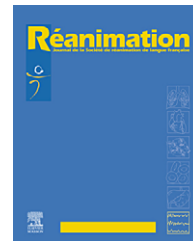




available at www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REURG/>



MISE AU POINT

Traitement médicamenteux du syndrome de détresse respiratoire aiguë : quelles perspectives ?

Medicinal treatment of acute respiratory distress syndrome: perspectives

C. Delclaux

Service de physiologie-radio-isotopes, explorations fonctionnelles respiratoires, hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

Disponible sur internet le 12 janvier 2007

MOTS CLÉS

Syndrome de détresse respiratoire aiguë ;
Physiopathologie

Résumé Il n'existe pas actuellement de traitement médicamenteux du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) à visée physiopathologique. À la lumière des échecs antérieurs, trois questions devraient systématiquement se poser lors d'un essai thérapeutique : traiter quoi, traiter quand et enfin traiter avec quels buts (sur quelle base a été réalisé le calcul d'effectif). Ce dernier point est sans doute majeur, la validation récente de plusieurs biomarqueurs de valeur pronostique au cours du SDRA par les études biologiques dérivées de l'essai de ventilation à volume courant réduit de l'ARDS Net devrait permettre des études de phase II avec des objectifs biologiques raisonnables, préalable indispensable aux essais de phase III devant bénéficier d'un réel calcul d'effectif. Trois phénomènes biologiques « inadaptés » pourraient ainsi constituer des cibles thérapeutiques éventuelles : 1) la perte de compartimentalisation de la réponse inflammatoire avec atteinte diffuse lésionnelle du poumon et diffusion systémique, 2) la survenue de ce syndrome en absence de nécessité physiopathologique d'inflammation alvéolaire (SDRA secondaires par exemple), et enfin 3) la pérennisation, la répétition de l'agression dans des circonstances où le phénomène initial semble contrôlé, comme si la réponse biologique caractérisant la résolution ne pouvait survenir.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

ARDS;
Pathophysiology

Abstract There is no pathophysiological medicinal treatment of Acute Respiratory Disease Syndrome (ARDS). In light of the failure of previous therapeutic trials, three questions should be asked before considering a therapeutic trial in ARDS: why (the pathophysiological target, it is often detailed), when (the optimal therapeutic window) and which end-point (the rational of the calculation of the sample size). This latter question is of major importance, since some valuable therapeutics will be abandoned due to a too ambitious mortality end-point. The recent validation of biomarkers of prognostic value in ARDS by the "biological" studies derived from the ARDS Clinical Trials Network should constitute more conformed end-points to phase II

Adresse e-mail : christophe.delclaux@egp.aphp.fr (C. Delclaux).

trials, which is an indispensable prerequisite for phase III trials with justified calculation of sample size. Three "inadequate" biological processes could constitute interesting pathophysiological targets: 1) the decompartmentalization of the inflammatory response with involvement of the whole lung and systemic spill over, 2) the occurrence of alveolar inflammation in absence of pathophysiological reason/necessity (ARDS due to non pulmonary causes for instance), and 3) the perpetuation or repetition of lung injury while the initial process (pneumonia for instance) seems controlled, as if the resolution of the inflammatory response could not occur.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

Il n'existe pas actuellement de traitement médicamenteux du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), à visée physiopathologique, si l'on fait exception de l'utilisation du Sivelestat au seul Japon [1] (l'étude américaine a été négative [2]). Le but de cet article n'est pas de faire une revue exhaustive des essais thérapeutiques médicamenteux de la littérature, mais de discuter de quelques « pistes » physiopathologiques (perspectives) et surtout de discuter quels pourraient être les futurs objectifs cliniques ou biologiques de ces études, en prenant en compte les échecs et les réussites passées. En effet, le choix des objectifs à atteindre, conditionnant la taille de l'échantillon d'une étude thérapeutique est un problème crucial qui pourrait expliquer en partie l'échec de certaines approches. Par exemple, l'efficacité de la fibrinolyse au cours de l'infarctus du myocarde n'aurait pu être démontrée avec les effectifs de patients habituellement inclus dans les essais en réanimation... et pourtant l'efficacité d'un tel traitement est admise de tous. Par ailleurs, la mortalité liée au SDRA est tout à fait importante sur le plan épidémiologique [3] et mériterait que l'on puisse se donner les moyens d'essais thérapeutiques d'envergure.

