

La ventilation spontanée est-elle préférable au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë ?*

Is spontaneous breathing preferable during acute respiratory distress syndrome?

S. Dizier · S. Hraiech · L. Papazian · J.-M. Forel

Reçu le 5 septembre 2013 ; accepté le 2 décembre 2013
© SRLF et Springer-Verlag France 2013

Résumé La préservation de la ventilation spontanée au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), que ce soit au moyen de la ventilation spontanée avec aide inspiratoire, la *biphasic airway pressure* (BiPAP® ou Bilevel), ou encore l'*airway pressure release ventilation* pourrait apporter certains bénéfices en termes d'hémodynamique, de prévention de la dysfonction diaphragmatique, de limitation de la durée de séjour en réanimation et de la durée de ventilation mécanique. Toutefois, chez les patients les plus sévères, à la phase aiguë du SDRA, des travaux récents ont montré une réduction de la mortalité liée à une curarisation de courte durée mais également au recours au décubitus ventral, plaidant pour une limitation, voire une abolition de la ventilation spontanée lors du pic de l'agression pulmonaire afin de favoriser les stratégies de ventilation protectrice. En s'appuyant sur les éléments disponibles dans la littérature, cette revue a pour but de montrer les avantages du maintien de la ventilation spontanée au cours du SDRA tout en insistant sur ses limites et ses risques pour le parenchyme pulmonaire. Nous définissons une stratégie séquentielle de prise en charge ventilatoire s'appuyant sur la gravité du SDRA et son évolution, à savoir une ventilation protectrice avec abolition de la ventilation spontanée par curarisation dans un premier temps suivie par une mise en jeu de la ventilation spontanée. Ces deux stratégies sont dès lors complémentaires dans le cadre de la prise en charge ventilatoire des patients présentant une forme sévère de SDRA.

S. Dizier · S. Hraiech (✉) · L. Papazian · J.-M. Forel
Assistance publique, hôpitaux de Marseille (APHM),
hôpital Nord, réanimation des détresses respiratoires
et des infections sévères, chemin des Bourrely,
F-13015 Marseille, France
e-mail : sami.hraiech@ap-hm.fr

Aix-Marseille Université, Faculté de médecine,
URMITE UMR CNRS 7278, F-13005 Marseille, France

* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2014 dans la session : *Mettre à l'épreuve les idées reçues*

Mots clés SDRA · Ventilation spontanée · Curarisation · *Airway pressure release ventilation* · Mortalité

Abstract Preservation of spontaneous breathing during acute respiratory distress syndrome (ARDS), whether by using the pressure support ventilation, the biphasic airway pressure (BiPAP® or Bilevel), or the airway pressure release ventilation could provide some benefits regarding hemodynamics, prevention of diaphragmatic dysfunction, decrease of both the duration of intensive care unit stay and duration of mechanical ventilation. However, in the most severe forms of ARDS, during the acute phase, recent studies have shown a reduction in mortality due to a short duration use of neuromuscular blocking agents as well as prone positioning, arguing for a limitation or an abolition of the spontaneous breathing during the peak of the lung injury to promote a protective ventilation. Based on the evidence available in the literature, this review aims to show the benefits of maintaining spontaneous ventilation in ARDS, while emphasizing its limitations and risks for lung parenchyma. We define a sequential strategy of ventilatory management based on the severity of ARDS and its evolution, i.e. a protective ventilation with the abolition of spontaneous efforts using neuromuscular blocking agents at the acute and more severe phase, followed by the restoration of spontaneous breathing. These two strategies are therefore complementary in the ventilatory management of patients with severe ARDS.

Keywords ARDS · Spontaneous ventilation · Neuromuscular blocking agent · Airway pressure release ventilation · Mortality

Introduction

Si la préservation de la ventilation spontanée (VS) chez les patients en ventilation mécanique (VM) est considérée comme potentiellement bénéfique, la place de la VS au cours

du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) reste débattue. Le concept de ventilation protectrice lors du SDRA a pour objet de limiter l'agression pulmonaire liée à la VM tout en assurant le recrutement alvéolaire [1-3] et a largement démontré son impact sur la réduction de la mortalité. La ventilation protectrice du SDRA n'est souvent possible qu'au prix d'une profonde sédation, parfois associée à une curarisation continue. L'utilisation des curares est d'ailleurs largement répandue au cours du SDRA (20 à 30 % des patients) [4-5]. Le rationnel physiopathologique de la préservation d'une VS au cours du SDRA repose sur l'épargne en sédation, l'amélioration du recrutement alvéolaire et la lutte contre la dysfonction diaphragmatique. Néanmoins, à la phase aiguë de l'agression pulmonaire du SDRA, et particulièrement dans les formes sévères (définie par un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg sous pression expiratoire positive (PEEP) ≥ 5 cmH₂O [6]), la VS au cours de la VM pourrait être délétère en augmentant les lésions pulmonaires et les risques volo- et barotraumatiques. Le but de cette revue est de présenter les intérêts potentiels de la VS et sa place au cours de la VM du SDRA tout en précisant ses limites, ses risques et les situations où son abolition est préconisée.

La ventilation spontanée au cours du SDRA : modalités et intérêts potentiels

Aspects pratiques et originalité de l'APRV

Si les modes ventilatoires permettant la VS sont nombreux, tous ne sont pas équivalents. Les modes les plus fréquemment utilisés en réanimation sont principalement : la VS-aide inspiratoire (VS-AI) ou *pressure support ventilation* (en anglais PSV), la *biphasic airway pressure* (BIPAP® ou Bilevel, selon le type de ventilateur) et l'*airway pressure release ventilation* (APRV).

