
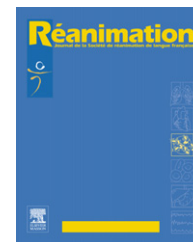




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
 EM|consulte  
www.em-consulte.com



## MISE AU POINT

# Mon papier 20 ans après ou comment j'ai fait de la recherche translationnelle sans le savoir

*My article 20 years later: How I made translational research without being aware of it*

D. Dreyfuss

Service de réanimation médicale, hôpital Louis-Mourier, AP-HP, faculté Xavier-Bichat, 178, rue Renouillers, 92700 Colombes, France

Disponible sur Internet le 5 février 2009

### MOTS CLÉS

SDRA ;  
Ventilation  
mécanique

### KEYWORDS

ARDS;  
Mechanical  
ventilation

**Résumé** Vingt ans après la publication d'un article de physiologie appliquée qui montrait le rôle majeur du volume dans les lésions pulmonaires induites par la ventilation, force est de constater que les progrès thérapeutiques dans le SDRA doivent beaucoup plus à l'approche physiologique qu'à la biologie moléculaire.

© 2009 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary** Twenty years after publication of a study based on applied physiology that showed the predominant role of volume in the genesis of ventilator-induced lung injury, progress in the treatment of ARDS is more likely the result of a physiologic approach than of molecular biology.

© 2009 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

En 1988 paraissait dans *American Review of Respiratory Disease* (devenu par la suite *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*) le second article [1] issu de la collaboration extraordinaire dont j'ai eu la chance de bénéficier avec Georges Saumon, médecin, physiologiste, épistémologue, informaticien et bricoleur hors normes. À cette époque la vie était assez simple : on pouvait encore faire de la recherche pour le plaisir, le problème du financement ne se posait pas, les éditeurs du *Journal bleu* étaient ouverts et curieux et ils savaient ce qu'était la réanimation. Toutes les chances étaient donc

de notre côté et de fait, nous n'avons pas eu trop de mal pendant plusieurs années à faire passer nos articles dans cette revue. Les choses ont bien changé depuis.

Cet article était le prolongement du premier, paru en 1985 [2]. Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) était la maladie fétiche des réanimateurs et son pronostic ne semblait pas s'améliorer notablement. J'avais eu la chance, grâce à François Lemaire et à Alain Harf, d'entendre parler d'un article paru plusieurs années auparavant, également dans le *Journal bleu*, sous la plume de Webb et Tierney, qui décrivait la survenue d'un œdème pulmonaire sévère chez le rat soumis à une ventilation en pression intermittente positive de niveau élevé [3]. L'effet protecteur de la pression expiratoire positive (PEP) y était également mentionné. Les

Adresse e-mail : [didier.dreyfuss@lmr.ap-hop-paris.fr](mailto:didier.dreyfuss@lmr.ap-hop-paris.fr).

auteurs attribuaient cet œdème pulmonaire à une inactivation du surfactant (générant un œdème de type hydrostatique) et la diminution de cet œdème par la PEP à une préservation du surfactant. Clairement, cet article ouvrait la voie à la recherche sur les lésions pulmonaires induites par la ventilation (*ventilator-induced lung injury* [VILI]). Dans son remarquable commentaire «*How it really happened*» paru dans le *Journal bleu* 30 ans après son article original [4], Tierney mentionnait qu'il n'avait pas saisi la portée clinique de son article et écrivait même : «Rétrospectivement, il semble quasiment irresponsable que nous n'ayons pas rendu publique notre inquiétude que de telles modalités ventilatoires puissent être délétères chez l'homme». Notre tout relatif mérite, à Georges Saumon<sup>1</sup> et à moi, fut, d'une part, de réaliser l'importance de cet article princeps qui n'avait quasiment pas été cité après sa parution (Tierney écrivait : «cet article sembla intéresser peu de cliniciens ou de chercheurs pendant une décade ou plus»), d'autre part, de remarquer que les explications avancées par Webb et Tierney (inactivation du surfactant) étaient incomplètes, enfin de poursuivre la recherche sur la voie qu'ils avaient ouverte. C'était d'emblée une leçon de modestie. De fait, nous prîmes l'habitude de systématiquement référencer l'article princeps de Webb et Tierney dès le début de nos papiers, soulignant par cela le tribut que nous leur devions. Combien de fois n'ai-je pas été irrité par la suite, comme «*reviewer*», de lire sous la plume d'auteurs prestigieux la phrase «*we and others have shown*» quand ils parlaient du VILI, le «*others*» l'ayant décrit dix à 20 ans plus tôt que «*we*».