Les cibles physiopathologiques potentielles ne seront pas détaillées, elles sont multiples et le choix d'une cible donnée tient actuellement plus de la croyance que sur une réelle démonstration du caractère clé de la cible. Cela vient du fait que la littérature expérimentale animale ne publie guère que les résultats positifs, sur des modèles animaux sélectionnés.

On peut prendre deux exemples précis :

- l'administration de surfactant au cours du SDRA (tous les essais thérapeutiques sont négatifs [4,5]) : la démonstration animale de son efficacité sur l'hématose a été essentiellement réalisée dans le modèle de lavage pulmonaire (déplétion en surfactant). Logiquement l'administration de surfactant est bénéfique dans cette situation (comme chez le prématuré). Au cours du SDRA les phénomènes sont plus complexes, puisque la réponse inflammatoire alvéolaire comprend des produits dégradant le surfactant [6], l'administration exogène de surfactant aura donc un effet tout à fait transitoire. De plus, cet effet bénéfique est logique à la phase initiale du SDRA, lorsque le collapsus alvéolaire « inadapté » participe au shunt gazométrique. Ultérieurement, il est plus discuté sur le plan physiopathologique de garder ouverts des alvéoles qui ne sont sans doute plus perfusés ;

- la ventilation liquide partielle par perfluorocarbones : la démonstration animale de son efficacité sur l'hématose a été essentiellement réalisée dans le modèle d'injection d'acide oléique conduisant à des lésions endothéliales pulmonaires [7]. Dans un modèle tel qu'une pneumopathie bactérienne, l'administration de perfluorocarbones n'a pu démontrer son efficacité sur l'hématose [8]. En revanche, les risques de surdistension alvéolaire avec les importants volumes de perfluorocarbones étaient connus et ont vu leur démonstration chez l'homme [9].

Comment peut-on expliquer que l'on soit allé jusqu'à l'essai thérapeutique alors que l'échec semblait prévisible ? La pression de l'industrie pharmaceutique est très forte, les industriels connaissent les limites des modèles animaux, n'en retiennent que les effets positifs et sont prêts à initier (trop) rapidement des essais cliniques. Les objectifs de ces essais sont de plus très ambitieux d'emblée (réduire la mortalité sur un effectif souvent limité de patients).

Trois questions devraient systématiquement se poser lors d'un essai thérapeutique : traiter quoi (cet aspect physiopathologique est celui habituellement détaillé), traiter quand (la justification de cet aspect est souvent moins abordée) et enfin traiter avec quels buts (sur quelle base a été réalisé le calcul d'effectif, est-il raisonnable ?).

Traiter, oui mais quoi ?

L'abord thérapeutique physiopathologique impose que l'on puisse modifier une étape physiopathologique clé, dans le cadre d'une réponse physiopathologique que l'on pense inadaptée, ou partiellement adaptée. On perçoit d'emblée le « challenge » de la démonstration de cette étape clé dans un syndrome dont la physiopathologie est une réponse pro-anti-inflammatoire adaptée chez la majorité des patients puisque la guérison avec restitution ad integrum est habituelle, lorsqu'elle survient...

Le SDRA est un syndrome lésionnel de la barrière alvéolocapillaire caractérisé par une inflammation alvéolaire à polynucléaires neutrophiles avec lésion de la barrière, notamment épithéliale, suivie d'une cicatrisation (fibroprolifération) et d'une résolution avec restauration de l'intégrité pulmonaire [10]. La même séquence physiopathologique est observée au cours d'une pneumopathie bactérienne dans le segment atteint [11], cette réponse est, dans ce cas, normale et vise à l'élimination des bactéries.

ries, et à la compartimentalisation de la réaction de défense au segment pulmonaire agressé. Ce qui fait la particularité du SDRA est sans doute la survenue de trois phénomènes :

- la perte de compartimentalisation de cette réponse inflammatoire avec atteinte diffuse lésionnelle du poumon et diffusion systémique ;
- la survenue de ce syndrome dans des circonstances inadaptées c'est-à-dire en l'absence de nécessité physiopathologique d'inflammation alvéolaire (SDRA secondaires par exemple) ;
- et enfin la pérennisation, la répétition de l'agression, dans des circonstances où le phénomène initial (pneumopathie par exemple) semble contrôlé, comme si la réponse biologique caractérisant la résolution ne pouvait survenir.

