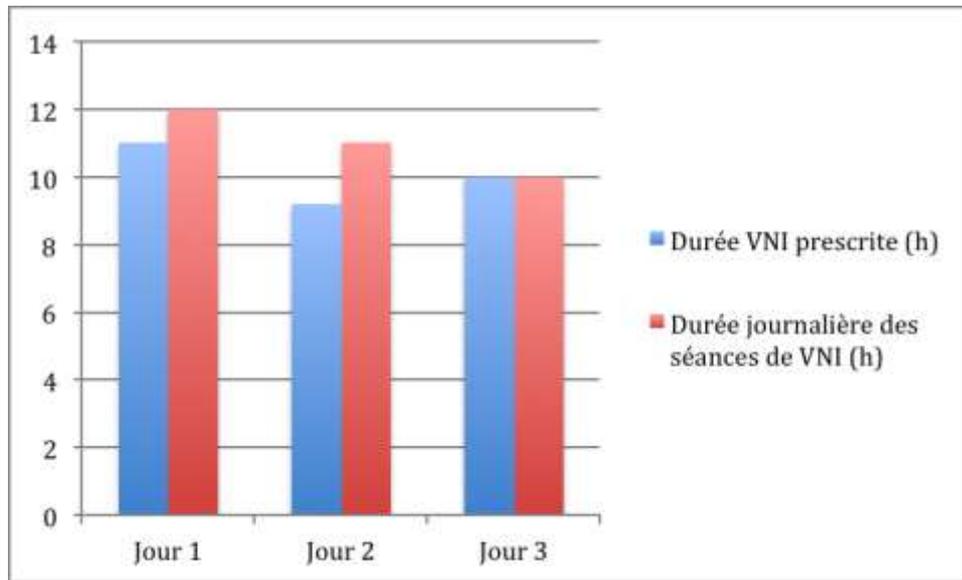


Fig. 13 : Comparaison des durées moyennes quotidiennes des séances de VNI prescrites aux durées moyennes de séances réellement réalisées

Le niveau de compliance à la VNI était bon avec 73% des patients jugés compliants. Parmi les patients intubés, on note cependant 15% de patients agités n'ayant pas pu faire la VNI dans des bonnes conditions. Pour ces patients, le manque de compliance a été un des critères menant à l'intubation.

Dans notre cohorte, 92% des patients ont finalement été intubés. Les caractéristiques des patients au moment de l'intubation sont présentées dans le tableau 4. Les critères d'intubation étaient la majoration ou l'absence d'amélioration de l'hypoxémie ( $PaO_2/FiO_2$  moyen au moment de l'intubation 117 mmHg), l'épuisement respiratoire (définie par l'apparition ou la majoration de l'hypercapnie), une aggravation des signes de détresse respiratoire (fréquence respiratoire moyenne à l'intubation à 39 par minute et un  $V_{te}$  moyen à 694 mL signant probablement une trop grande demande ventilatoire), la non compliance du patient et/ou l'apparition d'un état de choc (lactatémie moyenne à l'intubation 4.4 mmol/L). En effet, 4 patients ont développé un état de choc secondairement sous VNI. Finalement, 22% des patients ont nécessité des amines vasopressives au cours de l'évolution du SDRA en dehors de l'intubation. Parmi les patients intubés, 94% ont nécessité un support hémodynamique par vasopresseurs (noradrénaline). La durée moyenne entre le début du SDRA et l'intubation était de 47 heures (pour une médiane à 27 heures). Le délai moyen d'intubation après l'initiation de la VNI était de 41 heures (pour une médiane à 22 heures).

Quatre patients ont nécessité une épuration extra-rénale avant intubation. Parmi eux, il n'y avait qu'un patient avec une insuffisance rénale chronique et aucun insuffisant rénal chronique dialysé. Après la mise sous ventilation invasive, 23% de nos patients ont nécessité une épuration extra-rénale.

**Tableau 4: Caractéristiques des patients avant intubation**

	<b>n = 67</b>
Délai VNI/Intubation (h)	41 ± 57
Délai SDRA/Intubation (h)	47 ± 58
IGS2 des 24h avant intubation	45 ± 14
SOFA Score des 24h avant intubation	7,8 ± 3,9
Fréquence respiratoire avant intubation (/minute)	39 ± 10
PaO2/FiO2 avant intubation (mmHg)	117 ± 61
Vte avant intubation (ml)	569 ± 174
Lactatémie avant intubation (mmol/l)	4,4 ± 16,3

Variables quantitatives exprimées en moyenne ± écart-type

En ce qui concerne les effets indésirables de la ventilation mécanique (tableau 5), 18% des patients ont développé une PAVM. Toutes les PAVM sont apparues après mise sous ventilation invasive. Onze pourcent de nos patients ont développé des escarres. Nous avons relevé la présence d'un barotraumatisme (pneumothorax) chez 4% des patients (soit 3 patients). La prévalence de la neuromyopathie de réanimation dans notre cohorte était de 10%. Tous les patients ayant développé ces trois types de complications avaient été intubés. Le taux d'auto-extubation était de 3%. Parmi les complications propres à la VNI, un patient a présenté une distension gastrique et un patient a développé une conjonctivite (pas de complication type ulcération ou nécrose cutanée retrouvée).

**Tableau 5: Effets indésirables de la ventilation mécanique et alitement prolongé**

	<b>n = 73</b>
PAVM (%)	18 / 13
Barotraumatismes (%)	4,1 / 3
Auto-extubation (n=67, %)	2,7 / 2
Neuromyopathie de réanimation (%)	9,6 / 7
Escarres (%)	11 / 8

Variables qualitatives exprimées en % / n

PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

Dans cette cohorte, 53% des patients ont présenté une défaillance d'organe autre que pulmonaire. Parmi eux, un seul n'avait pas été mis sous ventilation invasive car une LATA avait été formalisée.

La mortalité en réanimation était identique à la mortalité à J28 et s'élevait à 66%. La mortalité à J90 était de 67%. Parmi les causes de décès retrouvées, 44% des patients ont présenté un état de choc réfractaire et 34% une hypoxémie réfractaire, 4% sont décédés d'un arrêt cardiaque. Dans le groupe de patients intubés, la mortalité à J28 s'élevait à 67%.

Une LATA avait été décidée pour 26% des patients. Parmi eux, un seul n'était pas décédé à J90.

La durée moyenne de séjour en réanimation était de 17 jours et la durée de séjour moyenne à l'hôpital de 24 jours.

## 2. Analyses comparatives

Parmi les variables pouvant être d'éventuels facteurs confondants en terme de mortalité, seuls l'IGS2 plus élevés et le SDRA secondaire à une autre cause que la pneumopathie bactérienne étaient associés à une mortalité plus élevée à J28 (tableau 6). Il est intéressant de noter que le SOFA Score, l'immunodépression, la présence d'un état de choc à l'admission, l'apparition d'une défaillance d'organe, le rapport PaO2/FiO2 en début de VNI, le délai de mise en place de la VNI et surtout sa durée (fig. 14 et 15) ne paraissaient pas associés à la mortalité à J28.

En revanche, l'analyse multivariée ne retrouvait aucune de ces variables comme associée à la mortalité à J28 ou J90.

Nous avons également recherché à étudier l'effet du rapport PaO2/FiO2 sur la mortalité à J28 (tableau 6). Pour cela, nous avons fait 3 classes en fonction du rapport PaO2/FiO2 afin de pouvoir comparer nos résultats à ceux apparaissant dans la conférence de Berlin. L'analyse ne montrait pas de corrélation entre la classe de PaO2/FiO2 et la mortalité à J28. En ce qui concerne le Vte moyen appliqué au cours de la VNI, il était de 9 ml/kg de poids idéal chez les patient vivants à J28 et 9,6 chez les patients décédés à J28. La différence entre les deux groupes n'était pas significative ( $p=0.38$ ).

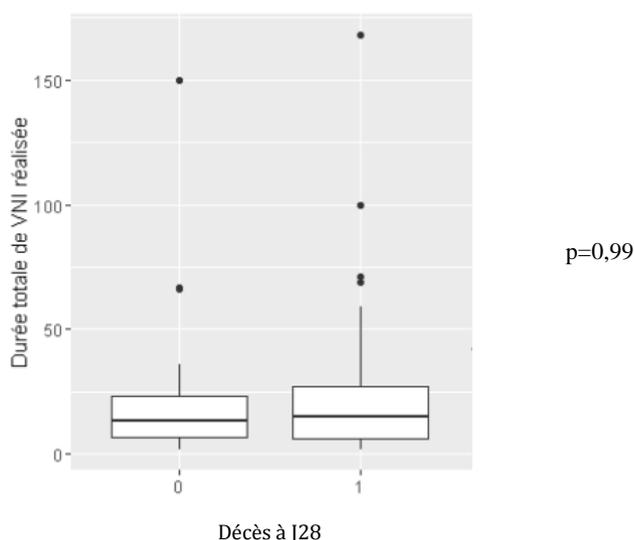
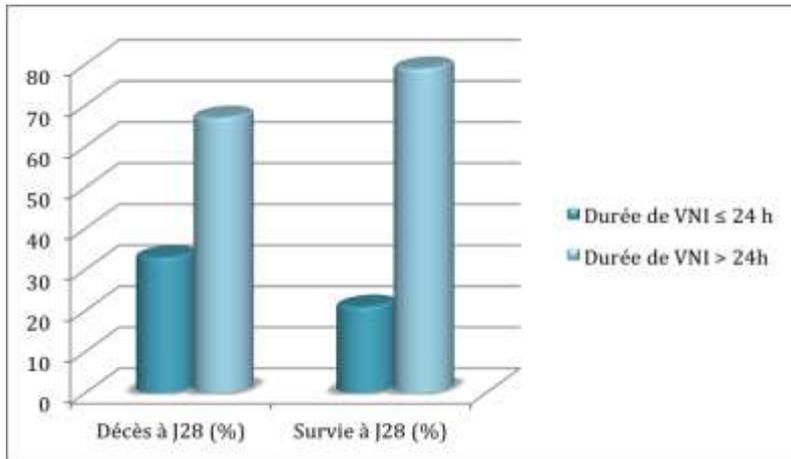


Fig. 14 : Diagramme en boîte du risque de décès à J28 en fonction de la durée totale moyenne de VNI en heure



p=0,41

Fig. 15 : Pourcentage de décès en fonction de la durée de la VNI inférieure ou égale ou bien supérieure à 24h

Par ailleurs, parmi les patients vivants à J28, 25% avaient bénéficié de VNI réalisée avec un volume courant inférieur à 8 ml/kg de poids idéal, il en est de même pour les patients décédés à J28, il n'y avait pas de différence entre les groupes.

L'IGS2 moyen du groupe des patients décédés était de 55 contre 41 pour le groupe des patients vivants à J28 (p=0,003). Par ailleurs, l'origine du SDRA des patients vivants à 28 jours était le plus souvent une pneumopathie d'origine bactérienne (58% dans le groupe de patients vivants contre 27% dans le groupe des patients décédés, p=0,02).