Notre premier article nous avait permis de montrer que la nature de l'œdème pulmonaire du VILI était de type non hydrostatique (c'est-à-dire «lésionnel») et particulièrement riche en protéines et que des lésions de dégâts alvéolaires diffus (*diffuse alveolar damage*) et des lésions endothéliales microvasculaires, visibles en microscopie électronique, sous-tendaient cet œdème.

Trois ans s'écoulèrent avant la parution de l'article qui fait l'objet de ce commentaire [1]. Ce furent parmi les trois plus belles années de ma vie professionnelle où mon temps pouvait se répartir entre clinique et recherche avec un égal plaisir. Je dois à mon patron de l'époque, François Coste, d'avoir compris mon désir et de m'avoir aidé à le réaliser, par l'organisation du service qui me dégagait le temps nécessaire pour aller au laboratoire. Pas de souci de carrière (rien, ni dans les gènes, ni dans les appuis ne me prédisposait à la carrière universitaire) ni d'administration. La collaboration avec Georges était un plaisir intellectuel incroyable et j'ai rarement autant ri que lorsque nous faisions les «manips» ensemble et également lorsque nous écrivions nos papiers (notamment celui-là) en vociférant chaque fois (c'est-à-dire

souvent) que nous n'étions pas d'accord sur une interprétation ou tout simplement sur une phrase, jusqu'à ce que nous tombions d'accord après un vacarme de plusieurs minutes qui indisposait quelque peu les autres collègues de l'unité de recherche... En plus, ce fut pour moi l'occasion de tirer la pauvre vanité de publier des articles de recherche «seulement après» avoir appris à soigner les malades plutôt que l'inverse qu'il était (déjà...) conseillé de faire.

