

# Le syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'enfant : définition, épidémiologie, physiopathologie et prise en charge

M. Labenne, S. Dauger, J. Naudin, T. Gsell, O. Paut

## Introduction

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est une défaillance respiratoire rapidement progressive décrite pour la première fois en 1967, par Ashbaugh *et al.* [1]. Les auteurs ont identifié 12 patients, âges de 11 à 48 ans, sans antécédent cardiorespiratoire particulier, présentant une détresse respiratoire aiguë avec polypnée, cyanose non améliorée par l'oxygénothérapie, baisse de la compliance pulmonaire et opacités alvéolaires diffuses à la radiographie

M. Labenne (✉), Département d'anesthésie et de réanimation pédiatriques, AP-HM, Hôpital de la Timone-enfants et Aix-Marseille Université, 264 rue Saint-Pierre, 13385 Marseille Cedex 5  
E-mail : marc.labenne@ap-hm.fr

S. Dauger, J. Naudin, Service de réanimation et surveillance continue pédiatriques, AP-HR, Hôpital Robert-Debré et université Paris-Diderot, Sorbonne Paris-Cité, Paris

T. Gsell, O. Paut, Département d'anesthésie et de réanimation pédiatriques, AP-HM, Hôpital de la Timone-enfants et Aix-Marseille Université, 264 rue Saint-Pierre, 13385 Marseille Cedex 5

Sous la direction de Olivier Paut et Gilles Orliaguet, *Réanimation pédiatrique*.  
ISBN : 978-2-8178-0406-4, © Springer-Verlag Paris 2013

du thorax [1]. Pendant de nombreuses années, les connaissances épidémiologiques, physiopathologiques et thérapeutiques ont peu progressé, du fait de l'absence de définition consensuelle de ce syndrome [2].

Plus de vingt ans après la description princeps, Murray *et al.* [3] ont proposé un score objectif de défaillance respiratoire (*lung injury score*) basé sur quatre items :

- le rapport entre la pression artérielle en oxygène et la fraction d'oxygène inhalé ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) ;
- le niveau de pression expiratoire positive (PEP) ;
- la compliance pulmonaire ;
- un score radiologique d'extension des lésions.

Chaque item était coté de 0 à 4 et la somme des points obtenus était divisée par le nombre d'items utilisés. Le SDRA se définissait par un score supérieur à 2,5, associé à une pathologie pouvant être à l'origine d'un SDRA [3].

Quatre ans plus tard, deux conférences de consensus se sont réunies simultanément à Miami et à Barcelone, et ont établi la définition américano-européenne qui, depuis, a été utilisée dans la plupart des études épidémiologiques et essais thérapeutiques sur le SDRA [4]. Depuis la publication de cette définition, des progrès très significatifs ont été réalisés dans la connaissance et la prise en charge de la maladie [5-8]. Chez l'enfant, les récentes études épidémiologiques, réalisées en population, ont permis de mieux cerner la pathologie qui est plus rare que chez l'adulte et qui a un meilleur pronostic [9-12].

Compte tenu de la rareté du SDRA chez l'enfant, de son hétérogénéité et de sa faible mortalité, une étude pédiatrique devrait, pour détecter une réduction significative sur la mortalité (avec un risque  $\alpha$  de 0,05 et un risque  $\beta$  de 0,80), inclure plus de 2 000 enfants [13]. Une enquête menée sur six mois, entre octobre 2000 et avril 2001 dans neuf services de réanimation pédiatrique appartenant au *Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network* a recensé 6 403 admissions parmi lesquelles 1 096 (17 %) nécessitaient une ventilation artificielle de plus de 24 heures. De plus, chez 701 (64 %) enfants, les auteurs retrouvaient un ou plusieurs critères conduisant habituellement à l'exclusion d'une étude de recherche clinique. Il restait donc 395 enfants susceptibles d'être inclus dans un essai randomisé sur le SDRA et sans tenir compte d'un taux de consentement parental de l'ordre de 75 % [14]. Il en résulte que la plupart des grands progrès dans la connaissance et la prise en charge du SDRA de l'enfant découle de travaux réalisés chez l'adulte [13, 15].