L'analyse de la mortalité à J90 retrouve une association avec l'IGS2 (IGS2 moyen à l'entrée des patients décédés était à 55 et celui des non décédés à J90 était à 40, p=0,002) et le score de McCabe. Les scores de McCabe 2 et 3 étaient plus représentés dans le groupe de patients décédés à J28 (respectivement 39% et 14%) alors que le score McCabe 1 était plus représenté chez les patients vivants à J28 (81%, p=0,05).

**Tableau 6: Recherche de facteurs de risque de mortalité**

	Décès à J28 (n=58)	Survie à J28 (n=24)	p value
<b>Causes du SDRA</b>			
Pneumopathie d'origine bactérienne	27 / 13	58 / 14	0,02
Grippe	6 / 3	21 / 5	0,11
<b>Antécédents</b>			
Cancer évolutif	29 / 14	12 / 3	0,15
Immunodépression	31 / 15	33 / 8	1
<b>Rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>			0,14
< 100 mmHg (%)	60 / 27	50 / 12	
Entre 100 et 200 mmHg (%)	31 / 14	50 / 12	
≥ 200 mmHg (%)	9 / 4	0 / 0	
<b>Paramètres respiratoires en début de VNI</b>			
Rapport moyen PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> en début de VNI (mmHg)	129	138	0,58
Fréquence respiratoire moyenne en début de VNI (/min)	34	36	0,23
SaO <sub>2</sub> moyenne en début de VNI (%)	91	90	0,54
<b>Modalités de réalisation de la VNI</b>			
Durée moyenne totale de VNI réalisée (h)	24	24	1
Vte > 8 ml/kg de poids idéal (%)	75 / 27	75 / 12	1
Vte moyen pendant la VNI (ml/kg de poids idéal)	9,6	9	0,38
<b>Gravité des patients</b>			
Etat de choc à l'admission (%)	21 / 10	8 / 2	0,31
IGS2 à l'admission	55	41	0,003
SOFA Score à l'admission	7,5	7	1
<b>McCabe</b>			0,059
McCabe 1 (%)	48 / 23	79 / 19	
McCabe 2 (%)	38 / 28	17 / 4	
McCabe 3 (%)	15 / 7	4 / 1	

Variables quantitatives exprimées en moyenne ± écart-type

Variables qualitatives exprimées en % / n

Afin d'étudier les facteurs de risque d'échec de la VNI, nous avons retiré de l'analyse les patients mis en LATA au cours de l'hospitalisation. Parmi les caractéristiques initiales des patients, deux variables étaient associées à l'échec de la VNI (tableau 7). Il s'agissait du délai entre l'apparition du SDRA et l'initiation de la VNI qui était significativement plus élevé dans le groupe échec de VNI (13h contre 1h dans le groupe de patients non intubés, p=0,003, fig. 16) et le SOFA Score (11 dans le groupe échec de VNI contre 7 dans le groupe réussite de VNI, p=0,002).

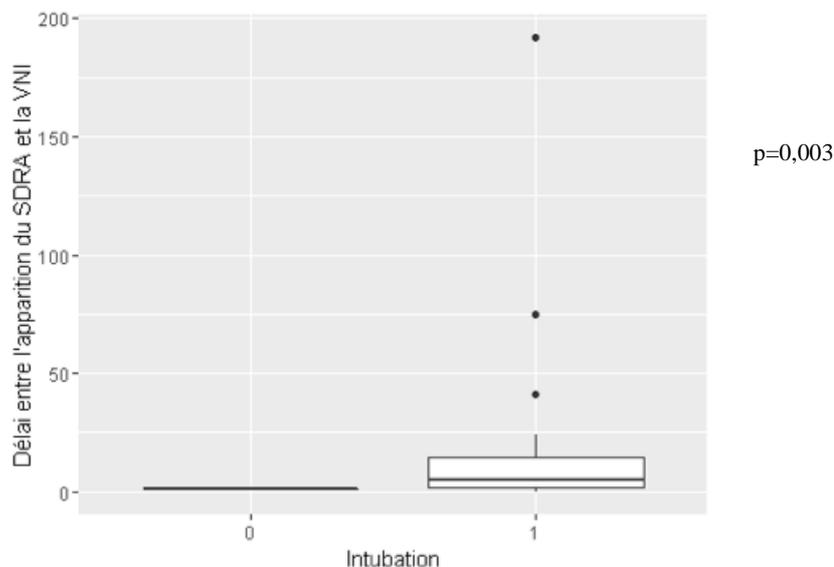


Fig. 16 : Diagramme en boîte représentant le risque d'intubation en fonction du délai entre l'apparition du SDRA et la mise en place de la VNI (en h)

Le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> au moment de l'initiation de la VNI (fig. 17) et le Vte moyen au cours de la VNI n'apparaissent pas dans notre étude comme des facteurs de risque d'échec de la VNI. De même, l'IGS2 n'était pas significativement différent chez les patients intubés et non intubés (respectivement 52 et 38, p=0,57). La présence d'un état de choc à l'admission ne représentait également pas un facteur de risque de mise sous ventilation invasive.

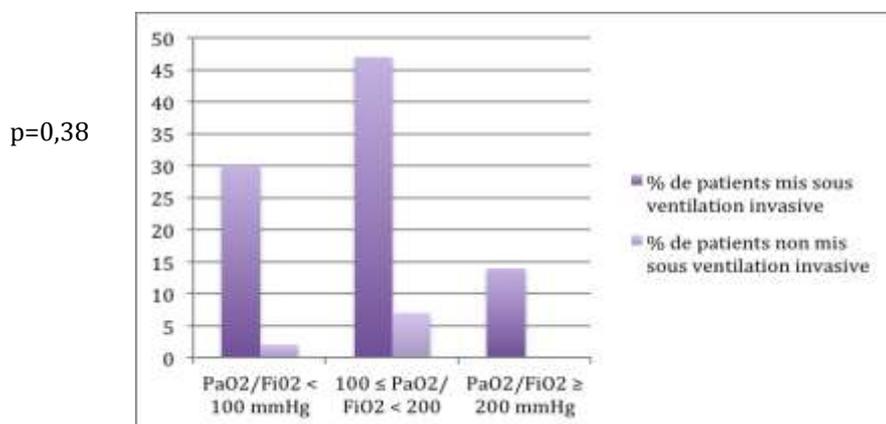


Fig. 17 : Répartition des patients mis sous ventilation invasive ou non en fonction de la classe de rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> selon les critères de Berlin

Les patients mis sous ventilation invasive avaient des durées de séjour en réanimation et à l'hôpital significativement plus longues (respectivement 18 jours dans le groupe intubés et 5 jours dans le groupe non intubés, p<0,001, 25 jours pour les patients intubés contre 7 jours dans le groupe non intubés, p=0,001).

**Tableau 7: Recherche de facteurs de risque d'intubation**

	Echec de VNI (n=67)	Réussite de VNI (n=6)	p value
<b>Terrain</b>			
BPCO (%)	18 / 9	0 / 0	1
Présence d'un cancer évolutif (%)	18 / 9	33 / 1	0,47
Dénutrition (%)	31 / 15	33 / 1	1
Diabète (%)	39 / 20	67 / 2	0,56
Insuffisance cardiaque chronique (%)	12 / 6	0 / 0	1
Immunodépression (%)	25 / 13	67 / 2	0,18
Motif d'admission chirurgical (%)	18 / 9	33 / 1	0,47
<b>Causes SDRA</b>			
Pneumopathie bactérienne documentée (%)	37 / 19	33 / 1	1
Pneumopathie infectieuse non documentée (%)	24 / 12	0 / 0	1
Grippe (%)	14 / 7	0 / 0	1
SDRA d'origine extra-pulmonaire (%)	22 / 11	33 / 1	0,54
<b>Gravité initiale des patients</b>			
IGS2	52 ± 21	38 ± 26	0,57
SOFA Score	7 ± 4	11 ± 1	0,002
<b>McCabe</b>			0,44
1 (%)	65 / 33	33 / 1	
2 (%)	27 / 14	67 / 2	
3 (%)	8 / 4	0 / 0	
Etat de choc à l'admission (%)	18 / 9	0 / 0	1
<b>Caractéristiques en début de VNI</b>			
Fréquence respiratoire moyenne (/minute)	34 ± 11	38 ± 8	0,23
SaO2 moyenne (%)	92 ± 6	83 ± 9	0,21
Lactatémie (mmol/l)	2,1 ± 1,8	1,8 ± 1	0,71
Délai moyen entre l'apparition des signes respiratoires et le SDRA (h)	40 ± 57	113 ± 173	0,54
Délai moyen entre début du SDRA et début de VNI (h)	13 ± 29	1 ± 0	0,003
<b>Rapport PaO2/FiO2</b>			0,64
< 100 mmHg (%)	58 / 28	100 / 3	
Entre 100 et 200 mmHg	33 / 16	0 / 0	
≥ 200 mmHg	8 / 4	0 / 0	
<b>VNI</b>			
Vte moyen ≤ 8 ml/kg de poids idéal (%)	28 / 10	0 / 0	1
Vte moyen (ml/kg de poids idéal)	9 ± 2	10 ± 1	0,65
Compliance incorrecte du patient (%)	24 / 12	0 / 0	1
Durée moyenne totale de VNI (h)	21 ± 26	24 ± 18	0,81
Réalisation d'Optiflow (%)	24 / 12	67 / 2	0,16
PEP moyenne appliquée (cmH2O)	6 ± 1,3	8 ± 3	0,36
Nécessités d'amines vasopressives pendant la VNI	24 / 12	0 / 0	1

Variables quantitatives exprimées en moyenne ± écart-type

Variables qualitatives exprimées en % / n

## DISCUSSION

Le score IGS2 était associé à la mortalité à 28 jours. Le SDRA secondaire à une pneumopathie d'origine bactérienne était associé à la survie à 28 jours. La durée de ventilation non invasive n'était pas associée à la mortalité. Le retard à l'instauration de la VNI et le SOFA score étaient associés à l'échec de la VNI. Les durées de séjour en réanimation et à l'hôpital étaient significativement plus longues pour les patients mis sous ventilation invasive.

### **1. Validité externe**

#### *1. 1. Caractéristiques de la population étudiée*

Les caractéristiques initiales de notre cohorte ne représentent pas tout à fait ce qu'on peut retrouver dans la littérature. Les caractéristiques démographiques que sont l'âge, le sexe et l'IMC sont similaires à celles que l'on peut retrouver dans d'autres études comme PROSEVA (10). En revanche, les comorbidités de nos patients sont plus importantes. On constate une proportion importante de diabétiques dans notre cohorte (38% contre 20% dans l'étude de Guérin et al. (10)). La forte prévalence du diabète à la Réunion (8.8% contre 4.4% en France métropolitaine selon le rapport de l'Institut National de Veille Sanitaire en 2010) est probablement responsable de cette différence. De même, on retrouve trois fois plus d'insuffisants rénaux chroniques que dans PROSEVA (15% versus 5%(10)), différence probablement en partie liée à la plus forte prévalence du diabète à la Réunion. Notre cohorte compte également plus de patients BPCO (18% versus 10% dans PROSEVA (10)). Si les données épidémiologiques sont disponibles pour la France métropolitaine, elles ne le sont pas pour les DOM, il est donc difficile de rattacher cette discordance à la différence de prévalence des BPCO dans ces deux régions. Il en est de même pour la prévalence dans notre cohorte des cancers et patients immunodéprimés.