Certaines particularités de l'APRV méritent d'être précisées. Au cours de l'APRV, le patient ventile spontanément à deux niveaux de pression qui sont maintenus constants grâce aux valves proportionnelles inspiratoires et expiratoires du ventilateur activées en permanence. La ventilation spontanée du patient peut ainsi se superposer aux deux niveaux de pressions que l'on peut assimiler à deux niveaux de pression positive continue dont on peut faire varier le temps d'application. Le passage du niveau bas au niveau haut se fait sans trigger et donc de manière asynchrone. Les paramètres réglés dans ce mode sont le temps haut et le temps bas pendant lesquels les pressions respectivement haute et basse sont appliquées. La fréquence machine dépend du réglage de ces deux temps. Habituellement, l'APRV est décrite avec un temps haut prolongé permettant d'optimiser le recrutement alvéolaire et un temps bas très court. Ainsi, la survenue du temps bas (1 à 2 secondes) permet au patient d'expirer

passivement lors du passage de la pression haute à la pression basse, épurant ainsi un volume plus important de CO₂ plusieurs fois par minute. L'utilisation de l'APRV avec un temps haut très court (1 à 2 secondes) et un temps bas court (2 à 3 secondes) aboutit à un réglage proche de celui que l'on peut observer en ventilation assistée contrôlée en pression (PAC) quand le patient est profondément sédaté. Cependant, contrairement à la PAC, la survenue d'une ventilation spontanée est possible en APRV, que le patient respire au temps haut ou au temps bas. En effet, en PAC comme en VAC, le ventilateur essaie de synchroniser les cycles du patient à ceux de la machine. C'est également le cas en BIPAP®. Pour ce faire, des cycles sont déclenchés dès que le seuil du trigger est atteint sauf pendant le temps d'insufflation. Le concept de l'APRV est fondamentalement différent car ce mode propose de superposer la ventilation spontanée du patient à une ventilation contrôlée, n'offrant aucune possibilité de déclenchement. La fréquence spontanée du patient étant à la phase aiguë bien supérieure à la fréquence habituellement appliquée en APRV, le déphasage cycles spontanés / cycles ventilateur est complet. Un des avantages majeurs de l'APRV est d'éviter l'augmentation excessive de la pression transpulmonaire à laquelle exposent les modes avec cyclage qui font correspondre effort inspiratoire du patient (parfois très important) et pressurisation par le ventilateur.

Bénéfices attendus de la VS lors de la VM des patients en SDRA

Diminution de la sédation

L'épargne en sédation (hypnotiques et morphiniques) est indispensable pour permettre de favoriser la VS. De nombreux travaux évaluant les stratégies journalières d'adaptation de la sédation (soit au moyen d'un algorithme de diminution, soit par un arrêt quotidien) ont montré leurs impacts positifs sur le pronostic. Cependant, les rôles respectifs de la baisse des sédatifs et d'une ventilation spontanée lors de la VM sont difficilement séparables. Kress et al. [7] retrouvaient, dans une étude contrôlée et randomisée chez 128 patients, une durée de ventilation plus courte (4,9 vs 7,3 jours) ainsi qu'une diminution de la durée de séjour en réanimation (6,4 vs 9,9 jours) dans le groupe bénéficiant d'un arrêt quotidien des sédations. Une autre étude, multicentrique et randomisée, réalisée par la même équipe, comparait deux groupes de patients : un groupe avec un algorithme de sédation et un autre avec algorithme et arrêt quotidien. Les résultats allaient en faveur de l'arrêt quotidien avec une diminution de la mortalité à un an (44 % vs 58 %) [8]. Cette diminution de la mortalité reposait sur une diminution de la durée de ventilation mécanique et du nombre de pneumonies

acquises sous ventilation mécanique (PAVM). Il est cependant important de noter que dans ces études, la majorité des patients n'étaient pas en SDRA. Ainsi, si une stratégie ventilatoire visant à diminuer les sédations dès que possible en privilégiant la VS est probablement associée à une amélioration du pronostic de certains patients, ceci ne peut pas être généralisé à tous, en particulier les patients en SDRA et à plus forte raison les SDRA sévères à la phase aiguë.

Préservation de l'hémodynamique

La diminution des posologies de sédatifs permettant la VS lors de la VM, et en conséquence la diminution de leurs effets secondaires hémodynamiques, expliquent en partie l'amélioration des principaux index hémodynamiques (notamment l'augmentation de l'index cardiaque) et le recours à des doses plus faibles de drogues vasoactives lors de la ventilation en APRV + VS [9]. Dans l'étude de Kaplan et al. [10], l'amélioration de l'hémodynamique chez les patients ventilés en APRV était également expliquée par la baisse des pressions intrathoraciques permise par le maintien de la ventilation spontanée en APRV comparée à son abolition en ventilation à pression contrôlée (PCV). Parallèlement à l'amélioration des données macrocirculatoires, une amélioration de la microcirculation, avec une baisse du taux de lactates et une meilleure reprise de la diurèse dans le groupe APRV, étaient également notées. Enfin, Hering et al. ont montré, chez des patients en SDRA léger, que le maintien de cycles spontanés avait un bénéfice sur la fonction rénale – notamment en augmentant le débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire [11].

Réduction de la dysfonction diaphragmatique

Plusieurs études animales ont permis de mettre en évidence les effets délétères de la ventilation mécanique sur le diaphragme. Ainsi [12], une diminution de la force contractile du diaphragme était retrouvée dans presque 50 % des cas chez des rats après 24 heures de VM. Levine et al. [13] ont démontré la présence d'une altération diaphragmatique chez 14 patients ventilés en mort cérébrale comparativement à des patients ventilés quelques heures après une chirurgie de réduction pulmonaire. Jaber et al. [14] ont confirmé cette baisse de la force contractile du diaphragme et l'apparition d'une atrophie musculaire en montrant une corrélation avec la durée de ventilation mécanique. Testelmans et al. [15] quant à eux, ont rapporté un effet délétère de la perfusion continue de curares (rocuronium) au bout de 24 h sur le diaphragme de rats ventilés. Dans cette étude, les auteurs démontraient que cette altération était très différente en fonction du type de curare utilisé, moindre lorsqu'il s'agissait de cisatracurium. Une autre étude animale [16], comparant les