Dans cette optique physiopathologique, l'abord thérapeutique de ces trois phénomènes « inadaptés » semblerait logique. Les mécanismes physiopathologiques spécifiques de ces trois phénomènes sont malheureusement mal établis. Brièvement, quelques pistes peuvent être ébauchées en termes de perspectives concernant ces trois axes :

- éviter la perte de compartimentalisation par traitement précoce de l'inflammation alvéolaire en ciblant des voies proximales de la réponse inflammatoire type facteur de transcription (NF-kappa B par exemple [12,13]) ;
- inhibition précoce de l'inflammation alvéolaire dans les SDRA secondaires ;
- inhibition de la fibroprolifération et de la persistance de l'inflammation par antiélastase par exemple [14].

Il existe un bel exemple de réussite d'une approche thérapeutique biomécanique démontrant la validité des concepts physiopathologiques énoncés. La ventilation mécanique à volume courant réduit limite la perte de compartimentalisation de la réponse inflammatoire et limite la pérennisation de l'agression pulmonaire. Cela avait été montré sur le plan expérimental [15], et les résultats biologiques de l'ARDS network le suggèrent aussi en montrant de moindres concentrations circulantes de cytokines inflammatoires ou de protéines spécifiques du surfactant originaires des pneumocytes [16-18]. L'ensemble de cette démonstration, depuis la notion de volotrauma [19], puis de biotrauma [20] et enfin d'efficacité clinique [21], a pris bien des années (des délais difficilement concevables pour un industriel), et avait fait progressivement son chemin dans l'esprit des réanimateurs (la démonstration de l'effet clinique a d'ailleurs impliqué que le groupe témoin soit ventilé selon des modalités abandonnées depuis des années, logique limite sur le plan éthique, mais ayant permis une démonstration formelle au prix de l'inclusion d'un nombre limité de patients).

Un autre exemple peut être cité, dont la démonstration de l'efficacité n'a pas fait (encore) sa preuve. La corticothérapie initiée à la phase tardive du SDRA voit sa justification dans le cadre du troisième phénomène (aider la résolution). Même si l'essai thérapeutique récent n'a pu

confirmer l'intérêt de cette approche [22], il semblerait qu'un sous-groupe de patients puisse bénéficier de cette corticothérapie (ceux ayant une réponse fibrotique marquée : les patients avec une concentration alvéolaire de procollagène III supérieure à la médiane de la population de cet essai). On pourrait espérer que dans l'avenir on puisse sélectionner ce sous-groupe de patients, non pas sur un dosage non disponible en routine, mais sur l'évaluation de la mécanique respiratoire, disponible au lit du patient et corrélée à ce marqueur biologique [23].

Traiter, oui mais quand ?

La plupart des données animales évaluent l'efficacité d'une thérapeutique administrée en prévention de l'agression pulmonaire, ou juste après son initiation. Dans cette mesure, cela justifie un abord thérapeutique le plus souvent précoce au cours du SDRA, et même souvent chez des patients atteints d'*acute lung injury* (ALI), le but étant alors de prévenir le SDRA ou son aggravation. Cet abord thérapeutique a deux inconvénients, le premier est que tous les patients atteints d'ALI ne vont pas évoluer vers un SDRA (prévention d'un syndrome lésionnel qui ne surviendra pas), le second est que la population atteinte d'ALI est probablement très hétérogène en termes d'histoire lésionnelle, et donc en termes de pronostic spontané. Un grand nombre de patients devra le plus souvent être inclus dans cette optique, si l'on veut modifier la mortalité du groupe, nombre sans doute bien supérieur aux effectifs de patients inclus dans ces études.

La deuxième solution est de réserver la thérapeutique aux patients les plus sévères, population plus homogène avec une forte mortalité. L'inconvénient physiopathologique est d'intervenir alors que le syndrome lésionnel est clairement établi (prévention primaire impossible). On s'adressera alors à des thérapeutiques médicamenteuses visant à favoriser la résolution du SDRA ou visant à prévenir la pérennisation de l'agression (prévention secondaire).

Traiter, oui mais avec quel but ?

Les calculs d'effectifs de patients des principales études thérapeutiques médicamenteuses au cours du SDRA ont toujours été réalisés avec un objectif de réduction de mortalité et/ou de jours sans ventilation mécanique. Le caractère raisonnable ou non de l'objectif (réduction de 10, 25, 50 % de mortalité) est difficile à discuter du fait de l'absence bien souvent de données préliminaires permettant le calcul. Le développement de marqueurs biologiques de mortalité au cours du SDRA pourrait constituer un progrès majeur en la matière, permettant une évaluation pertinente lors d'une phase II et un calcul d'effectif réellement justifié dans la phase III ultérieure de l'essai thérapeutique. En effet, un certain nombre de thérapeutiques intéressantes sur le plan physiopathologique ont probablement été « tuées » du fait d'essais cliniques inadaptés.