De plus, nos patients ont des scores pronostiques à l'admission plus élevés. Dans l'étude de Guérin et al., les patients étaient plus souvent McCabe A (80%, contre 18% pour B et 0,5% pour C)(10). Les patients de notre cohorte étaient aussi plus souvent McCabe A mais en proportion moindre (56%), que McCabe B et C (respectivement 32% et 11%). De même, le score IGS2 à l'admission de nos patients était très élevés à 51 (contre 46 dans PROSEVA (10), 25 dans FLORALI (118) et 36 dans l'étude de Carteaux et al. (119)). En revanche, dans l'étude de Guérin et al., les patients avaient un SOFA score plus élevé (7 dans notre étude contre 10 dans PROSEVA (10), alors qu'il n'est que de 3,6 dans FLORALI (118)). Nous n'avons pas recueilli tous les paramètres du SOFA score mais on peut déjà constater que la proportion des patients en état de choc à l'admission dans l'étude de Guérin et al (10) est bien plus importante (78% contre seulement 16% dans notre étude).

Les patients de notre cohorte présentaient une hypoxémie majeure. Le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> moyen était de 132 mmHg, quasiment un tiers des patients (31%) était en SDRA sévère et 42% en SDRA modéré. Ces caractéristiques se rapprochent de la cohorte des patients immunodéprimés qu'avaient étudiée Hilbert et al. en 2001 (13) avec un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> moyen à 136 mmHg dans le groupe de patients traités initialement par VNI. Nos patients étaient plus hypoxémiques que dans FLORALI où le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> moyen était de 156 mmHg dans le groupe oxygénothérapie à haut débit et 149 mmHg dans le groupe VNI. Dans l'étude de Thille et al., il n'y avait que 23% de patients en SDRA sévère (120), 77% des patients de FLORALI présentaient un SDRA modéré à sévère à l'inclusion (118) alors que ce taux était de 88% de notre étude. Dans l'étude de Carteaux et al. (119), le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> moyen des patients du groupe ayant réussi la VNI était de 177 mmHg (contre 122 dans le groupe des patients ayant nécessité l'initiation d'une ventilation invasive). Dans notre unité, nous utilisons la VNI pour des patients très hypoxémiques pas forcément hypercapniques. Il s'agit d'une utilisation de VNI décrite mais décriée dans la littérature (12,13,111).

L'étude des paramètres respiratoires initiaux des patients lors de l'initiation de la VNI montre que malgré les 18% de patients BPCO inclus, seulement 21% des patients présentaient une hypercapnie. Ceci corrobore le fait qu'il s'agisse de patients hypoxémiques dont la majorité n'était pas hypercapnique, aussi bien dans le groupe de patients intubés que non intubés. Dans l'étude FLORALI, les patients présentant des caractères confondants comme une hypercapnie supérieure à 45 mmHg et une décompensation cardiaque ont été exclus de l'analyse (118). Nous n'avons pas exclu ces patients car nous avons choisi de respecter les critères de SDRA défini selon Berlin et d'être plus représentatif de notre réelle population de patients.

Le délai moyen entre l'apparition des premiers signes respiratoires et l'hospitalisation en réanimation était assez long (42 heures). Deux hypothèses peuvent expliquer ce retard. Il peut être dû à une consultation tardive des patients aux urgences ou bien à une dégradation rapidement progressive dans les suites d'une infection qui pouvait paraître banale. Dans tous les cas, la gravité des patients à l'admission en réanimation laisse préjuger un possible retard de prise en charge. Par ailleurs, le délai moyen entre l'apparition des critères de SDRA et la mise sous VNI était également long, 13 heures. Ceci peut s'expliquer par une difficulté diagnostique du SDRA et/ou la mise en place d'un traitement symptomatique de l'hypoxémie par des séances d'oxygénothérapie à haut débit en première intention. Dans notre cohorte, 30% des patients bénéficiaient de cette oxygénothérapie en alternance avec les séances de VNI.

La durée quotidienne des séances de VNI était suffisante car en moyenne supérieure à 8 heures par jour (118,119).

## 1. 2. Etude de la mortalité

La mortalité à J28 dans notre étude s'élevait à 66%. Ce taux de mortalité est particulièrement important si on le confronte aux études publiées récemment sur le SDRA (34% dans l'étude française de Carreaux et al. (119), 33% dans l'étude chinoise de Shihan et al. (121), 16% dans l'étude française PROSEVA dans le groupe décubitus ventral,(10)). L'étude d'Antonelli et al. retrouve un taux de mortalité de 53% dans le groupe VNI de patients en SDRA. Ils avaient montré une réduction du taux de mortalité de 61 à 53% dans le groupe VNI de façon significative (111) suggérant l'intérêt de la VNI en phase précoce du SDRA chez des patients sélectionnés.

Le taux de mortalité de notre cohorte est à corrélérer à la gravité de nos patients. Les scores de gravité à l'entrée en réanimation sont élevés, l'IGS2 moyen était à 51 et le SOFA moyen à 7. Ceux-ci sont très élevés par rapport à ce qu'on peut retrouver dans les études portant sur le SDRA. On peut notamment citer l'étude PROSEVA où le SAPSII moyen était à 46 (10), et l'étude de Carreaux et al. où le SAPSII moyen était à 40 et le SOFA à 6 dans le groupe échec de VNI (119).

Cette différence peut s'expliquer par des défaillances d'organes multiples précoces (53% de patients ont développé une défaillance multi-organes). Certaines sont liées aux décompensations des nombreuses comorbidités précédemment décrites. Par ailleurs, les taux de patients dénutris et immunodéprimés étaient élevés (respectivement 40% et 33%). Un IGS2 à 50 correspond à une mortalité prédite à 46% et un SOFA Score à 7 correspond à une mortalité prédite entre 15 et 20%. Si on exclut de l'analyse les patients décédés à la suite d'une limitation ou d'un arrêt des thérapeutiques actives, le taux de mortalité diminue à 45%, ce qui correspond aux mortalités prédites notamment par l'IGS2 moyen d'entrée. Par ailleurs, l'étude de Thille retrouve une mortalité à 46% parmi les patients intubés, ce qui correspond aux données de notre cohorte. De même, la mortalité après intubation de patients en détresse respiratoire aiguë hypoxémique était de 60% dans plusieurs études dont celles de Demoule et al. et Rana et al. (12,122). La population de l'étude de Demoule et al. était hétérogène et des patients en décompensation cardio-respiratoires étaient inclus. En revanche, l'étude de Rana n'incluait que des patients en ALI selon les critères de l'AECC.

Par ailleurs, si on compare nos résultats à la mortalité selon les critères de Berlin (4), nous remarquons que notre mortalité est plus élevée pour les patients ayant un SDRA sévère (74% dans notre étude à 28 jours contre 45%). Pour les patients en SDRA modéré, la mortalité est identique (31% dans notre étude contre 32% dans la littérature selon les critères de Berlin). Elle est plus faible dans notre étude pour les SDRA légers (9% dans notre cohorte contre 27%). Nous pouvons essayer d'expliquer cette différence par la gravité de nos patients et un possible retard à l'intubation (40).

### *1. 3. Etude des facteurs de risque de mortalité*

Le score IGS2 élevé à l'admission était associé à la mortalité à 28 jours. La pneumopathie d'origine bactérienne était associée à la survie à 28 jours. En revanche, notre étude ne permettait pas de mettre en évidence une association entre le délai de prise en charge et la mortalité à 28 jours. Il peut s'agir là d'un manque de puissance puisque plusieurs études ont déjà montré qu'un retard de prise en charge était un facteur de risque de mortalité (40,118).

Le lien entre la survie et la pneumopathie bactérienne peut résider dans le fait qu'il s'agisse d'une cause qui peut être rapidement curable (contrairement aux pneumopathies d'origine médicamenteuses notamment). De plus, les pneumopathies bactériennes sont plus souvent focales (contrairement aux pneumopathies virales diffuses), il y a donc plus de parenchyme sain et donc une possible meilleure oxygénation. Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence de lien entre la durée de la VNI et la mortalité, donc de retard à l'intubation. Dans plusieurs études, la réalisation de séances de VNI chez des patients en décompensation respiratoire aiguë hypoxémique et le retard à l'intubation avaient été retrouvés comme facteur de risque de mortalité (120,123,124). Dans l'étude de Schnell et al., l'échec de la VNI était même un facteur de risque de mortalité temps-dépendant (125). Nous avons fait une analyse supplémentaire en comparant la mortalité des patients qui avaient reçu la VNI moins de 24h et ceux l'ayant reçu plus de 24 heures, les résultats n'étaient pas significatifs. L'absence d'association entre la mortalité et la durée de la VNI ne semble pas démasquer de conséquence sur la mortalité d'un éventuel retard à l'intubation. En revanche, notre taux de mortalité est important. Il se pose donc la question de savoir si l'absence de lien retrouvé est due ou non à un manque de puissance de notre étude.

Par ailleurs, pour Confalonieri et al., la mortalité était associée à l'intubation avec un risque relatif de 4 chez des patients hypoxémiques et hypercapniques (123).

### *1. 4. Etude du taux d'échec de la VNI*

Confalonieri et al. (123) avaient montré, dans leur cohorte de patients hypoxémiques (rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inférieur à 250 mmHg mais hypercapniques (PaCO<sub>2</sub> supérieure à 50 mmHg) que la VNI permettait une amélioration du rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> significative seulement à 48 heures (chez les patients non BPCO). La VNI permettait de réduire le taux d'intubation de manière significative de 50 à 21%. Le taux d'intubation de notre cohorte était très élevé (92%) alors qu'on retrouve un taux d'intubation plutôt aux alentours de 50-60% dans la littérature (113,123,126). Ceci découle probablement à nouveau de la gravité des patients à l'entrée en réanimation en particulier sur leur versant hypoxémique, comme en témoigne l'association entre le SOFA score et le risque d'échec de la VNI. Mais ceci remet en question l'intérêt de la VNI chez ces patients. Dans la cohorte de Thille, 84% des patients

en SDRA sévère ont été intubés (120), 94% dans notre cohorte. D'autres études montrent des taux d'échec plus faibles, de l'ordre de 50% (124,118). Les patients de ces études étaient cependant globalement moins graves à l'admission et notamment moins hypoxémiques.