effets sur la contraction diaphragmatique de la ventilation assistée contrôlée (VAC) (trigger inspiratoire actif) par rapport à la ventilation contrôlée (trigger inspiratoire inactif), avait conclu en faveur de la VAC devant une meilleure contractilité du diaphragme et une moindre atrophie musculaire après trois jours de ventilation. Ainsi, les modes ventilatoires permettant une ventilation spontanée diaphragmatique permettent de recruter les territoires pulmonaires vertébrodiaphragmatiques qui sont souvent les plus atteints au cours du SDRA. Le maintien d'une ventilation spontanée permet de préserver l'activité contractile du diaphragme et donc d'améliorer la ventilation des zones dites « dépendantes ». Dans un modèle de SDRA chez le cochon [17], la réalisation de TDM thoraciques montrait que le maintien d'une VS en APRV permettait une amélioration du recrutement dans les régions juxtadiaphragmatiques. Yoshida et al. retrouvaient ces effets dans une étude où des patients en SDRA légers ou modérés et ventilés en APRV vs PSV (VS-AI) bénéficiaient de la réalisation d'un scanner thoracique à J0 et J3 [18]. Les auteurs rapportaient une réduction de 41 % des atelectasies en APRV contre 19 % en PSV ainsi qu'une meilleure oxygénation en APRV.

Amélioration du recrutement alvéolaire

Les contractions diaphragmatiques en ventilation spontanée assurent une redistribution de l'aération vers les zones vertébrodiaphragmatiques [9,19]. Ceci a pour conséquence une amélioration des rapports ventilation/perfusion (V/Q) et des échanges gazeux comme ont pu l'observer Putensen et al. [9]. Dans cette étude en cross over, 24 patients en SDRA (avec une majorité de SDRA modérés et un $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ moyen de 140 mmHg) étaient ventilés en APRV avec ou sans VS ou en PSV (= VS-AI). Les résultats obtenus étaient en faveur de l'APRV avec VS avec une diminution du shunt intrapulmonaire, une amélioration de l'oxygénation artérielle, de la saturation veineuse en oxygène et une augmentation de l'index cardiaque et du volume télédiastolique du ventricule droit, en faveur d'une amélioration du remplissage cardiaque. Une autre étude de la même équipe [19] comparant 30 patients en SDRA léger et ventilés en APRV + VS ou en PSV retrouvait une amélioration des paramètres d'oxygénation en faveur de l'APRV avec VS ainsi qu'une moindre évolution vers un SDRA plus sévère et une plus courte durée de ventilation (APRV et VS = 15 jours vs PSV = 21 jours) et d'hospitalisation en réanimation (APRV et VS = 23 jours vs PSV = 30 jours). Henzler et al. [20] ont aussi montré sur des cochons en SDRA et ventilés en BIPAP +VS ou en BIPAP, un bénéfice en faveur de la VS sur les pressions transpulmonaires en fin d'inspiration ainsi qu'en fin d'expiration et concluaient à un probable effet bénéfique sur le collapsus alvéolaire des régions pulmonaires dites « dépendantes ».

VS au cours du SDRA : des données cliniques limitées

Plusieurs arguments physiopathologiques semblent donc plaider pour le maintien d'une VS au cours du SDRA, en particulier le maintien de l'activité contractile du diaphragme, le recrutement des zones dépendantes (vertébro-diaphragmatiques) et une meilleure perfusion périphérique de part un moindre effet dépressur sur l'hémodynamique. Cependant, tous les modes autorisant la VS lors de la VM ne sont pas équivalents. Il existe des risques d'augmentation non maîtrisée du volume courant, des pressions de plateau (cas d'une aide en pression sur le temps haut d'un cycle de BIPAP® ou de Bilevel) et, moins évident à détecter mais tout aussi dangereux, une élévation des pressions transpulmonaires. Lors de la VS, un effort inspiratoire du patient peut apparaître comme un élément « positif » (« il déclenche »), cependant le cyclage de l'aide en pression sur l'effort inspiratoire du patient (détection de l'effort inspiratoire du patient par le trigger) peut être la cause d'une élévation non maîtrisée des pressions transpulmonaires et donc d'une augmentation des risques de volo- et barotraumatismes. L'APRV se singularise par le fait de permettre de superposer une ventilation spontanée (sans aide en pression) à une ventilation assistée en pression contrôlée sans aucune possibilité de déclenchement (absence de trigger inspiratoire) et donc de limiter ces risques. Néanmoins, les données cliniques évaluant l'APRV au cours du SDRA sont limitées et émanent essentiellement de l'équipe de Putensen et al. [9,19]. Si les résultats de ces travaux sont encourageants et semblent plaider pour le maintien d'une part de VS au cours du SDRA, il faut souligner que les effectifs de patients inclus étaient restreints et que ceux-ci présentaient pour la plupart des SDRA légers à modérés mais pas de SDRA sévère. De plus, le timing de ces études se situait au moins après une semaine d'évolution du SDRA et leurs résultats ne peuvent être extrapolés à la phase initiale de l'agression pulmonaire. En séparant les SDRA en fonction de leur sévérité, basée sur le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, la nouvelle définition de Berlin [6] met en avant les différences de pronostic liées à chacun de ces sous-groupes de SDRA. Au total, il n'est donc pas certain que ce qui a été démontré chez des patients peu sévères puisse être généralisé à l'ensemble des patients en SDRA. Au contraire, à la phase initiale du SDRA et pour les patients les plus hypoxémiques, d'autres travaux avec haut niveau de preuve tendent à plaider pour une stratégie ventilatoire excluant la VS lors de la VM du SDRA.

Limites et effets délétères de la ventilation spontanée au cours du SDRA

Les données les plus récentes concernant la curarisation des patients en SDRA ont montré une amélioration de la survie

[3]. Ces données viennent remettre en question l'utilisation de la VS, en tout cas à la phase très précoce des SDRA de forme sévère. La VS peut parfois induire des effets allant à l'encontre d'une ventilation protectrice et s'avérer délétère en générant ou en aggravant les lésions induites par la ventilation mécanique (VILI).