Ce second article avait pour objet de mieux caractériser les mécanismes physiologiques sous-tendant le VILI ainsi que son amélioration par l'application d'une PEP. En particulier, nous souhaitions distinguer le rôle respectif de la pression et du volume dans ce qui était souvent considéré comme du «barotraumatisme». C'est à Claude Gibert que je dois, par sa réplique foudroyante (comme à son habitude) : «c'est du volotraumatisme», un jour que je parlais devant lui des lésions «barotraumatiques» au cours de la ventilation mécanique du SDRA, d'avoir décidé de faire ce travail expérimental. Il me fallut pour cela convaincre Georges Saumon qui, en physiologiste averti, n'avait pas besoin d'une démonstration expérimentale pour être persuadé à l'avance des résultats des expériences que nous allions entreprendre. J'usai alors, comme bien souvent, d'un argument d'une mauvaise foi scientifique absolue : «si on ne le fait pas, d'autres le feront ; si on le fait on sera cité très souvent». J'avais (cette fois-là...) raison. Notre premier article [2] a été cité 410 fois selon Google Scholar, celui-ci [1] 750 fois. Je n'exclus néanmoins pas que d'autres arguments le convainquirent, notamment l'intérêt de mieux comprendre les phénomènes rapportés dans l'article de Webb et Tierney et dans notre premier travail. Les expériences consistèrent donc à ventiler un groupe de rats en pression positive intermittente avec une haute pression et un haut volume courant. Cela était facile. Un autre groupe de rats était ventilé avec un volume courant normal mais avec une pression d'insufflation très élevée obtenue en diminuant la compliance thoracoabdominale du rat par un «saucissonnage» avec de l'élastoplast, donnant l'impression que nous étions en train de ventiler une momie. C'était un peu moins simple. Le plus dur fut de ventiler les rats avec un volume courant très élevé et une pression négative dans les voies aériennes au moyen de ce que nous appelâmes pudiquement «*a modified iron lung*». Il était assez modifié en ce sens qu'il ne contenait pas d'acier mais consistait en un tube de plexiglass fermé à ses deux extrémités par un bouchon en caoutchouc, dont l'un était perforé pour laisser passer à l'extérieur deux tuyaux : l'un connecté à la trachéotomie et l'autre relié à un piston générant la dépression cyclique dans l'enceinte. Quoiqu'il en soit nous finîmes par y arriver. Nous étudiâmes également l'effet protecteur de la PEP sur ce modèle, afin de voir si une réduction des lésions de «*diffuse alveolar damage*» ne pouvait pas aussi expliquer la réduction de l'œdème pulmonaire constatée par Webb et Tierney. Pour cela, nous utilisâmes une pression (et probablement un volume) téléinspiratoire identique dans les deux groupes ventilés en pression positive intermittente mais avec un volume courant très élevé et zéro de PEP, dans un cas, et moins élevé et avec une PEP à 10 cmH<sub>2</sub>O, dans l'autre cas. Il nous fut donc possible de montrer que c'était bien le volume et non la pression qui était responsable du VILI et que l'effet protecteur de la PEP passait également par la préservation d'une architecture alvéolaire normale. L'implication clinique de cet article

<sup>1</sup> J'ai rencontré Georges pendant mon dernier semestre d'internat, que j'effectuais chez Claude Amiel à Bichat. Claude Amiel m'avait encouragé à travailler dans le laboratoire de Guy Basset qui s'intéressait à la mesure de l'eau pulmonaire extravasculaire. Guy Basset avait été très intrigué par les résultats que j'avais obtenus en tentant de reproduire les expériences de Webb et Tierney et m'avait suggéré de montrer mes données à Georges en me disant en substance : «il risque d'être un peu critique, voire négatif au début, mais si ça lui plaît il vous aidera beaucoup». Je n'ai été déçu sur aucun des aspects !

était qu'il convenait de ne pas utiliser un volume courant élevé et qu'un certain niveau de PEP était nécessaire au cours de la ventilation du SDRA. Il s'agissait d'un exemple acceptable de « recherche translationnelle », mais Georges et moi ignorions l'existence de ce terme assez cuistre. Il nous semblait simplement que « cela pouvait être utile aux cliniciens ». Néanmoins, cet article ne donnait aucune information quant au niveau précis de chacun de ces deux réglages. Cela n'empêcha pas de constater une réduction progressive du volume courant au fil des ans pour la ventilation du SDRA, au fur et à mesure que la littérature sur le VILI s'accumulait. Ainsi, les volumes courants mentionnés dans les études classiques de la fin des années 1970 à début des années 1980 pouvaient atteindre, voire dépasser 20 ml/kg ! [5,6]. De façon frappante, les volumes courants n'étaient plus que de l'ordre de 9 ml/kg dans une étude observationnelle publiée en 2002 [7], sur des données collectées « avant » que l'étude du NIH vienne montrer que 6 ml/kg était meilleur que 12 ml/kg [8]. Il est intéressant de voir combien le concept issu des études expérimentales avait été fécond ! En revanche, comme on l'a dit plus haut, hormis la confirmation qu'outre son intérêt clinique fondamental pour corriger l'hypoxémie, un certain niveau de PEP pouvait avoir un effet protecteur, notre article ne permettait pas d'en fixer le niveau (« haut » ou « bas »). Une abondante littérature expérimentale, qu'il n'est pas possible de citer ici, tenta de répondre à cette question, mais sans succès à mon sens [9]. Il nous fut par ailleurs possible de montrer qu'un niveau excessif de PEP, même en présence d'un petit volume courant, entraînait un VILI du fait de la distension téléinspiratoire excessive qu'il engendrait [10]. Cela semblait indiquer, à nos yeux, que les hauts niveaux de PEP étaient inutiles, sinon dangereux. Nous avions à moitié raison et donc à moitié tort : deux études récentes [11,12] ont montré qu'une stratégie de haute PEP n'entraînait pas d'effet délétère, à condition que le niveau de volume courant soit suffisamment bas, mais ne modifiait néanmoins pas la mortalité du SDRA.