### *1. 5. Recherche de facteurs de risque d'échec de VNI*

Les facteurs de risque d'échec de la VNI dans notre étude étaient le SOFA score élevé et le délai important entre l'apparition du SDRA et la mise en place de la VNI.

Notre étude ne permettait pas de mettre en évidence une association entre le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> en début de VNI et la mortalité ou le risque d'intubation, très probablement du fait de sa faible puissance. En effet, dans la littérature on retrouve un lien entre ces paramètres. En 2007, Antonelli et al. avaient retrouvé comme facteurs de risque d'intubation, chez des patients en détresse respiratoire aiguë hypoxémique, un SAPSII supérieur à 34, un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inférieur ou égale à 175 mmHg à 1 heure de VNI (111). Soixante dix huit pourcent des patients présentant ces deux critères étaient intubés. Soixante dix-neuf pourcent des patients intubés présentaient ces mêmes critères dans l'étude de Thille et al.(120). Dans notre cohorte, 97% des patients intubés présentaient ces critères. Seulement 3% des patients non intubés ne les présentaient pas. Le faible nombre de patients non intubés et le manque de puissance de l'étude étaient probablement responsables du fait que nous ne retrouvions pas ces mêmes facteurs pronostiques.

Ces données corroborent le fait que les patients très hypoxémiques sont à fort risque d'échec de la VNI. Pourtant, parmi les patients non intubés, 94% avaient un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> compris entre 100 et 200 mmHg (tous inférieurs à 175 mmHg) et aucun n'était en SDRA léger à l'admission. Ces données sont d'interprétation discutable aux vues du faible nombre de patients non intubés.

Parmi les autres facteurs de risque d'échec de VNI retrouvés dans la littérature, on peut citer ceux de l'étude de Carrillo et al. (124). Une majoration des opacités pulmonaires à la radiographie, une augmentation de la fréquence cardiaque, une diminution du rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, une diminution des bicarbonates et un score SOFA qui atteint son maximum après une heure de VNI constituaient des facteurs de risque de mise sous ventilation invasive. Dans l'étude de Thille parue en 2013 (120), le risque d'échec de VNI augmentait quand le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> était inférieur à 150 mmHg et lors de la présence d'un cancer actif. Pour Ferrer et al. (113), le SDRA est même un facteur de risque indépendant d'intubation. A la lumière de toutes ces données, on peut donc raisonnablement affirmer qu'un score SAPSII élevé et un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> bas (inférieur à 150 mmHg) sont des facteurs de risque d'échec de la VNI chez les patients en SDRA, expliquant notre taux d'échec important.

Contrairement à ce que l'on peut retrouver dans la littérature, nous n'avons pas pu retrouver d'association entre l'état de choc et l'échec de la VNI. Ceci malgré le fait que tous

les patients présentant un état de choc à l'admission avaient été intubés. Plusieurs études ont montré que la présence d'un état de choc était un facteur de risque d'échec de la VNI (122,124). L'état de choc est d'ailleurs une contre-indication à la VNI selon les dernières recommandations qui datent maintenant de plus de 10 ans. On pourrait penser que ces patients n'ont pas été intubés d'emblée du fait de leur état clinique antérieur (perte d'autonomie ou antécédents majeurs). Mais parmi ces 13 patients en état de choc à l'admission, une LATA a été formulée pour seulement 31% d'entre eux.

Par ailleurs, la réalisation d'une VNI bien conduite, c'est-à-dire avec des volumes courants inférieurs à 8 ml/kg de poids idéal n'était pas associée à une réduction du taux d'intubation ni du taux de mortalité. Malgré l'attention que nous portons à la réalisation de la VNI (en sensibilisant les infirmières, les internes et les médecins du service) sur l'importance du Vte, il est difficile de le maintenir dans les objectifs chez des patients très hypoxémiques avec une demande ventilatoire importante. Dans sa récente étude, Carteaux montre que le Vte et le SAPSII constituent des facteurs de risque indépendants d'échec de la VNI. Ils ont réussi à établir un seuil de Vte à 9,5 ml/kg de poids idéal qui constitue un cut-off fiable dont la sensibilité est de 82% et la spécificité de 87% pour les patients en SDRA modéré à sévère au cours des quatre premières heures de VNI. Dans cette étude, le Vte moyen était de 9,8 ml/kg de poids idéal et seulement 23 % des patients avaient un Vte inférieur à 8 ml/kg de poids idéal. Par ailleurs, Thille et al. ont montré que le risque d'échec de VNI augmente de 29% pour chaque millilitre par kg de poids idéal de Vte supplémentaire (120). Needham avait montré l'importance du Vte en début de prise en charge du SDRA (117). Il retrouve dans son étude qu'une augmentation du Vte de 1 ml/kg de poids idéal par rapport au Vte initial est associée à une augmentation de la mortalité en unité de soins intensifs de 29% et un sur-risque de mortalité globale de 15%. Cette étude peut nous suggérer que l'étude des Vte au cours des premières heures de VNI pourrait aider à évaluer le risque d'échec de VNI et sélectionner au mieux les patients à intuber plus précocement. Dans notre étude, 18% des patients avaient un Vte inférieur à 8 ml/kg de poids idéal et 36% avaient un Vte moyen inférieur à 9,5 ml/kg de poids idéal. Pour Dreyfuss, le principal déterminant des VILI est le volume courant (89). Cependant, en 1988, Mascheroni décrit également une hyperventilation de type pharmacologique capable elle aussi d'induire des lésions pulmonaires (127). La ventilation minute est une agression supplémentaire qui survient sur un parenchyme pulmonaire déjà lésé par une pneumopathie par exemple. Ceci peut potentialiser l'effet délétère d'une ventilation qui ne serait pas protectrice (128). Le volume délivré au patient en VNI est dû à l'effort inspiratoire fourni par le patient, supplémenté d'une aide en pression positive (lorsque le respirateur est réglé en VS-AI). Même lorsque l'aide est réglée au minimum pour diminuer les volumes insufflés (AI+7 pour compenser le circuit et éviter un épuisement du patient sur des efforts inspiratoires trop importants) (129), on peut constater que le volume insufflé est parfois grand (supérieur à 8 ml/kg de poids idéal). Pour contre-balancer ce phénomène, il a été proposé une sédation qui viserait à diminuer le Vte, mais les

Vte ne sont pas rapportés dans les différentes études ayant associé la VNI à une sédation. D'autre part, il s'agit d'un phénomène adaptatif (tout comme la tachycardie dans l'état de choc) dont nous ne sommes pas sûrs qu'il faille l'inhiber. L'autre possibilité évoquée pour diminuer ce risque lié à des Vte trop élevés serait d'intuber les patients plus précocement afin de pouvoir régler la ventilation de manière protectrice (130,131).

En ce qui concerne les patients que nous avons dûs intuber, on constate que les scores de gravité n'étaient pas plus élevés qu'à l'admission (IGS2 et SOFA score moyen dans les 24 heures précédant l'intubation respectivement de 51 et 7,8). En revanche, au moment de l'intubation le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> moyen était de 117 mmHg. Une grande partie de nos patients intubés l'ont été du fait d'une hypoxémie réfractaire (en témoignent en partie l'augmentation de la fréquence respiratoire moyenne qui passe de 34/minute en début de VNI à 39/ minute avant intubation, le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> moyen à l'intubation et l'augmentation de la lactatémie moyenne à 4,4 mmol/l que nous pouvons rattacher en partie à l'hypoxémie puisque seulement 22% des patients avaient un support par amines vasopressives). Dans la cohorte de Carteaux et al. (119), tous les patients avaient également été intubés sur une hypoxémie réfractaire.

Parmi les patients ayant réussi la VNI, un seul était hypercapnique au début de la prise en charge. D'autre part, nous rapportons en partie l'intubation à un inconfort du patient dans 15% des cas (agitation). Dans FLORALI, beaucoup plus de patients avaient été décrits inconfortables (inconfort retrouvé chez 41% des patients). Ces résultats sont cependant difficiles à interpréter. Notre analyse étant rétrospective, l'inconfort du patient n'a pu être relevé de manière objective. Le patient était classé non compliant si c'était noté comme tel dans le dossier ou si le patient avait reçu des traitements contre l'agitation.

### *1. 6. Les effets indésirables liés à la ventilation mécanique*

Les effets indésirables liés à la ventilation étaient de trois ordres, mécaniques, infectieux et liés au décubitus prolongé. En ce qui concerne les barotraumatismes, seulement 3 pneumothorax ont été retrouvés dans la cohorte des 73 patients ventilés, soit 4%. Parmi eux, tous avaient été intubés. Le Vte moyen total de ces patients était de 9.9 ml/kg de poids idéal. Comme nous l'avons vu plus haut, les barotraumatismes sont une complication classique mais peu fréquente de la ventilation mécanique. La prévalence de ce type de complications dans l'étude de Marin et al. s'élève à 2% (126).

Par ailleurs, nous retrouvions un taux de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique de 18%. Parmi ces 13 patients, tous avaient été intubés. Ceci concorde avec ce que l'on peut retrouver dans la littérature. Dans l'étude de Demoule et al. en 2006, le taux de pneumopathie nosocomiale était moins important dans le groupe des patients qui n'avaient pas été intubés (12). Dans l'étude FLORALI, on retrouve 9% de pneumopathie nosocomiale chez les patients mis sous VNI (118). Dans l'étude d'Antonelli en 2007 (111), la prévalence

de la pneumopathie acquise sous ventilation mécanique était significativement inférieure pour les patients recevant uniquement de la VNI (2%) par rapport aux patients intubés (20%).

Parmi nos patients intubés, 2 patients se sont auto-extubés, soit 3%. Dans l'étude de Martin et al., on note 8% d'auto-extubation (126). Nous retrouvons donc un faible taux d'auto-extubations dans notre cohorte.

### *1. 7. Les durées de séjour en réanimation et à l'hôpital*

Les durées de séjour moyennes en réanimation et à l'hôpital sont plus longues chez les patients intubés. Ceci est probablement dû aux complications de la ventilation invasive qui retardent le sevrage respiratoire et la sortie de réanimation, notamment la pneumopathie acquise sous ventilation mécanique. En effet, la PAVM retarde l'extubation et allonge donc le séjour en réanimation (76). Dans notre cohorte, les patients non intubés ne font pas de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique. La durée moyenne de séjour à l'hôpital chez les patients du groupe VNI dans FLORALI était de 14 jours (contre 16 jours en moyenne pour nos patients). En 1995, Wisocky et al. (11) avaient montré dans leur étude une diminution de la durée de séjour en réanimation pour les patients hypoxémiques non hypercapniques bénéficiant de la VNI, tout comme Confalonieri et al. (123). D'autres études ne retrouvent pas ce bénéfice (12, 122). Une étude a montré que l'échec de la VNI est associé à une augmentation de la durée de séjour (12) dans le sous groupe des patients avec pathologies cardio-respiratoires.