L'exemple réussi de la réduction du volume courant peut être là encore détaillé. Après la démonstration du traumatisme mécanique de la ventilation mécanique (volotrauma), la notion de biotrauma a émergé, démontrant que la ventilation pouvait aggraver la réaction

Tableau 1 Études thérapeutiques médicamenteuses en cours, déclarées sur le site dédié du National Institute of Health

Molécule	Promoteur	Nombre patients	Quoi	Quand	Objectif primaire
Huile de poisson	University of Washington	90	Inflammation alvéolaire et systémique	ALI	IL-8 dans le LBA
Cisatracurium	AP-H Marseille et GlaxoSmithKline	340	Oxygénation	SDRA	Mortalité
Prostacycline inhalée	Pakistan Medical Research Council	182	Oxygénation, HTAP	SDRA	PaO ₂ /FIO ₂
Corticoïde faible dose	National Cancer Center, Korea	40	Inflammation	SDRA postchirurgie thoracique	Mortalité
Protéine C activée	NHLBI	90	Inflammation alvéolaire	ALI	Jours sans VM à j28
Vasoactive Intestinal Peptide	FDA Office of Orphan Products Development	18	Inflammation	SDRA avec sepsis	Dose maximale tolérée, innocuité
Sivelestat	Ono Pharma, Japon	800	Inflammation, œdème	ALI + SIRS	Jours sans VM à j28
Anticorps monoclonal anti-CD14	NHLBI	52	Inflammation alvéolaire	ALI	IL-8 dans le LBA
Depelestat*	Debiopharm Pharma	80	Fibrose, inflammation alvéolaire	SDRA persistant	Compliance quasi statique (objectifs secondaires biologiques)

* : essai en cours d'inscription ; ALI : acute lung injury ; IL : interleukine ; LBA : lavage bronchioalvéolaire ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë ; APHM : Assistance publique-Hôpitaux de Marseille ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; SIRS : systemic inflammatory response syndrome.

inflammatoire [20]. En clinique, plusieurs marqueurs biologiques ont été associés à la mortalité au cours du SDRA (cytokines, protéines du surfactant, marqueurs d'apoptose épithéliale ou de lésion endothéliale, de fibrose, etc. [24-27]). Dans une étude pilote, sur un nombre limité de patients (phase II), Ranieri et al. ont montré que la réduction de volume courant s'accompagnait d'une réduction de la réponse inflammatoire alvéolaire et systémique [15]. L'essai de phase III de l'ARDS network a démontré l'efficacité clinique (réduction de mortalité) de la réduction du volume courant [21], et enfin plus récemment, plusieurs études biologiques issues de cet essai ont confirmé que la réduction de volume courant était associée à des modifications des concentrations de médiateurs dont le rôle pronostic était démontré ou suggéré [16-18, 28]. Dans les études médicamenteuses de phase II ultérieures, une réduction des concentrations plasmatiques de ces biomarqueurs pourrait donc être un objectif logique et raisonnable.

Plusieurs essais thérapeutiques médicamenteux sont en cours dans le SDRA (Tableau 1). On peut consulter leur liste sur le site www.clinicaltrials.gov. Le point important est que pour certains de ces essais des objectifs biologiques sont mis en avant démontrant une évolution dans les esprits. Un éditorial de Thomas Martin rappelle l'intérêt de ces objectifs biologiques [29].

Conclusion

Les perspectives thérapeutiques à visée physiopathologique sont réelles au cours du SDRA. En effet, plusieurs phénomènes semblent inadaptés en termes de réponse de l'organisme et méritent donc d'être traités. Un des

problèmes essentiels est de se donner les moyens de la démonstration de l'efficacité des nouvelles approches thérapeutiques dans une affection dont la mortalité est pourtant tout à fait majeure sur le plan épidémiologique.