Le présent chapitre est une revue de la littérature adulte et pédiatrique récente qui a pour but de faire le point sur la définition, actualisée en 2012 [16], l'épidémiologie, la physiopathologie, le diagnostic et le traitement du SDRA chez l'enfant. Les défaillances respiratoires aiguës des nouveau-nés à terme et proches du terme en seront exclues, leur physiopathologie et leur prise en charge étant très particulières et très différentes de celle du SDRA de l'enfant plus grand [17].

# Définition

## Définition de 1994

En 1994, la conférence de consensus américano-européenne (CCAIE) a défini le SDRA par la coexistence des quatre items suivants :

- un début aigu ;
- une altération sévère de l'oxygénation défini par un  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$  mmHg ;
- des opacités parenchymateuses bilatérales compatibles avec un œdème pulmonaire à la radiographie du thorax de face ; et l'absence de signe clinique d'élévation de la pression auriculaire gauche.

Si la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) est mesurée, elle doit être inférieure à 18 mmHg [4]. La CCAIE propose de définir la défaillance respiratoire aiguë comme une forme moins sévère de SDRA avec un rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  compris entre 201 et 300 mmHg [4].

Cette définition a, depuis sa publication, été utilisée dans la plupart des études épidémiologiques et essais thérapeutiques sur le SDRA car elle a trois grandes qualités :

- elle est consensuelle et sera utilisée dans la plupart des études épidémiologiques et essais thérapeutiques sur le SDRA permettant ainsi les comparaisons entre eux des différents travaux [2] ;
- les items requis sont facilement accessibles en pratique courante permettant l'identification rapide des malades et la mise en route sans délai du traitement adapté (18) ;
- et elle inclut les enfants [2].

En effet, pendant des années, le SDRA était improprement appelé syndrome de détresse respiratoire « de l'adulte » [3], alors que, dès 1967, la description d'Ashbaugh *et al.* [1] incluait un enfant de 11 ans prouvant que le SDRA existe en pédiatrie.

## Limitations de la définition de 1994

Depuis sa publication, la définition de la CCAIE a fait l'objet de critiques [2, 18].

Le degré d'hypoxémie est défini par le rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , sans tenir compte des conditions de ventilation et notamment de la pression expiratoire positive (PEP). Certains auteurs ont proposé des définitions plus restrictives, ne considérant que les malades qui gardaient un rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$  mmHg avec une ventilation incluant une  $\text{FiO}_2$  à 100 %, un volume courant à 8 mL/kg et une PEP  $\geq 10$  cm  $\text{H}_2\text{O}$  [19, 20]. Cette pratique est plus que discutable pour deux raisons : les conditions de ventilation requises ont été, depuis, démontrées non dénuées de risque [7] et la modification de la  $\text{FiO}_2$  a une influence sur le calcul des index, la comparaison des index mesurés au calcul de la  $\text{PaO}_2$  théorique à chaque niveau de  $\text{FiO}_2$  montrant que le rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  et l'index

d'oxygénation (IO) ne sont pas constants [21]. De plus, même si la définition de la CCAE manque de spécificité, elle facilite l'identification précoce des malades. Dans une pathologie aussi grave que le SDRA, l'introduction dans la définition de critères trop compliqués nuit au diagnostic précoce et à la mise en route rapide du traitement adapté [18].

La faible corrélation entre la définition de la CCAE et les données d'autopsie a été rapportée par Esteban *et al.* [22]. Dans ce travail, les auteurs ont examiné les données histologiques de 382 adultes décédés en réanimation après une ventilation mécanique d'au moins 24 heures. Cent vingt-sept malades (33 %) avaient les critères cliniques de SDRA. Le diagnostic histologique de SDRA était posé en présence de dommages alvéolaires diffus qui étaient retrouvés dans 122 cas (29 %). La comparaison entre les deux groupes a permis de calculer que la définition du CCAE avait une sensibilité de 75 % et une spécificité de 84 % [22]. Cette étude a cependant deux grandes limites : elle n'a inclus que les patients décédés et la validité du critère histologique utilisé n'a pas été démontrée [18].