## **2. Forces et limites de l'étude**

Le point fort de cette étude est son originalité. En effet, jusqu'à la parution de l'étude de Carteaux dans Critical Care Médecine en Février 2016 (119), aucune étude, à notre connaissance, ne s'était intéressée à la façon dont était réalisée la VNI. De nombreuses études ont été publiées sur la façon dont un patient intubé devait être ventilé (en réanimation et en anesthésie, (132–134)). En revanche, à notre connaissance, aucune étude n'a porté spécifiquement sur la manière de ventiler un patient sous VNI. Même si les volumes insufflés étaient parfois rapportés, ils n'étaient pas forcément analysés en fonction du poids idéal, ou bien il ne s'agissait pas de l'analyse principale de l'étude. Il nous semblait important de s'intéresser à la façon dont la VNI était réalisée puisqu'il a été démontré que la ventilation à bas volume courant chez des patients intubés réduisait la mortalité (14). Par analogie avec la ventilation invasive, il paraît légitime d'imaginer qu'une ventilation à haut volume courant, en VNI comme lors de la ventilation invasive, pourrait être un facteur de surmortalité. Les équipes de notre unité s'attachent à rester vigilants sur ces paramètres ventilatoires. Bien sûr, nous pouvons constater au quotidien qu'il n'est pas facile d'appliquer ce paradigme chez des patients en détresse respiratoire ayant une demande ventilatoire élevée (119).

Les limites de notre étude sont celles d'une étude rétrospective. Les données manquantes entravent la qualité de l'analyse. En particulier, la taille et le poids n'avaient pas été notifiés dans le dossier pour 23% des patients ce qui nous a empêchés de recueillir le Vte selon le poids idéal pour ces patients. En revanche, nous n'avons que très peu de données manquantes concernant la survie des patients jusqu'à 90 jours (4% à J90).

En ce qui concerne le recueil des Vte, un facteur de confusion majeur est la façon dont le Vte est recueilli. Les infirmier(e)s du service sont maintenant sensibilisé(e)s au fait que la donnée à surveiller est bien le Vte et non le Vt inspiré. En revanche, pour les données les plus anciennes (2010-2011), nous ne pouvons être aussi formels concernant la nature des données recueillies. Par ailleurs, la période d'inclusion est de cinq ans, donc assez longue et la pratique de la VNI probablement pas complètement homogène sur cette période. En 5 ans, les équipes et les pratiques ont changé ce qui peut être un facteur de confusion. La pratique de la VNI est devenue plus stricte au cours de ces dernières années à la faveur des études montrant l'intérêt de la ventilation à bas volume courant. Une fois l'équipe médicale sensibilisée, l'équipe paramédicale formée, la surveillance des Vte est devenue plus rigoureuse, mais ces processus prennent du temps.

Par ailleurs, nous n'avons pu recueillir l'interface utilisée. Les interfaces les plus souvent utilisées sont le masque naso-buccal et le masque full-face. Nous aurions voulu comparer ces deux interfaces mais la donnée n'était pas renseignée dans les dossiers. L'interface la plus souvent utilisée est maintenant le full-face dans notre unité. D'un point de vue technique, nous utilisons très largement l'humidificateur chauffant en VNI. Cette donnée étant souvent manquante dans le dossier, nous avons choisi de l'exclure de l'analyse.

Concernant la réalisation de la VNI, nous avons volontairement choisi de ne pas recueillir les niveaux d'aide inspiratoire réglés afin de concentrer notre analyse sur les volumes courants expirés, qui est la donnée qui nous intéresse pour prévenir les VILI et autres lésions pulmonaires.

Nous pouvons également regretter le fait que nous n'ayons pas sorti de l'analyse les patients BPCO ou insuffisants cardiaques chroniques. En effet, les bénéfices de la VNI ont été largement démontrés chez ces patients (12). Cependant, l'exclusion des patients BPCO, notamment, aurait encore réduit la puissance de l'étude puisqu'il s'agit d'une population assez fortement représentée dans notre cohorte (18%). La population de notre étude est de ce fait hétérogène mais plus représentative de l'ensemble de nos patients.

Lors de notre analyse, nous ne nous sommes pas intéressés à la balance hydrique. Il s'agit d'une donnée importante mais difficile à évaluer sur des données rétrospectives. Bien que des échographies cardiaques à visée hémodynamique soient réalisées quasi-quotidiennement chez nos patients en détresse respiratoire, la variabilité de mesure est trop importante pour permettre une analyse fiable. De plus, la quantité de remplissage vasculaire administrée à nos patients pourrait être une donnée trop réductrice et peu informative. L'utilisation du Picco2 n'est pas habituelle dans notre unité, nous n'avons donc pas de données concernant l'eau extra-pulmonaire notamment.

Notre étude manque de puissance du fait d'une petite cohorte malgré une analyse sur 5 ans. Ce faible effectif s'explique par le fait que beaucoup de patients en SDRA arrivaient intubés en réanimation, ou bien qu'ils n'aient pas reçu de VNI (VNI en pré-oxygénation, traitement initial de l'hypoxémie par l'oxygénothérapie à haut débit seule). Le manque de puissance est probablement responsable du fait que nous n'ayons pas pu mettre en évidence l'influence du Vte et du rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> sur la mortalité.

D'autre part, il s'agit d'une étude monocentrique dans un centre où les équipes médicale et paramédicale ont acquis une certaine expertise de la VNI puisque très régulièrement utilisée. De surcroît, nous bénéficions de la présence quotidienne et exclusive de kinésithérapeutes dont le travail fait parti intégrante de la prise en charge. Les résultats de cette étude ne sont donc pas extrapolables aux centres qui ne bénéficient pas forcément de ces avantages. Par ailleurs, la population hétérogène (BPCO, patients hypercapniques...) de notre étude et le fort taux de mortalité rendent également les résultats difficilement extrapolables.

L'équipe médicale de notre unité a une grande habitude de la VNI puisqu'elle l'utilise quotidiennement. La volonté des médecins du service est de surseoir à l'intubation, autant que faire se peut, afin d'en limiter les effets indésirables et notamment la PAVM et la neuromyopathie de réanimation qui allongent les durées de séjour en réanimation et à l'hôpital. Ainsi, malgré une hypoxémie importante, les patients pouvaient être laissés sous VNI tant que la tolérance permettait la réalisation de séances correctes (comme en témoigne le pourcentage important de patients compliants dans notre cohorte). La nécessité de mise sous ventilation invasive est discutée pluri-quotidiennement pour ces patients. Mais le ressenti global était une efficacité relative ou du moins l'absence d'effet délétère de la VNI. Cette étude se vouait à réaliser une évaluation de nos pratiques pour une technique dont l'efficacité était jugée bonne. Elle nous permet finalement une réelle prise de conscience quant à l'absence de bénéfice (taux d'intubation élevé) voire même l'effet délétère (taux de mortalité élevé surtout pour les patients en SDRA sévère) de la VNI chez les patients les plus hypoxémiques. Cependant, les comorbidités importantes de nos patients et notamment la dénutrition (que l'on retrouve chez 40% de patients de la cohorte) et l'immunodépression (33% des patients) participent probablement au taux de mortalité supérieur à ce que l'on peut constater dans d'autres études (135). De plus, nous n'avons pas colligé le nombre de patients éthyliques chroniques (donnée peu fiable à recueillir de façon rétrospective), comorbidité qui aggrave encore le pronostic (la prévalence de l'éthylisme chronique étant importante à la Réunion) car notamment responsable d'une dénutrition et d'hépatopathie. Un protocole strict de prise en charge des patients en SDRA pour une intubation plus précoce, après 24h de non amélioration du rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> lorsqu'il est inférieur à 150 mmHg malgré une VNI bien conduite ou en cas de Vte trop importants, sera mis en place dans notre unité.

## CONCLUSION

Notre étude s'attachait à étudier la pratique de la VNI au cours du SDRA au sein d'une équipe entraînée sur cinq ans. Le score IGS2 élevé était associé à une mortalité plus importante. La présence d'une pneumopathie d'origine bactérienne était associée à une meilleure survie à 28 jours. Le SOFA score et le retard à l'initiation de la VNI étaient associés au risque d'échec de la VNI. Même si la revue de la littérature nous incite à être encore plus vigilants sur la surveillance des Vte et nous sensibilise quant à leur impact sur la mortalité, nous ne retrouvons pas de différence entre les patients mis sous ventilation invasive et ceux ayant réussi la VNI. Les taux d'échec de VNI et de mortalité importants de notre cohorte nous amènent à penser qu'il n'y a probablement pas d'intérêt à réaliser la VNI chez les patients en SDRA modéré à sévère, hormis chez des patients extrêmement sélectionnés, pour lesquels les données de la littérature, à ce jour, sont insuffisantes. En effet, il est possible que son utilisation en première ligne entraîne un retard à l'intubation chez les patients les plus hypoxémiques. Cette étude nous amène donc à reconsidérer le bon moment pour l'initiation de la ventilation invasive des patients en SDRA modéré à sévère. Elle va nous inciter à la mise en place d'un protocole strict pour une intubation plus précoce chez les patients ayant un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inférieur à 150 mmHg qui ne s'améliore pas après 24 heures de VNI.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *The Lancet*, Saturday 12 August 1967. *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med*. 2005 Mar;7(1):60–1.
2. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988 Sep;138(3):720–3.
3. 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 Mar;149(3 Pt 1):818–24.
4. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526–33.
5. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1685–93.
6. Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Feb 15;165(4):443–8.
7. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jun;159(6):1849–61.
8. Erickson SE, Martin GS, Davis JL, Matthay MA, Eisner MD, NIH NHLBI ARDS Network. Recent trends in acute lung injury mortality: 1996-2005. *Crit Care Med*. 2009 May;37(5):1574–9.
9. Spragg RG, Bernard GR, Checkley W, Curtis JR, Gajic O, Guyatt G, et al. Beyond mortality: future clinical research in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 May 15;181(10):1121–7.
10. Guérin C, Reignier J, Richard J-C. Prone positioning in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Sep 5;369(10):980–1.
11. Wosocki M, Tric L, Wolff MA, Millet H, Herman B. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. A randomized comparison with conventional therapy. *Chest*. 1995 Mar;107(3):761–8.
12. Demoule A, Girou E, Richard J-C, Taille S, Brochard L. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2006 Nov;32(11):1756–65.
13. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 2001 Feb 15;344(7):481–7.
14. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*. 2000 May 4;342(18):1301–8.
15. Guérin C, Richard J-C. Syndrome de détresse respiratoire aiguë. *EMC - Pneumol*. 2011 Jan;8(4):1–17.

16. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000 May 4;342(18):1334–49.
17. Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:147–63.
18. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2011 Aug;11(8):519–31.
19. Ware LB, Camerer E, Welty-Wolf K, Schultz MJ, Matthay MA. Bench to bedside: targeting coagulation and fibrinolysis in acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006 Sep;291(3):L307–11.
20. Bastarache JA, Wang L, Geiser T, Wang Z, Albertine KH, Matthay MA, et al. The alveolar epithelium can initiate the extrinsic coagulation cascade through expression of tissue factor. *Thorax*. 2007 Jul;62(7):608–16.
21. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005 Jul 7;436(7047):112–6.
22. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2012 Aug;122(8):2731–40.
23. Geiser T, Atabai K, Jarreau PH, Ware LB, Pugin J, Matthay MA. Pulmonary edema fluid from patients with acute lung injury augments in vitro alveolar epithelial repair by an IL-1beta-dependent mechanism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 May;163(6):1384–8.
24. Ware LB, Matthay MA. Clinical practice. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2005 Dec 29;353(26):2788–96.
25. Puybasset L, Cluzel P, Gusman P, Grenier P, Preteux F, Rouby JJ. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. I. Consequences for lung morphology. CT Scan ARDS Study Group. *Intensive Care Med*. 2000 Jul;26(7):857–69.
26. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of “baby lung.” *Intensive Care Med*. 2005 Jun;31(6):776–84.
27. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Nov 1;164(9):1701–11.
28. Matthay MA, Folkesson HG, Clerici C. Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edema. *Physiol Rev*. 2002 Jul;82(3):569–600.
29. Folkesson HG, Matthay MA. Alveolar epithelial ion and fluid transport: recent progress. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006 Jul;35(1):10–9.
30. Németh K, Leelahavanichkul A, Yuen PST, Mayer B, Parmelee A, Doi K, et al. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E(2)-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. *Nat Med*. 2009 Jan;15(1):42–9.
31. D’Alessio FR, Tsushima K, Aggarwal NR, West EE, Willett MH, Britos MF, et al. CD4+CD25+Foxp3+ Tregs resolve experimental lung injury in mice and are present in humans with acute lung injury. *J Clin Invest*. 2009 Oct;119(10):2898–913.
32. Uddin M, Levy BD. Resolvins: natural agonists for resolution of pulmonary inflammation. *Prog Lipid Res*. 2011 Jan;50(1):75–88.

33. Janssen WJ, Barthel L, Muldrow A, Oberley-Deegan RE, Kearns MT, Jakubzick C, et al. Fas determines differential fates of resident and recruited macrophages during resolution of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Sep 1;184(5):547–60.
34. Boissier F, Katsahian S, Razazi K, Thille AW, Roche-Campo F, Leon R, et al. Prevalence and prognosis of cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2013 Oct;39(10):1725–33.
35. Habashi NM. Other approaches to open-lung ventilation: airway pressure release ventilation. *Crit Care Med*. 2005 Mar;33(3 Suppl):S228–40.
36. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010 Sep 16;363(12):1107–16.
37. Hogarth DK, Hall J. Management of sedation in mechanically ventilated patients. *Curr Opin Crit Care*. 2004 Feb;10(1):40–6.
38. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2000 May 18;342(20):1471–7.
39. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest*. 1998 Aug;114(2):541–8.
40. Wood KA, Lewis L, Von Harz B, Kollef MH. The use of noninvasive positive pressure ventilation in the emergency department: results of a randomized clinical trial. *Chest*. 1998 May;113(5):1339–46.
41. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004 Apr 14;291(14):1753–62.
42. Sauder P, Andreoletti M, Cambonie G, Capellier G, Feissel M, Gall O, et al. [Sedation and analgesia in intensive care (with the exception of new-born babies). French Society of Anesthesia and Resuscitation. French-speaking Resuscitation Society]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. 2008 Aug;27(7-8):541–51.
43. Joly L., Raggueneau J. Quand et comment débuter une sédation en neuroréanimation ? *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2004 May;23(5):522–7.
44. Carrasco G. Instruments for monitoring intensive care unit sedation. *Crit Care Lond Engl*. 2000;4(4):217–25.
45. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Nov 15;166(10):1338–44.
46. Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P, et al. Rapid Disuse Atrophy of Diaphragm Fibers in Mechanically Ventilated Humans. *N Engl J Med*. 2008 Mar 27;358(13):1327–35.
47. Griffiths MJD, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med*. 2005 Dec 22;353(25):2683–95.
48. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, Straube RC, Criner GJ, Davis K, et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Apr 7;291(13):1603–9.

49. Adhikari NKJ, Burns KEA, 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 Apr 14;334(7597):779.
50. O’Gara B, Fan E, Talmor DS. Controversies in the Management of Severe ARDS: Optimal Ventilator Management and Use of Rescue Therapies. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Dec;36(6):823–34.
51. Gannier M, Roch A, Forel J-M, Thirion X, Arnal J-M, Donati S, et al. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2004 Jan;32(1):113–9.
52. Tokics L, Hedenstierna G, Svensson L, Brismar B, Cederlund T, Lundquist H, et al. V/Q distribution and correlation to atelectasis in anesthetized paralyzed humans. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1996 Oct;81(4):1822–33.
53. Pinhu L, Whitehead T, Evans T, Griffiths M. Ventilator-associated lung injury. *Lancet Lond Engl*. 2003 Jan 25;361(9354):332–40.
54. Forel J-M, Roch A, Marin V, Michelet P, Demory D, Blache J-L, et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2006 Nov;34(11):2749–57.
55. Jaber Samir, Constantin JM, Jung Boris, Futier E, Coisel Y, Chanques G. *Prise en charge du SDRA en 2010*.
56. 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 Apr;131(4):954–63.
57. 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 Apr 20;354(16):1671–84.
58. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006 Jun 15;354(24):2564–75.
59. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Schoenfeld D, Wiedemann HP, et al. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006 May 25;354(21):2213–24.
60. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999 Jul 7;282(1):54–61.
61. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O, et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Jan 15;175(2):160–6.
62. 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.
63. Rouby JJ, Puybasset L, Cluzel P, Richecoeur J, Lu Q, Grenier P. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. II. Physiological correlations and definition

- of an ARDS Severity Score. CT Scan ARDS Study Group. *Intensive Care Med.* 2000 Aug;26(8):1046–56.
64. Mercat A, Richard J-CM, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl J-L, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008 Feb 13;299(6):646–55.
  65. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, Stewart TE, Mehta S, Lapinsky SE, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Dec 1;178(11):1156–63.
  66. Constantin J-M, Grasso S, Chanques G, Afort 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.
  67. Jardin F, Vieillard-Baron A. Is there a safe plateau pressure in ARDS? The right heart only knows. *Intensive Care Med.* 2007 Mar;33(3):444–7.
  68. Mekontso Dessap A, Charron C, Devaquet J, Aboab J, Jardin F, Brochard L, et al. Impact of acute hypercapnia and augmented positive end-expiratory pressure on right ventricle function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2009 Nov;35(11):1850–8.
  69. Lhéritier G, Legras A, Caille A, Lherm T, Mathonnet A, Frat J-P, et al. Prevalence and prognostic value of acute cor pulmonale and patent foramen ovale in ventilated patients with early acute respiratory distress syndrome: a multicenter study. *Intensive Care Med.* 2013 Oct;39(10):1734–42.
  70. Vieillard-Baron A, Charron C, Caille V, Belliard G, Page B, Jardin F. Prone positioning unloads the right ventricle in severe ARDS. *Chest.* 2007 Nov;132(5):1440–6.
  71. Huang C-T, Lin H-H, Ruan S-Y, Lee M-S, Tsai Y-J, Yu C-J. Efficacy and adverse events of high-frequency oscillatory ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Crit Care Lond Engl.* 2014;18(3):R102.
  72. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA.* 1995 Aug 23;274(8):639–44.
  73. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med.* 1993 Mar;94(3):281–8.
  74. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis.* 1989 Apr;139(4):877–84.
  75. Langer M, Mosconi P, Cigada M, Mandelli M. Long-term respiratory support and risk of pneumonia in critically ill patients. Intensive Care Unit Group of Infection Control. *Am Rev Respir Dis.* 1989 Aug;140(2):302–5.
  76. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med.* 1998 Sep 15;129(6):433–40.
  77. Chastre J, Fagon J-Y. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Apr 1;165(7):867–903.

78. Markowicz P, Wolff M, Djedaïni K, Cohen Y, Chastre J, Delclaux C, et al. Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome. Incidence, prognosis, and risk factors. ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Jun;161(6):1942–8.
79. Bregeon F, Papazian L, Visconti A, Gregoire R, Thirion X, Gouin F. Relationship of microbiologic diagnostic criteria to morbidity and mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *JAMA*. 1997 Feb 26;277(8):655–62.
80. Donati SY, Papazian L. Pneumopathies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique. *EMC - Anesth-Réanimation*. 2008 Jan;5(3):1–16.
81. Girou E, Brun-Buisson C, Taillé S, Lemaire F, Brochard L. Secular trends in nosocomial infections and mortality associated with noninvasive ventilation in patients with exacerbation of COPD and pulmonary edema. *JAMA*. 2003 Dec 10;290(22):2985–91.
82. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med*. 2004 Jan;30(1):51–61.
83. Suter PM, Fairley B, Isenberg MD. Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med*. 1975 Feb 6;292(6):284–9.
84. Vieillard-Baron A, Loubieres Y, Schmitt JM, Page B, Dubourg O, Jardin F. Cyclic changes in right ventricular output impedance during mechanical ventilation. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1999 Nov;87(5):1644–50.
85. Jardin F, Farcot JC, Boisante L, Curien N, Margairaz A, Bourdarias JP. Influence of positive end-expiratory pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med*. 1981 Feb 12;304(7):387–92.
86. Jardin F, Brun-Ney D, Cazaux P, Dubourg O, Hardy A, Bourdarias JP. Relation between transpulmonary pressure and right ventricular isovolumetric pressure change during respiratory support. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1989 Apr;16(4):215–20.
87. Vieillard-Baron A, Girou E, Valente E, Brun-Buisson C, Jardin F, Lemaire F, et al. Predictors of mortality in acute respiratory distress syndrome. Focus On the role of right heart catheterization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 May;161(5):1597–601.
88. Gammon RB, Shin MS, Groves RH, Hardin JM, Hsu C, Buchalter SE. Clinical risk factors for pulmonary barotrauma: a multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Oct;152(4 Pt 1):1235–40.
89. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jan;157(1):294–323.
90. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 May;149(5):1327–34.
91. Albaiceta GM, Blanch L. Beyond volutrauma in ARDS: the critical role of lung tissue deformation. *Crit Care Lond Engl*. 2011;15(2):304.
92. Halter JM, Steinberg JM, Gatto LA, DiRocco JD, Pavone LA, Schiller HJ, et al. Effect of positive end-expiratory pressure and tidal volume on lung injury induced by alveolar instability. *Crit Care Lond Engl*. 2007;11(1):R20.
93. Imai Y. Injurious Mechanical Ventilation and End-Organ Epithelial Cell Apoptosis and Organ Dysfunction in an Experimental Model of Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*. 2003 Apr 23;289(16):2104.