Limiter la VS par la curarisation au cours du SDRA : données cliniques

La ventilation en mode contrôlé au cours du SDRA trouve sa justification lorsqu'une curarisation du patient est indiquée. Longtemps discutée en raison de leurs potentiels effets secondaires, l'utilisation des curares a récemment connu un regain d'intérêt après la parution de l'étude ACURASYS [3] montrant un bénéfice sur la survie ajustée à 90 jours chez les patients en SDRA sévère ayant bénéficié d'une curarisation de 48 heures à la phase précoce et cela sans augmentation de l'incidence des neuromyopathies de réanimation. Avant cette étude pourtant, l'usage des curares au cours du SDRA était courant. Déjà dans l'étude ARMA [1], 25 % des patients étaient curarisés au moment de leur inclusion. Plus récemment, une revue de la littérature rapportait que 25 à 55 % des patients en SDRA recevaient des curares [21]. Ce recours fréquent aux agents paralysants est justifié lorsque l'on interroge les réanimateurs sur la facilitation et l'adaptation à la ventilation mécanique, la prévention des asynchronies patient-ventilateur [22], le respect des objectifs de la ventilation protectrice, en particulier avec l'utilisation de faibles volumes courants, la limitation des pressions de plateau et la présence d'une hypercapnie permissive. L'emploi de curares se justifie également lors de manœuvres posturales telles que le décubitus ventral (DV) ou de techniques ventilatoires non conventionnelles comme la ventilation par oscillations à haute fréquence (HFO) [23-25]. Ce sont d'ailleurs les principales indications des recommandations de 2002 [5] qui limitent l'usage des curares à une thérapeutique ponctuelle ou de « sauvetage ». Des études précédentes s'étaient intéressées à l'impact des curares sur l'oxygénation et concluaient à des résultats contradictoires. Toutefois, ces études présentaient un certain nombre de limites méthodologiques qui ne permettaient pas d'aboutir à des conclusions claires [26-28].

De récentes études prospectives randomisées ont permis de faire évoluer les positions. Dans une première étude multicentrique, prospective, randomisée et contrôlée, Gannier et al. [29] ont montré une amélioration significative du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ dans le groupe de patients atteints de SDRA et recevant une curarisation continue de 48h. Les effets bénéfiques étaient observés dès la 48^e heure et persistaient pendant toute la période d'étude (120 heures après randomisation). Dans une seconde étude conduite par le même groupe [30] et conçue pour analyser les effets sur l'inflammation de

la curarisation au cours du SDRA, cet effet bénéfique sur l'oxygénation se confirmait. Une diminution de la pression de plateau, de la PEEP et de la FiO_2 au cours de la période d'étude de 120 heures était également constatée dans le groupe curares. Dans ces deux travaux, il existait une tendance à une diminution de la mortalité chez les patients des groupes curares ce qui a conduit à une 3^e étude [3]. À ce jour, la seule étude prospective randomisée contrôlée ayant étudié l'impact de la curarisation sur la survie des patients en SDRA a été conduite par Papazian et al. [3]. Dans cet essai multicentrique en double aveugle (avec des niveaux de sédation profonde initiale comparables), 339 patients présentant un SDRA sévère depuis moins de 48 heures (i.e. avec un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg et une $\text{PEEP} \geq 5$ cm H_2O) étaient randomisés dans un groupe recevant du bésylate de cisatracurium (177 patients) ou un placebo (162 patients) en perfusion continue pendant une période de 48 heures. Le groupe de patients traités avec du cisatracurium présentait une amélioration du taux de survie ajusté à 90 jours par rapport à ceux ayant reçu un placebo. Après ajustement sur le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de base, la pression de plateau et le score SAPS II, le hazard ratio de risque de décès à 90 jours dans le groupe cisatracurium, comparativement au groupe placebo, était de 0,68 [intervalle de confiance (IC) 95 %, 0,48 à 0,98 ; $p = 0,04$]. En outre, le taux brut de mortalité à 28 jours était de 23,7 % chez les patients qui recevaient du cisatracurium et 33,3 % chez ceux qui recevaient un placebo ($p = 0,05$). De façon intéressante, l'effet bénéfique du cisatracurium sur la mortalité concernait les patients présentant un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inférieur à 120 mmHg, donc présentant l'atteinte respiratoire la plus sévère. Parmi ces patients, la mortalité à 90 jours était de 30,8 % dans le groupe cisatracurium et de 44,6 % dans le groupe contrôle ($p = 0,04$). En ce qui concerne les critères d'évaluation secondaires, les patients du groupe cisatracurium avaient une survie sans ventilation mécanique plus longue à J28 et J90 et plus de jours sans défaillance d'organe (autres que les poumons) au cours des 28 premiers jours. Les patients dans le groupe cisatracurium avaient aussi moins de pneumothorax que ceux du groupe placebo (4,0 % vs 11,7 % respectivement ; $p = 0,01$). Fait important à noter, la stratégie ventilatoire dans l'étude ACURASYS associait une curarisation de 48 heures à une ventilation protectrice, puis, dès que possible, un passage rapide à la VS-AI, le plus souvent dès le 3^e jour. Deux méta-analyses récentes basées sur les études prospectives randomisées contrôlées ont étudié le rôle de l'utilisation des curares au cours du SDRA. Dans la méta-analyse d'Alhazzani et al. [31], il existe chez les patients curarisés une réduction de la mortalité à J28. Les auteurs concluent à un nombre de sujets à traiter de neuf patients pour une vie sauvée si on considère la mortalité hospitalière. Il existe également une diminution du risque de barotraumatisme et une augmentation des jours sans ventilation mécanique durant les 28 premiers jours au

bénéfice de l'utilisation des curares. On retrouve aussi une amélioration du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ à 24, 48 et 72 heures de la randomisation. Il est à noter que l'utilisation des curares dans ces études n'est pas associée à une augmentation du risque de neuromyopathie de réanimation. La méta-analyse conduite par Neto et al. [32] confirme sensiblement l'ensemble de ces résultats et précise que l'utilisation des curares est associée à une diminution de la PEEP et des pressions de plateau au cours du temps dans le groupe de patients curarisés, témoignant de l'amélioration ventilatoire. La principale critique que l'on peut adresser à ces méta-analyses est qu'elles sont basées sur les trois seules études prospectives randomisées contrôlées qui ont été menées par la même équipe, ce qui peut être un biais. Néanmoins, comme le soulignent Neto et al., la principale étude sur laquelle sont basées ces méta-analyses regroupait 20 unités de réanimation différentes, ce qui réduit ce risque.