Références

- [1] Hoshi K, Kurosawa S, Kato M, Andoh K, Satoh D, Kaise A. Sivelestat, a neutrophil elastase inhibitor, reduces mortality rate of critically ill patients. *Tohoku J Exp Med* 2005;207: 143-8.
- [2] Zeiher BG, Artigas A, Vincent JL, Dmitrienko A, Jackson K, Thompson BT, et al. Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury: results of the STRIVE study. *Crit Care Med* 2004; 32:1695-702.
- [3] 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;353:1685-93.
- [4] Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK, Weg JG, Wiedemann HP, Raventos AA, et al. Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. Exosurf Acute Respiratory Distress Syndrome Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1417-21.
- [5] Spragg RG, Lewis JF, Walrath HD, Johannigman J, Bellingan G, Laterre PF, et al. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:884-92.
- [6] Attalah HL, Wu Y, Alaoui-El-Azher M, Thouron F, Koumanov K, Wolf C, et al. Induction of type-IIA secretory phospholipase A2 in animal models of acute lung injury. *Eur Respir J* 2003; 21:1040-5.
- [7] Ricard JD, Lemaire F. Liquid ventilation. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:8-14.
- [8] Rezaiguia-Delclaux S, Yang K, Stephan F, Lemaire F, Meignan M, Harf A, et al. Effect of partial liquid ventilation on bacte-

- rial clearance during *Pseudomonas aeruginosa*-induced lung injury in rats. *Intensive Care Med* 2003;29:1151-6.
- [9] Kacmarek RM, Wiedemann HP, Lavin PT, Wedel MK, Tutuncu AS, Slutsky AS. Partial liquid ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:882-9.
- [10] Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334-49.
- [11] Dehoux MS, Boutten A, Ostinelli J, Seta N, Dombret MC, Crestani B, et al. Compartmentalized cytokine production within the human lung in unilateral pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:710-6.
- [12] Meduri GU, Muthiah MP, Carratu P, Eltorky M, Chrousos GP. Nuclear factor-kappaB- and glucocorticoid receptor alpha-mediated mechanisms in the regulation of systemic and pulmonary inflammation during sepsis and acute respiratory distress syndrome. Evidence for inflammation-induced target tissue resistance to glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation* 2005;12:321-38.
- [13] Baetz D, Shaw J, Kirshenbaum LA. Nuclear factor-kappaB decoys suppress endotoxin-induced lung injury. *Mol Pharmacol* 2005;67:977-9.
- [14] Honore S, Attalah HL, Azoulay E, Soussy CJ, Saudubray F, Harf A, et al. Beneficial effect of an inhibitor of leukocyte elastase (EPI-hNE-4) in presence of repeated lung injuries. *Shock* 2004;22:131-6.
- [15] 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;282:54-61.
- [16] Eisner MD, Parsons P, Matthay MA, Ware L, Greene K. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Thorax* 2003;58:983-8.
- [17] Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, Matthay MA, Ancukiewicz M, Bernard GR, et al. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005;33:1-6 (discussion 230-2).
- [18] Parsons PE, Matthay MA, Ware LB, Eisner MD. Elevated plasma levels of soluble TNF receptors are associated with morbidity and mortality in patients with acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;288:L426-L431.
- [19] Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. 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.
- [20] Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997;99:944-52.
- [21] Anonymous. 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.
- [22] Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:1671-84.
- [23] Demoule A, Decailliot F, Jonson B, Christov C, Maitre B, Touqui L, et al. Relationship between pressure-volume curve and markers for collagen turn-over in early acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2006;32:413-20.
- [24] Park WY, Goodman RB, Steinberg KP, Ruzinski JT, Radella 2nd F, Park DR, et al. Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1896-903.
- [25] Ware LB, Eisner MD, Thompson BT, Parsons PE, Matthay MA. Significance of von Willebrand factor in septic and non-septic patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:766-72.
- [26] Matute-Bello G, Liles WC, Steinberg KP, Kiener PA, Mongovin S, Chi EY, et al. Soluble Fas-ligand induces epithelial cell apoptosis in humans with acute lung injury (ARDS). *J Immunol* 1999;163:2217-25.
- [27] Clark JG, Milberg JA, Steinberg KP, Hudson LD. Type III procollagen peptide in the adult respiratory distress syndrome. Association of increased peptide levels in bronchoalveolar lavage fluid with increased risk for death. *Ann Intern Med* 1995;122:17-23.
- [28] McClintock DE, Starcher B, Eisner MD, Thompson BT, Hayden DL, Church GD, et al. Higher urine desmosine levels are associated with mortality in patients with acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006;291:L566-L571.
- [29] Martin TR. Cytokines and lung injury: searching for useful biomarkers. *Crit Care Med* 2005;33:230-2.