J'ai également tiré quelques leçons de cette aventure de recherche en physiologie appliquée. La première est qu'une recherche de qualité ne nécessite pas forcément le parcours génuflexif imposé d'un séjour à l'étranger. Le même constat peut être fait pour d'autres équipes françaises dont on admet à juste titre qu'elles sont des références internationales, que ce soit sur la ventilation mécanique ou sur les pneumonies associées à la ventilation. Cela ne signifie pas qu'un séjour à l'étranger ne soit pas une expérience très enrichissante, bien au contraire. Simplement qu'il ne remplacera jamais l'originalité d'une démarche et la rigueur scientifique qui la sous-tend. Le séjour à l'étranger doit être un « plus », pas un « à la place » pendant lequel on est une petite main dans un laboratoire prestigieux, en échange de quoi on repart avec un ou deux papiers. La deuxième leçon, qui complète la première, a été que dans un pays aux ressources financières (de plus en plus) limitées pour la recherche, l'important est de profiter de la flexibilité qu'offre (ou plutôt offrait) le système pour tenter de développer une idée originale en prenant de l'avance sur des pays beaucoup plus riches qui nécessairement produiront beaucoup plus sur un sujet sitôt qu'ils s'y intéresseront. La troisième et dernière est la mise en perspective de la contribution respective aux progrès de la réanimation

de la physiologie appliquée, d'une part, et de la biologie moléculaire, d'autre part. L'impasse de la deuxième est splendidement décrite dans un article de Staub [13] dans lequel il écrit notamment : « Un sérieux malaise s'est abattu sur la physiologie. La physiologie a été tellement éblouie par la biologie moléculaire que les physiologistes ne produisent pas de nouveaux concepts physiologiques pertinents ». Il n'est que voir l'échec patent de la génétique à produire des traitements efficaces dans quasiment quelque domaine que ce soit (à d'infimes mais notables exceptions près) pour réaliser le caractère illusoire de cette approche en réanimation qui consiste à produire fièrement un article par décennie qui ne trouve usuellement pas confirmation [14]. La physiologie appliquée a encore de beaux jours devant elle, pourvu qu'on lui prête attention.

## Références

- [1] Dreyfuss D, et al. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1159–64.
- [2] Dreyfuss D, et al. Intermittent positive pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:880–4.
- [3] Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974;110:556–65.
- [4] Tierney DF. Ventilator-induced lung injury occurs in rats, but does it occur in humans? *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1414–5.
- [5] Falke KJ, et al. Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. *J Clin Invest* 1972;51:2315–23.
- [6] Jardin F, et al. Influence of positive end-expiratory pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1981;304:387–92.
- [7] Esteban A, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002;287:345–55.
- [8] Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342:1301–8 [see comments].
- [9] Dreyfuss D, Ricard JD, Saumon G. On the physiologic and clinical relevance of lung-borne cytokines during ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1467–71.
- [10] Dreyfuss D, Saumon G. Role of tidal volume, FRC and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1194–203.
- [11] Mercat A, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:646–55.
- [12] Meade MO, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:637–45.
- [13] Staub Sr NC. EB2002 Comroe lecture. Whole animal physiology redux. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;283:L683–7.
- [14] Clark MF, Baudouin SV. A systematic review of the quality of genetic association studies in human sepsis. *Intensive Care Med* 2006;32:1706–12.