Au total, les données issues des études randomisées contrôlées fournissent des arguments forts en faveur de l'utilisation d'une perfusion de 48 h de cisatracurium chez les patients atteints de SDRA les plus hypoxémiques (en particulier avec un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 120$ mmHg) avec un bénéfice direct sur la survie. Dans ces études, l'utilisation de curares limitée dans le temps n'était pas associée à une augmentation de l'incidence des neuromyopathies de réanimation. Toutefois, et devant le nombre réduit d'études randomisées contrôlées par ailleurs menées par la même équipe, des travaux de confirmation sont nécessaires. Récemment, Steingrub et al. [33] montraient une réduction de la mortalité intrahospitalière chez les patients ventilés en sepsis sévère et recevant un curare dans les 48 heures suivant leur hospitalisation par rapport à ceux qui n'en recevaient pas.

Limiter la VS par la curarisation au cours du SDRA : physiopathologie

Si les effets bénéfiques des curares au cours du SDRA à la phase précoce semblent maintenant bien démontrés, la physiopathologie qui sous-tend leur action reste encore imprécise. Plusieurs mécanismes, probablement intriqués peuvent être impliqués. D'un point de vue de la mécanique ventilatoire, la curarisation entraîne une augmentation de la compliance thoracopulmonaire avec une meilleure adaptation au ventilateur et une disparition de l'activité musculaire expiratoire. Ceci s'accompagne d'un accroissement de la capacité résiduelle fonctionnelle avec diminution du shunt intrapulmonaire. Enfin, une modification des rapports ventilation-perfusion pourrait être liée à une nouvelle répartition plus homogène de la perfusion pulmonaire liée à l'application de pressions pulmonaires moindres, favorisant ainsi la perfusion des zones ventilées et la diminution du shunt intrapulmonaire [34]. Une autre hypothèse consisterait en une meilleure distribution régionale du volume courant, évitant ou

limitant la surdistension des territoires à meilleure compliance et favorisant le recrutement des zones à compliance plus réduite. Les curares pourraient éviter les asynchronies patient-ventilateur et ainsi limiter les élévations de la pression transpulmonaire lorsqu'un effort inspiratoire et la délivrance du volume courant sont synchrones mais aussi le collapsus expiratoire en inhibant l'expiration active, limitant le dérecrutement et en permettant le maintien de la PEEP, limitant également la surdistension de certaines zones pulmonaires. [35]. L'utilisation des curares pourrait également être à l'origine d'une réduction des lésions induites par la ventilation mécanique (VILI) (i.e. atelectrauma, barotraumatisme, volutrauma et biotrauma) comme le montrent la diminution de l'incidence de barotraumatismes et pneumothorax dans l'étude ACURASYS et la diminution de la production de certaines cytokines pro-inflammatoires, tant au niveau pulmonaire que systémique, observée par Forel et al. [29]. Dans cette dernière étude [30], 48 h après la randomisation, les concentrations pulmonaires d'interleukine (IL)-1 β , IL-6 et IL-8, ainsi que les concentrations sériques d'IL-1 β et IL-6 étaient plus faibles dans le groupe curare que dans le groupe témoin. Cette constatation est renforcée par la diminution du nombre de défaillances d'organe pour les patients du groupe cisatracurium notée dans l'étude ACURASYS, probablement en rapport avec la réduction du biotrauma [3]. Néanmoins, le rôle anti-inflammatoire direct des curares reste incertain et mérite d'être confirmé.

Effets délétères de la ventilation spontanée à la phase aiguë du SDRA

Si l'effet bénéfique d'une curarisation des patients les plus hypoxémiques à la phase initiale du SDRA est en soi un argument fort allant à l'encontre de l'utilisation d'une ventilation spontanée lors de cette phase toute initiale, ce concept est renforcé par certains travaux expérimentaux suggérant un rôle délétère des efforts ventilatoires lors du SDRA. Dans un modèle de SDRA chez le lapin, Yoshida et al. [36] se sont intéressés à l'incidence des efforts ventilatoires ajoutés à la ventilation contrôlée sur l'oxygénation et la mécanique ventilatoire ainsi que sur l'histologie pulmonaire. Deux groupes d'animaux étaient définis pour recevoir une ventilation à volumes courants (V_t) faibles à 6 ml/kg ou modérés de 7 à 9 ml/kg. Au sein de chacun de ces groupes, les efforts inspiratoires étaient soit préservés de manière importante, soit, en majorant la sédation, atténués. Les pressions transpulmonaires (PTP) de chaque groupe étaient évaluées grâce à la mesure de la pression œsophagienne. Les auteurs constataient que dans le groupe d'animaux recevant une ventilation avec V_t modérés et avec des efforts ventilatoires importants, on ne retrouvait pas d'amélioration du rapport PaO_2/FiO_2 à quatre heures. En revanche, on observait dès la première heure une diminution significative de la compliance dyna-

mique associée à une augmentation des PTP qui étaient en moyenne supérieures à 33 cmH $_2$ O tout au long de la période d'observation alors qu'elles restaient inférieures à 30 cmH $_2$ O dans les autres groupes. De façon intéressante, cet accroissement des PTP était observé alors même que les pressions de plateau (Pplat) restaient inférieures à 30 cmH $_2$ O. Dans ce même groupe d'animaux, l'analyse des liquides de lavages broncho-alvéolaires retrouvait une cytologie significativement plus inflammatoire que dans les autres groupes. Les lésions histologiques pulmonaires étaient également les plus importantes et l'analyse morphologique des poumons montrait que c'est dans ce groupe que l'on retrouvait les plus grandes zones d'atélectasies et de surdistensions. Ainsi, ces travaux soutiennent l'idée que la VS au cours du SDRA peut potentiellement générer des PTP élevées à l'origine d'une aggravation des VILI et que la seule mesure des Pplat ne permet pas d'assurer une ventilation protectrice