L'étude de Wheeler *et al.* [23] a sonné le glas du cathéter artériel pulmonaire dont l'utilisation était devenue exceptionnelle en réanimation pédiatrique. Dans cet essai randomisé, le réseau américain *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Network* a inclus 1 000 adultes en SDRA : 513 d'entre eux étaient managés avec un cathéter artériel pulmonaire et 497 avec un cathéter central simple. La mortalité hospitalière, les paramètres respiratoires et hémodynamiques, l'utilisation de vasopresseurs et de techniques d'épuration extrarénale étaient similaires dans les deux groupes. De plus, les patients avec cathéter artériel pulmonaire avaient deux fois plus de complications graves liées au cathéter. Les auteurs suggéraient que la technique n'avait plus sa place dans la prise en charge du SDRA [23]. Parallèlement, les progrès de l'échocardiographie offrent au clinicien une solution simple pour remplacer la mesure de la PAPO. L'échocardiographie permet, en outre, d'éliminer un shunt intracardiaque droit-gauche, en présence duquel le rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  est totalement ininterprétable. De telles anomalies ont été retrouvées chez 7 % des enfants admis en réanimation pour défaillance respiratoire aiguë dans une étude tchèque publiée en 2011 [24].

Enfin, dernière limitation, la définition du CCAE ne nécessite qu'une mesure ponctuelle du rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ . En effet, certains enfants satisfont ponctuellement aux critères de la CCAE mais leur défaillance respiratoire régresse très rapidement, en moins de 24 heures. C'est le cas des crises thoraciques drépanocytaires, de certains traumatismes pulmonaires, des ingestions d'hydrocarbures et des SDRA liés aux transfusions sanguines [6, 20]. La mortalité de ces SDRA transitoires est quasi nulle chez l'enfant et l'inclusion de ces malades dans une étude clinique pourrait en fausser les résultats [18]. Pour cette raison, la conférence de consensus de la Société de réanimation de langue française de 2005 a proposé le terme de SDRA « avéré » si les anomalies de l'oxygénation persistent pendant au moins 24 heures [25].

## Nouvelle définition du SDRA

Tenant compte des diverses critiques publiées à l'encontre de la définition de 1994, l'*ARDS Network* a élaboré, en 2012, une nouvelle définition du SDRA [16]. Cette définition a été élaborée par un panel d'experts américains et européens en ayant pour objectifs la faisabilité au lit du malade, la fiabilité et la prédiction du pronostic. De plus, les experts ont souhaité que la nouvelle définition, dite définition de Berlin, soit compatible avec la définition de la CCAE afin que toutes les études depuis 1994 puissent être comparables. Les grandes nouveautés incluses dans la définition sont la prise en compte de la PEP, la distinction de trois degrés de gravité de SDRA et la place de l'échographie (tableau I). Cette définition a ensuite été évaluée sur 4 188 adultes inclus dans diverses bases de données pour lesquels l'ensemble des items avaient été recueillies prospectivement. La prédiction du pronostic s'est faite sur la mortalité hospitalière, la mortalité à 90 jours et la durée de ventilation mécanique chez les survivants. Sur 4 188 patients, 518 (12 %) n'ont pu être classés et une aggravation dans les sept jours a été observée chez 29 % des malades ayant un SDRA mineur ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  entre 200 et 300 mmHg) et 13 % de ceux ayant un SDRA modéré ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  entre 100 et 200 mmHg). La mortalité et la durée médiane de ventilation observées étaient : 26 % et 5 jours pour les formes mineures, 32 % et 7 jours pour les formes modérées et 45 % et 9 jours pour les formes sévères [16].

**Tableau I** – Syndrome de détresse respiratoire aiguë: définition de Berlin [16].

Item	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
Début	Dans les 7 jours suivant la survenue d'une circonstance connue pour déclencher un SDRA
Radiographie	Infiltrats bilatéraux évocateurs d'œdème pulmonaire
Origine	Défaillance non totalement expliquée par une cause cardiaque ou une surcharge liquidienne. Nécessite l'évaluation objective (type échocardiographique) pour éliminer un œdème hydrostatique
Oxygénation	
Mineur	$\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ entre 201 et 300 mmHg avec PEP $\geq 5$ cm H <sub>2</sub> O
Modéré	$\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ entre 101 et 200 mmHg avec PEP $\geq 5$ cm H <sub>2</sub> O
Sévère	$\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg avec PEP $\geq 5$ cm H <sub>2</sub> O

$\text{FiO}_2$  : fraction d'oxygène inspiré ;  $\text{PaO}_2$  : pression artérielle en oxygène ; PEP : pression expiratoire positive ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë.