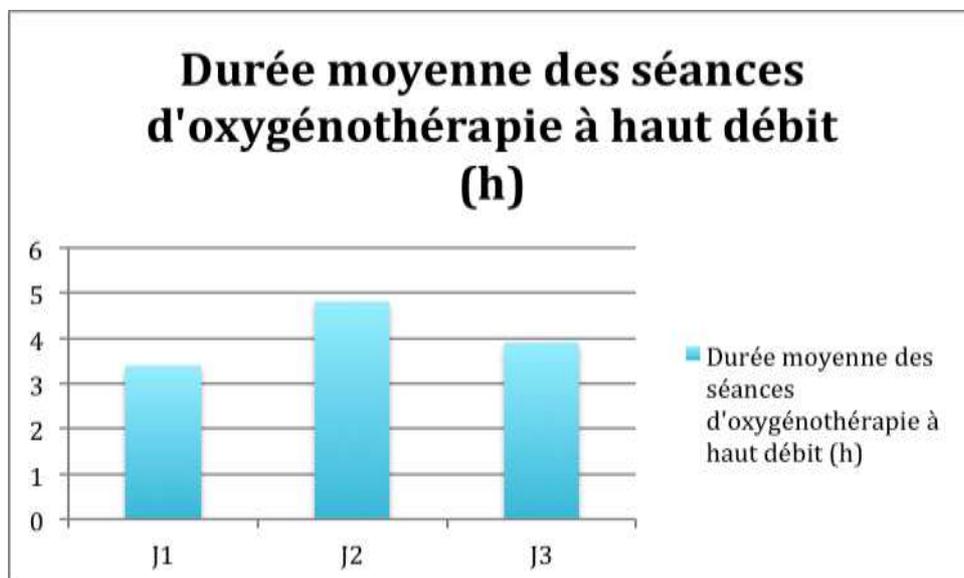
94. Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, Caironi P, Valenza F, Polli F, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Aug 15;178(4):346–55.
95. Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer P, Valenza F, Vagginelli F, Chiumello D. Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention. *Eur Respir J Suppl.* 2003 Nov;47:15s – 25s.
96. Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri M, Quintel M, Russo SG, et al. Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Mar 15;181(6):578–86.
97. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2015 Feb 19;372(8):747–55.
98. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur J-P, Authier F-J, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA.* 2002 Dec 11;288(22):2859–67.
99. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, García-Garmendía JL, Madrazo-Osuna J, Ortiz-Leyba C. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med.* 2005 Feb;33(2):349–54.
100. Sharshar T, Bastuji-Garin S, Stevens RD, Durand M-C, Malissin I, Rodriguez P, et al. Presence and severity of intensive care unit-acquired paresis at time of awakening are associated with increased intensive care unit and hospital mortality. *Crit Care Med.* 2009 Dec;37(12):3047–53.
101. Masip J, Bethesé AJ, Páez J, Vecilla F, Cañizares R, Padró J, et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2000 Dec 23;356(9248):2126–32.
102. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bui M, De Blasi RA, Vivino G, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 1998 Aug 13;339(7):429–35.
103. Guérin C, Girard R, Chemorin C, De Varax R, Fournier G. Facial mask noninvasive mechanical ventilation reduces the incidence of nosocomial pneumonia. A prospective epidemiological survey from a single ICU. *Intensive Care Med.* 1997 Oct;23(10):1024–32.
104. Barach A. L., Martin J., Eckman M. Positive pressure respiration and its application to the treatment of acute pulmonary edema. *Ann Intern Med.* 1938;754–95.
105. Barach A. L., Martin J., Eckman M. Positive-pressure respiration and its application to the treatment of acute pulmonary edema and respiratory obstruction. 1937;(16):664–80.
106. Meduri GU. Noninvasive positive-pressure ventilation in patients with acute respiratory failure. *Clin Chest Med.* 1996 Sep;17(3):513–53.
107. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Feb;163(2):540–77.
108. L’Her E, Deye N, Lellouche F, Taille S, Demoule A, Fraticelli A, et al. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Nov 1;172(9):1112–8.

109. Vitacca M, Rubini F, Foglio K, Scalvini S, Nava S, Ambrosino N. Non-invasive modalities of positive pressure ventilation improve the outcome of acute exacerbations in COLD patients. *Intensive Care Med.* 1993;19(8):450–5.
110. Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, Gonzalez-Diaz G, Confalonieri M, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med.* 2001 Nov;27(11):1718–28.
111. 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 Jan;35(1):18–25.
112. Honrubia T, García López FJ, Franco N, Mas M, Guevara M, Daguerre M, et al. Noninvasive vs conventional mechanical ventilation in acute respiratory failure: a multicenter, randomized controlled trial. *Chest.* 2005 Dec;128(6):3916–24.
113. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Dec 15;168(12):1438–44.
114. Organized jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Société de Réanimation de Langue Française, and approved by ATS Board of Directors, December 2000. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute Respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jan;163(1):283–91.
115. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Warn D. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure--a meta-analysis update. *Crit Care Med.* 2002 Mar;30(3):555–62.
116. Jolliet P, Abajo B, Pasquina P, Chevrolet JC. Non-invasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2001 May;27(5):812–21.
117. Needham DM, Yang T, Dinglas VD, Mendez-Tellez PA, Shanholtz C, Sevransky JE, et al. Timing of low tidal volume ventilation and intensive care unit mortality in acute respiratory distress syndrome. A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Jan 15;191(2):177–85.
118. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *N Engl J Med.* 2015 Jun 4;372(23):2185–96.
119. Carteaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, Razazi K, Abid S, Thille AW, et al. Failure of Noninvasive Ventilation for De Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure: Role of Tidal Volume\*. *Crit Care Med.* 2016 Feb;44(2):282–90.
120. Thille AW, Contou D, Fragnoli C, Córdoba-Izquierdo A, Boissier F, Brun-Buisson C. Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure: intubation rate and risk factors. *Crit Care Lond Engl.* 2013;17(6):R269.
121. Wang S, Singh B, Tian L, Biehl M, Krastev IL, Kojicic M, et al. Epidemiology of noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure--a retrospective population-based study. *BMC Emerg Med.* 2013;13:6.
122. Rana S, Jenad H, Gay PC, Buck CF, Hubmayr RD, Gajic O. Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study. *Crit Care Lond Engl.* 2006;10(3):R79.

123. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Porta RD, Tolley EA, Umberto Meduri G. Acute Respiratory Failure in Patients with Severe Community-acquired Pneumonia: A Prospective Randomized Evaluation of Noninvasive Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Nov;160(5):1585–91.
124. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, Martinez-Quintana ME, Lopez-Martinez A, Llamas N, et al. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2012 Mar;38(3):458–66.
125. Schnell D, Timsit J-F, Darmon M, Vesin A, Goldgran-Toledano D, Dumenil A-S, et al. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure: trends in use and outcomes. *Intensive Care Med.* 2014 Apr;40(4):582–91.
126. Martin TJ, Hovis JD, Costantino JP, Bierman MI, Donahoe MP, Rogers RM, et al. A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Mar;161(3 Pt 1):807–13.
127. Mascheroni D, Kolobow T, Fumagalli R, Moretti MP, Chen V, Buckhold D. Acute respiratory failure following pharmacologically induced hyperventilation: an experimental animal study. *Intensive Care Med.* 1988;15(1):8–14.
128. Hernandez LA, Coker PJ, May S, Thompson AL, Parker JC. Mechanical ventilation increases microvascular permeability in oleic acid-injured lungs. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1990 Dec;69(6):2057–61.
129. Brochard L, Harf A, Lorino H, Lemaire F. Inspiratory pressure support prevents diaphragmatic fatigue during weaning from mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1989 Feb;139(2):513–21.
130. Constantin J-M, Schneider E, Cayot-Constantin S, Guerin R, Bannier F, Futier E, et al. Remifentanyl-based sedation to treat noninvasive ventilation failure: a preliminary study. *Intensive Care Med.* 2007 Jan;33(1):82–7.
131. Rocco M, Conti G, Alessandri E, Morelli A, Spadetta G, Laderchi A, et al. Rescue treatment for noninvasive ventilation failure due to interface intolerance with remifentanyl analgo-sedation: a pilot study. *Intensive Care Med.* 2010 Dec;36(12):2060–5.
132. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VGM, Espósito DC, Pasqualucci M de OP, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA.* 2012 Oct 24;308(16):1651–9.
133. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med.* 2014 Mar 6;370(10):980.
134. Futier E, Constantin J-M, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med.* 2013 Aug 1;369(5):428–37.
135. Middleton MH, Nazarenko G, Nivison-Smith I, Smerdely P. Prevalence of malnutrition and 12-month incidence of mortality in two Sydney teaching hospitals. *Intern Med J.* 2001 Nov;31(8):455–61.