Les efforts ventilatoires importants (triggering) chez les patients en SDRA pourraient ainsi être à l'origine d'une augmentation non maîtrisée de la pression transpulmonaire, malgré une Pplat maintenue dans des valeurs considérées comme protectrices. Ceci pourrait être particulièrement vrai chez les patients présentant les formes plus graves de SDRA, comme le suggèrent les travaux expérimentaux récents de Yoshida et al. [37]. Dans un modèle de SDRA induit chez des lapins, les auteurs montraient que la préservation des efforts ventilatoires n'avait pas les mêmes conséquences sur l'oxygénation, l'aération pulmonaire et les lésions pulmonaires selon la gravité du modèle de SDRA classé en léger ou sévère. La préservation de la VS était à l'origine d'une amélioration de l'aération pulmonaire et de l'oxygénation pour les SDRA légers, mais elle entraînait une augmentation des Pplat et des pressions transpulmonaires ainsi qu'une aggravation des VILI dans le groupe d'animaux présentant un SDRA sévère. Cette détérioration des paramètres ventilatoires et histologiques était prévenue en abolissant la VS par l'administration de curares dans le groupe SDRA sévères.

En résumé, et contrairement à ce qui se passe pour les patients présentant une forme mineure à modérée de SDRA, à la phase initiale des SDRA sévères, la prévention des VILI et l'optimisation du recrutement alvéolaire semblent reposer sur une ventilation contrôlée protectrice et une curarisation avec par la même une abolition des efforts ventilatoires spontanés.

Synthèse : comment ventiler un SDRA en pratique clinique ?

Quelle que soit la modalité de ventilation mécanique lors du SDRA, y compris en cas de préservation totale de la

ventilation spontanée, le concept de ventilation mécanique protégeant le parenchyme pulmonaire doit rester constamment présent à l'esprit, particulièrement à la phase aiguë initiale de l'agression pulmonaire. Pour cela, il faut veiller strictement à limiter le volume courant (environ 6 ml/kg de poids prédit), les pressions de plateau au-dessous de 30 cmH₂O et à titrer le niveau de PEEP [1].

La préservation de la ventilation spontanée est, de par son caractère physiologique, largement bénéfique concernant la limitation du retentissement de la ventilation mécanique lors du SDRA :

- sur l'hémodynamique tant macro- que microcirculatoire ;
- sur l'atrophie des muscles ventilatoires et particulièrement le diaphragme ;
- sur la limitation de la durée de séjour en réanimation et la durée de la ventilation mécanique invasive et ses classiques complications (complications de décubitus, infections nosocomiales et au premier chef les pneumonies acquises sous ventilation mécanique) ;
- sur la limitation du collapsus pulmonaire et l'amélioration du recrutement alvéolaire, élément central de la stratégie ventilatoire du SDRA.

Cependant, lors de la phase initiale du SDRA (48 premières heures après son installation, mais parfois plus longtemps), l'abolition complète de la ventilation spontanée par une curarisation profonde pour une période de 48 heures améliore la survie. Cette curarisation à la phase précoce du SDRA n'est pas antinomique avec le recours rapide à une ventilation spontanée dès que l'amélioration respiratoire se profile. Ainsi, dans l'étude ACURASYS [3], une fois la curarisation initiale de 48 h interrompue, était mis en œuvre un allègement des sédatifs (maintenus jusque-là pour l'obtention d'un score de Ramsay à 6) et une ventilation spontanée en VS-AI dès la 72^e heure, chez tous les patients ventilés avec une FiO₂ ≤ 0,6. On retrouve cette notion dans l'étude PROSEVA. Guérin et al. [25] rapportent le recours à une curarisation chez 85,4 % des patients inclus. La durée moyenne de la curarisation était de 5,6±5,0 jours, la durée moyenne de chaque séance de DV était de 17±3 heures et le nombre moyen de séances de DV était de 4±4 par patient. Cependant, dès que le rapport PaO₂/FiO₂ était ≥ 150 mmHg, la PEEP ≤ 10 cmH₂O et la FiO₂ ≤ 60 %, les séances de DV étaient arrêtées ainsi que la sédation-curarisation afin de permettre une ventilation spontanée en VS-AI.

La durée d'abolition de la VS (sédation profonde ± curarisation) reste à préciser. Une période de 24 h chez les patients d'évolution rapidement favorable pourrait être envisagée. De même, dans les cas les plus sévères, une période plus longue pourrait s'avérer nécessaire (72 – 96 h). On retrouve cette notion chez les patients nécessitant plusieurs jours de DV (comme dans l'étude PROSEVA [25]) ou chez ceux nécessitant une assistance respiratoire extracorporelle.

En effet, on observe chez Guérin et al. [25] que la phase aiguë du SDRA, avant une amélioration marquée par un rapport PaO₂/FiO₂ ≥ 150 mmHg sous PEEP ≤ 10 cmH₂O, s'étend sur environ 5-6 jours.

L'amélioration de la survie du SDRA rapportée par ACURASYS [3] et PROSEVA [25] indique clairement que les stratégies de protection du parenchyme pulmonaire à la phase la plus aiguë de son agression sont la pierre angulaire du traitement du SDRA. Qu'il s'agisse d'une curarisation précoce et limitée, qu'il s'agisse du DV qui nécessite une sédation profonde et souvent une curarisation, ces deux stratégies ont pour point commun la limitation de la ventilation spontanée lors du pic de l'agression du parenchyme pulmonaire. Les nombreux travaux expérimentaux [38] et l'étude ARMA [1] ont bien démontré l'intérêt majeur d'une stratégie de protection du parenchyme pulmonaire lors de la ventilation mécanique du SDRA. L'abolition de la ventilation spontanée dans cette phase aiguë initiale, largement dominée par les processus inflammatoires et de biotrauma semble avoir un impact positif sur la survie chez les SDRA avec rapport PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg sous PEEP ≥ 5 cmH₂O (ACURASYS [3]) et sous PEEP ≥ 10 cmH₂O (PROSEVA [25]).

À l'inverse, la littérature en faveur de la préservation de la VS concerne, pour l'essentiel, des SDRA « léger » (anciennement ALI) ou « modéré » lorsque l'atteinte pulmonaire est peu sévère. De même l'abondante littérature sur l'utilisation de sédation titrée, sur la réévaluation de la sédation, et donc par conséquent la préservation de la VS va dans ce sens, en sachant que les patients présentant les SDRA les plus sévères n'étaient pas inclus dans ces travaux, particulièrement lors de la phase aiguë la plus hypoxémique [7,8]. En tenant compte de la nouvelle définition du SDRA dite de Berlin [6], il faudra donc savoir favoriser la VS lors de la VM d'un SDRA « léger » à « modéré » et lors d'une évolution favorable du SDRA « sévère » vers le stade « modéré » ou « léger ». Les seuils de PaO₂/FiO₂ et de PEEP les plus adéquats pour passer des avantages de l'abolition de la VS (sédation profonde et curarisation) lors du SDRA sévère aux avantages de la préservation de la VS lors de la VM du SDRA moins sévère restent à déterminer. Un seuil pour recourir à la VS de PaO₂/FiO₂ > 100 mmHg et de PEEP ≤ 10 cmH₂O peut être proposé, dans l'attente de nouvelles données. Le niveau optimal de VS par rapport à la ventilation mécanique proprement dite (pourcentage de cycles spontanés, pourcentage de VS dans la ventilation minute) et ses modalités (APRV, VS-AI...) restent également à déterminer.

En tenant compte des données les plus récentes et dans l'attente de la publication de nouveaux éléments, on peut proposer l'algorithme d'aide à la décision clinique (Fig. 1). Il propose une stratégie séquentielle de ventilation mécanique du SDRA. Une première séquence, à la phase initiale

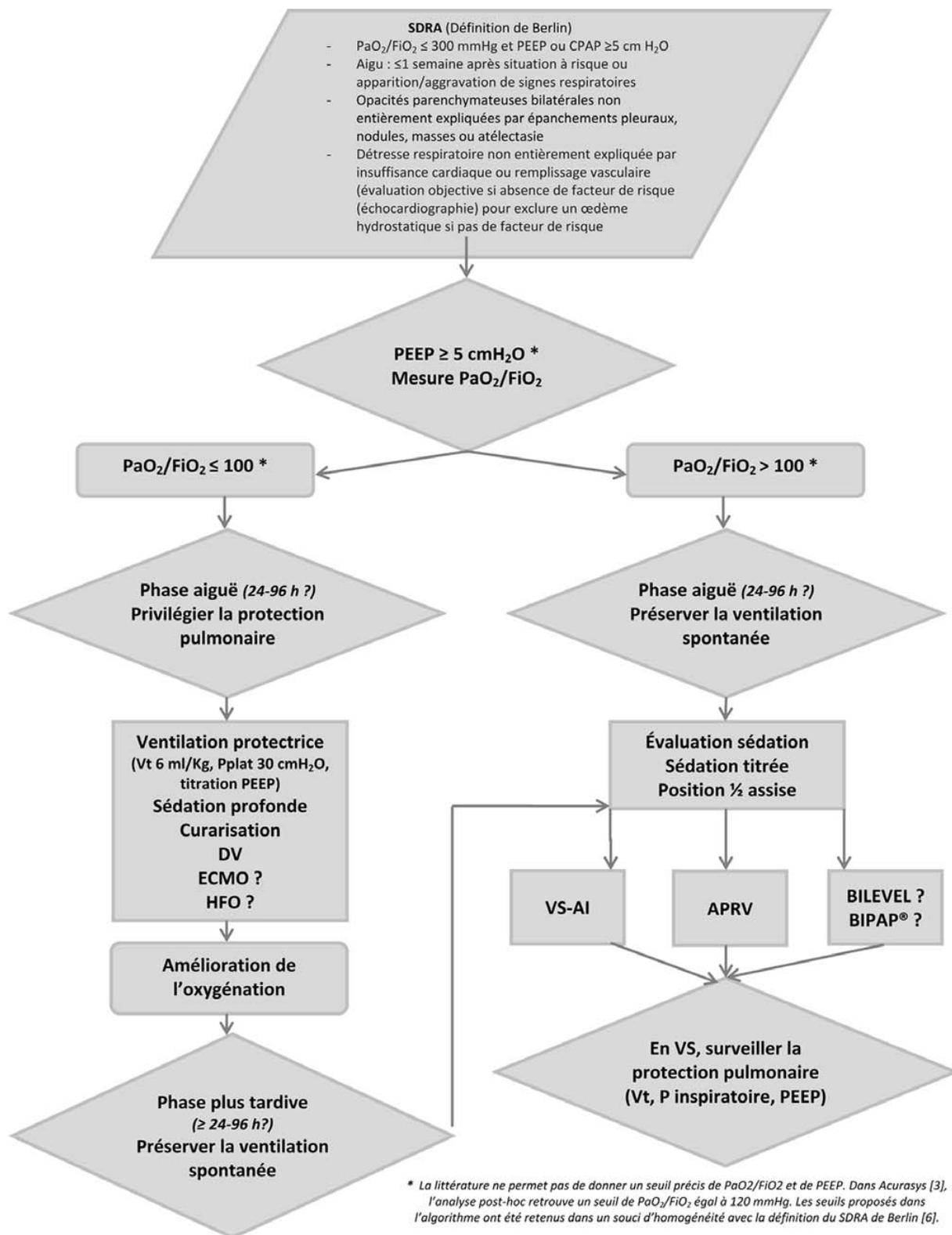


Fig. 1 Algorithme d'aide à la décision clinique d'abolition ou de préservation de la ventilation spontanée lors de la ventilation mécanique du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). APRV : *airway pressure release ventilation* ; BIPAP : *biphasic airway pressure* ; CPAP : *continuous positive airway pressure* ; DV : décubitus ventral ; ECMO : *extracorporeal membrane oxygenation* ; HFO : ventilation avec oscillations à haute fréquence ; PEEP : pression expiratoire positive ; Pplat : pression de plateau ; VS-AI : ventilation spontanée – aide inspiratoire ; Vt : volume courant

du SDRA sévère, dont la pierre angulaire est une stratégie de ventilation protectrice suivie d'une phase ultérieure contemporaine du début de l'amélioration de l'oxygénation permettant un large recours à la VS lors de la VM. La VM d'un SDRA « léger » à « modéré » peut faire appel d'emblée à une stratégie de VM autorisant la VS. Stratégie ventilatoire protectrice avec abolition de la VS (curarisation) durant les premiers jours du SDRA et stratégie ventilatoire avec VS (au mieux en APRV) dès le début de l'amélioration de l'oxygénation ne sont pas contradictoires mais se suivent dans le temps de la prise en charge du SDRA.