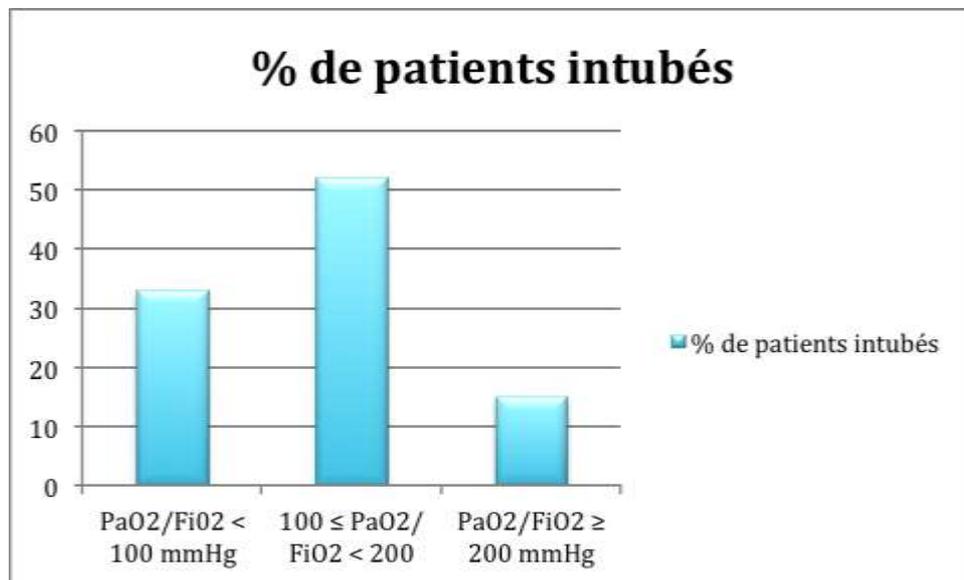
## ANNEXE 1

### DUREE MOYENNE DES SEANCES QUOTIDIENNES D'OXYGENOTHERAPIE A HAUT DEBIT AU COURS DES TROIS PREMIERS JOURS DE VNI



## ANNEXE 2

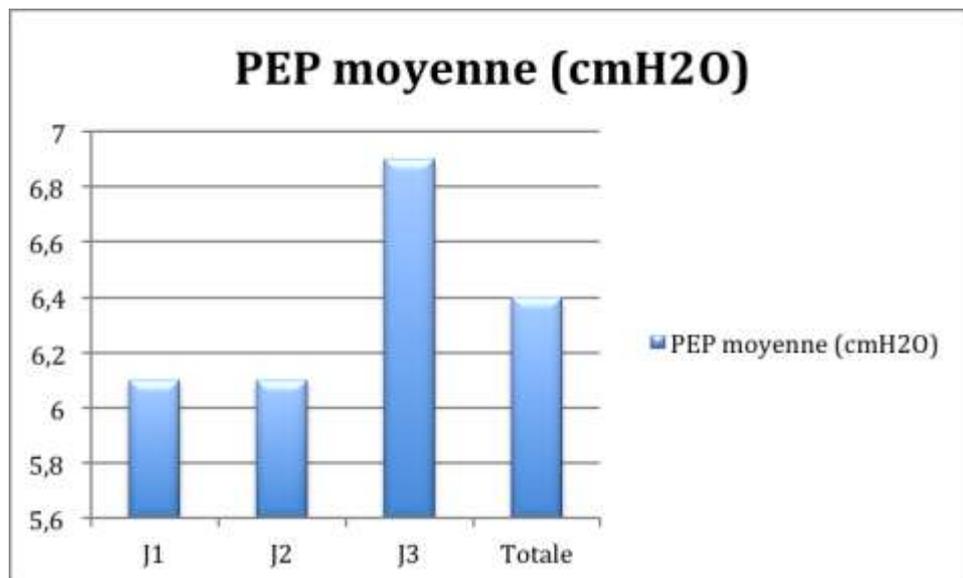
### REPARTITION DES PATIENTS INTUBES EN FONCTION DU RAPPORT PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>



## ANNEXE 3

### DESCRIPTION DE LA REALISATION DES SEANCES DE VNI

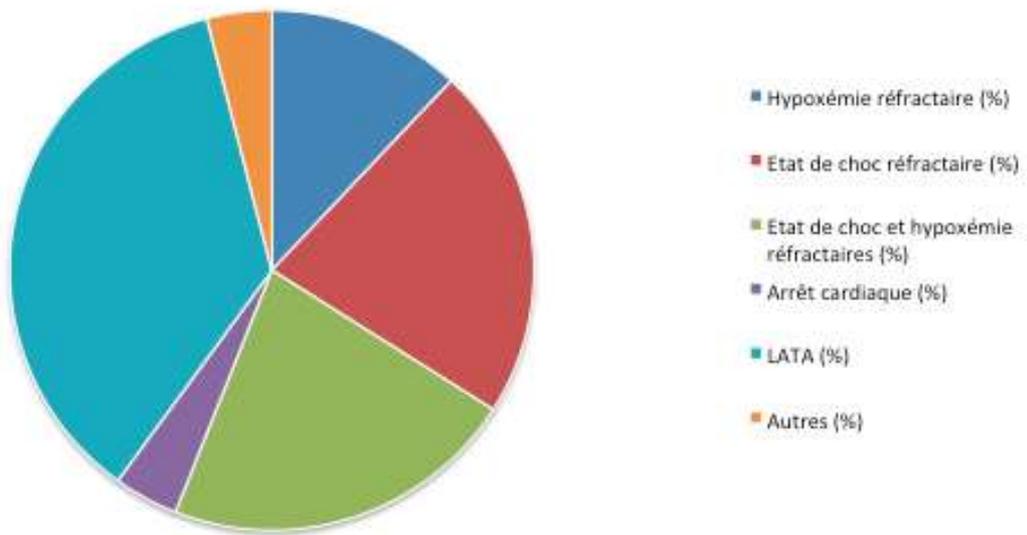
	Moyenne	Ecart-type	0%	25%	50%	75%	100%
<b>Vte moyen pendant la VNI</b>	9.4	2.2	4.5	8.1	9.4	11	14
<b>Durée de VNI prescrite à J1</b>	11	7	2	6	9	15	25
<b>Durée de séance de VNI J1</b>	12	7.1	1	6	11	17	25
<b>Durée prescrite de VNI J2</b>	9.2	7.4	0	3	7	12	24
<b>Durée de séance de VNI J2</b>	11	7.7	0	5	9.5	14	24
<b>Durée de VNI prescrite à J3</b>	10	9.9	0	0.25	7	20	24
<b>Durée de séance de VNI J3</b>	10	9.3	0	1.5	7.5	18	24
<b>Durée totale de VNI réalisée</b>	24	30	2	6	14	27	168
<b>PEP moyenne pendant la VNI</b>	6.1	1.4	2.5	5	6	7	11



## ANNEXE 4

### REPRESENTATION GRAPHIQUE DES DIFFERENTES CAUSES DE DECES

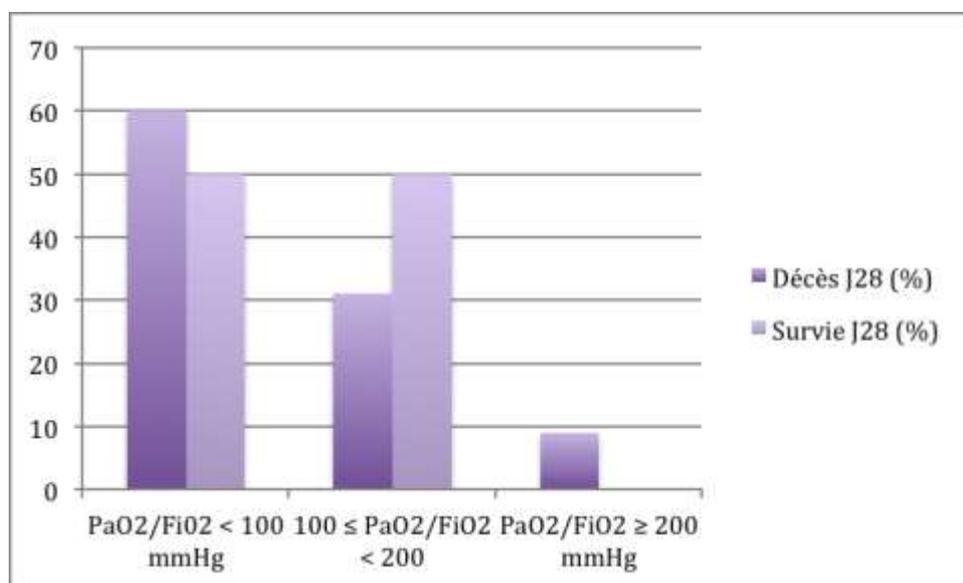
#### Causes de décès



Hypoxémie réfractaire : 12% (n= 6)  
Etat de choc réfractaire : 22% (n= 11)  
Etat de choc et hypoxémie réfractaires : 22% (n= 11)  
Arrêt cardiaque : 4% (n= 2)  
LATA : 36% (n= 18)  
Autres causes de décès : 4% (n= 2)

## ANNEXE 5

### REPRESENTATION GRAPHIQUE DES DECES EN FONCTION DU RAPPORT PaO2/FiO2



## ANNEXE 6

### ANALYSE MULTIVARIEE DES FACTEURS DE RISQUE DE MORTALITE A 28 JOURS DU SDRA

	Estimation	Pr(> z )	OR	2.5 %	97.5%
<b>Age</b>	0.0148	0.591	1.01	0.96	1.07
<b>IGS 2</b>	0.0509	0.0303	1.05	1.01	1.11
<b>Sexe masculin</b>	-1.06	0.193	0.347	0.0627	1.62
<b>Diabète</b>	1.19	0.11	3.3	0.801	15.7
<b>Cancer évolutif</b>	1.37	0.128	3.92	0.747	27.5
<b>Pneumopathie bactérienne documentée</b>	-1.11	0.212	0.33	0.0511	1.77
<b>Grippe</b>	-1.76	0.0819	0.173	0.0203	1.16
<b>Pneumopathie infectieuse non documentée</b>	-0.231	0.827	0.794	0.0927	6.47
<b>SDRA d'origine extra-pulmonaire</b>	0.184	0.881	1.2	0.107	15.5

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

**Titre :** Intérêt pronostique de la ventilation non invasive en traitement de première ligne dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë

## RESUME

**Objectif principal de l'étude :** Rechercher les facteurs de risque de mortalité à J28 chez des patients admis en réanimation pour SDRA initialement pris en charge par ventilation non invasive (VNI).

**Matériel et méthodes :** Etude de cohorte rétrospective monocentrique en réanimation polyvalente au CHU de Saint Pierre, la Réunion. Tous les patients présentant un SDRA selon les critères de Berlin ventilés initialement par VNI. Les critères d'exclusion étaient les patients mineurs et l'utilisation de la VNI en pré-oxygénation avant intubation. Le critère de jugement principal était la mortalité à 28 jours. Les critères de jugement secondaires étaient la mortalité à 90 jours, le taux d'intubation, les durées de séjours en réanimation et à l'hôpital.

**Résultats :** Inclusion de 73 patients entre janvier 2010 et Octobre 2015. L'âge moyen des patients était de 62 ans. Il y avait 67% d'hommes. Les scores de gravité à l'inclusion étaient élevés (IGS2 moyen à 51, SOFA score moyen 7,3). A l'admission, 16% de patients étaient en état de choc. Nous comptons 18% de BPCO. Le SDRA était secondaire à une pneumopathie infectieuse dans 77% des cas (bactérienne dans 37% des cas). A l'initiation de la VNI, le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> moyen était de 132 mmHg. Il y avait 31% de patients en SDRA sévère, 21% de patients hypercapniques. Le taux d'intubation s'élevait à 92% et la mortalité à 66% à 28 jours (67% pour les patients intubés). En analyse univariée, Le SDRA secondaire à une pneumopathie bactérienne était associé à la survie à J28 et l'IGS2 à la mortalité à 28 jours. Aucun facteur de risque n'était retrouvé en analyse multivariée. Le SOFA score et le délai de mise en place de la VNI étaient associés au risque d'intubation. Le volume courant expiré (Vte) moyen lors de la VNI était de 9,4 ml/kg de poids idéal. Nous avons un taux faible de barotraumatismes (4%) et 18% des patients ont développé une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (tous étaient intubés). Les durées de séjour en réanimation et à l'hôpital étaient significativement plus longues pour les patients ayant nécessité une ventilation invasive.

**Conclusion :** La pneumopathie bactérienne et un score faible IGS2 étaient associés à la survie à 28 jours de nos patients en SDRA. Le SOFA score et le délai de mise sous VNI étaient associés au risque d'échec de VNI. Cette étude nous permettra de modifier la prise en charge de nos patients en SDRA modéré à sévère en ayant recours à la ventilation invasive plus précocement.

**Titre en anglais :** Prognostic benefit of using noninvasive ventilation as first line therapy of acute respiratory distress syndrome.

**Mots-clés :** SDRA, VNI, ventilation non invasive, Volume courant expiré, Vte, mortalité, réanimation, la Réunion.