Conflit d'intérêt : S. Dizier, S. Hraiech, L. Papazian et J.-M. Forel déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1301–8
2. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338:347–54
3. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al (2010) Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 363:1107–16
4. Mehta S, Burry L, Fischer S, et al (2006) Canadian survey of the use of sedatives, analgesics, and neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med* 34:374–80
5. Murray MJ, Cowen J, DeBlock H, et al (2002) Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med* 30:142–56
6. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al (2012) Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 307:2526–33.
7. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB (2000) Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 342:1471–7.
8. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al (2008) Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 371:126–34
9. Putensen C, Mutz NJ, Putensen-Himmer G, et al (1999) Spontaneous breathing during ventilatory support improves ventilation-perfusion distributions in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1241–8
10. Kaplan LJ, Bailey H, Formosa V (2001) Airway pressure release ventilation increases cardiac performance in patients with acute lung injury/adult respiratory distress syndrome. *Crit Care* 5:221–6
11. Hering R, Peters D, Zinserling J, et al (2002) Effects of spontaneous breathing during airway pressure release ventilation on renal perfusion and function in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med* 28:1426–33
12. Le Bourdelles G, Viires N, Boczkowski J, et al (1994) Effects of mechanical ventilation on diaphragmatic contractile properties in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 149:1539–44
13. Levine S, Nguyen T, Taylor N, et al (2008) Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med* 358:1327–35
14. Jaber S, Petrof BJ, Jung B, et al (2011) Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 183:364–71
15. Testelmans D, Maes K, Wouters P, et al (2006) Rocuronium exacerbates mechanical ventilation-induced diaphragm dysfunction in rats. *Crit Care Med* 34:3018–23
16. Sassoon CS, Zhu E, Caiozzo VJ (2004) Assist-control mechanical ventilation attenuates ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 170:626–32
17. Wrigge H, Zinserling J, Neumann P, et al (2005) Spontaneous breathing with airway pressure release ventilation favors ventilation in dependent lung regions and counters cyclic alveolar collapse in oleic-acid-induced lung injury: a randomized controlled computed tomography trial. *Crit Care* 9:R780–9
18. Yoshida T, Rinka H, Kaji A, et al (2009) The impact of spontaneous ventilation on distribution of lung aeration in patients with acute respiratory distress syndrome: airway pressure release ventilation versus pressure support ventilation. *Anesth Analg* 109:1892–900
19. Putensen C, Zech S, Wrigge H, et al (2001) Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 164:43–9
20. Henzler D, Hochhausen N, Bensberg R, et al (2010) Effects of preserved spontaneous breathing activity during mechanical ventilation in experimental intra-abdominal hypertension. *Intensive Care Med* 36:1427–35
21. Raouf S, Goulet K, Esan A, et al (2010) Severe hypoxemic respiratory failure: part 2--nonventilatory strategies. *Chest* 137:1437–48
22. Vender JS, Szokol JW, Murphy GS, et al (2004) Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 32:S554–61
23. Arroliga AC, Thompson BT, Ancukiewicz M, et al (2008) Use of sedatives, opioids, and neuromuscular blocking agents in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 36:1083–8
24. Mehta S, Granton J, MacDonald RJ, et al (2004) High-frequency oscillatory ventilation in adults: the Toronto experience. *Chest* 126:518–27
25. Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al (2013) Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368:2159–68
26. Bishop MJ (1984) Hemodynamic and gas exchange effects of pancuronium bromide in sedated patients with respiratory failure. *Anesthesiology* 60:369–71
27. Conti G, Vilardi V, Rocco M, et al (1995) Paralysis has no effect on chest wall and respiratory system mechanics of mechanically ventilated, sedated patients. *Intensive Care Medicine* 21:808–12
28. Lagneau F, D'honneur G, Plaud B, et al (2002) A comparison of two depths of prolonged neuromuscular blockade induced by cisatracurium in mechanically ventilated critically ill patients. *Intensive Care Med* 28:1735–41
29. Gannier M, Roch A, Forel JM, et al (2004) Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 32:113–9
30. Forel JM, Roch A, Marin V, et al (2006) Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 34:2749–57
31. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, et al (2013) Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 17:R43

32. Neto AS, Pereira VG, Espósito DC, et al (2012) Neuromuscular blocking agents in patients with acute respiratory distress syndrome: a summary of the current evidence from three randomized controlled trials. *Ann Intensive Care* 2:33
33. Steingrub JS, Lagu T, Rothberg MB et al (2013) Treatment With Neuromuscular Blocking Agents and the Risk of In-Hospital Mortality Among Mechanically Ventilated Patients With Severe Sepsis. *Crit Care Med* [Epub ahead of print]
34. Tokics L, Hedenstierna G, Svensson L, et al (1996) V/Q distribution and correlation to atelectasis in anesthetized paralyzed humans. *J Appl Physiol* 81:1822–33
35. Slutsky AS (2010) Neuromuscular blocking agents in ARDS. *363:1176-80*
36. Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, et al (2012) Spontaneous breathing during lung-protective ventilation in an experimental acute lung injury model: high transpulmonary pressure associated with strong spontaneous breathing effort may worsen lung injury. *Crit care Med* 40:1578–85
37. Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, et al (2013) The comparison of spontaneous breathing and muscle paralysis in two different severities of experimental lung injury. *Crit Care Med* 41:536–45
38. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, et al (1998) The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. Acute respiratory distress syndrome. *Am J respir Crit care Med* 15:1332–47