# Épidémiologie

## Incidence

Chez l'adulte, une grande enquête épidémiologique réalisé par l'*ARDS Network* dans une région de 5 500 km<sup>2</sup> autour de Seattle [26] a trouvé une incidence de défaillance respiratoire aiguë et de SDRA de 78,9 et 58,7 cas/100 000 habitants/an, respectivement. La fréquence augmentait avec l'âge de 16 cas/100 000/an avant 20 ans à 306 cas/100 000/an après 75 ans. Forts de ces chiffres, les auteurs ont pu estimer le nombre de cas aux États-Unis à 190 000/an, avec 74 500 décès et 3,6 millions de journées d'hospitalisations [26]. En Europe, l'étude ALIVE a montré que le SDRA représentait 7 % des admissions en réanimation et concernait 16 % des adultes ventilés artificiellement. Dans cette série, Brun-Buisson *et al.* avaient inclus 463 patients dont 136 avaient à l'admission un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> entre 201 et 300 mmHg. La plupart (55 %) de ces défaillances respiratoires aiguës ont par la suite évolué vers un SDRA avéré [27].

Chez l'enfant, l'incidence du SDRA est moins élevée ainsi que l'a démontré une étude épidémiologique en population réalisée sous l'égide de l'*ARDS Network* [12]. Cette enquête, qui a été réalisée dans la région de Seattle, selon une méthodologie identique à celle utilisée par Rubenfeld *et al.* [26], a retrouvé des chiffres six fois moins importants que chez l'adulte : 12,8 cas/100 000 enfants/an pour la défaillance respiratoire aiguë et 9,5 cas/100 000 enfants/an pour le SDRA [12]. Ces chiffres ont permis à Zimmerman *et al.* d'estimer, pour les États-Unis, le nombre de défaillances respiratoires à 7 700/an et le nombre de SDRA à 5 700, le nombre de décès liés à ces pathologies à 1 400/an et le nombre de journées d'hospitalisation en réanimation pédiatrique à 62 000/an [12]. En Allemagne, Bindl *et al.* [9] retrouvaient une incidence de 5,5 cas de SDRA/100 000 enfants/an. En Australie et Nouvelle-Zélande, Erickson *et al.* [10] rapportaient une incidence de 2,95 cas/100 000 enfants/an pour la défaillance respiratoire aiguë et de 2,6 cas/100 000 enfants/an pour le SDRA. Dans cette étude prospective observationnelle menée dans huit services de réanimation pédiatrique, les défaillances respiratoires et les SDRA représentaient 2,2 % et 1,9 % des admissions, respectivement, et causaient, directement ou indirectement, 30 % des décès en réanimation [10]. Une prédominance masculine était notée dans la plupart des études [9-12, 28-30] et le pourcentage d'enfants ayant une maladie chronique sous-jacente variait de 21 à 70 % (tableau II). Dans l'étude de Zimmerman *et al.*, 54 % des admissions venaient d'un service de chirurgie et seulement 23 % bénéficiaient d'une ventilation mécanique à leur arrivée en réanimation [12].

## Étiologies

Le SDRA se caractérise par une réponse inflammatoire aiguë non spécifique qui peut faire suite à une agression pulmonaire directe ou indirecte (tableau III).

**Tableau II** – Épidémiologie du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) de l'enfant dans six études utilisant la définition de la conférence de consensus américano-européenne [4].

Auteur (référence)	Fiori [11]	Curley [28]	Erickson [10]	Yu [30]	Zimmerman [12]	Hu [29]
Année de publication	2005	2006	2007	2009	2009	2010
Origine	États-Unis	États-Unis	Australie	Chine	États-Unis	Chine
Nombre de SDRA (n)	285	99	103	105	29	306
Âge médian (ans)	3,4	2	1,9	2	1,8	1
Sexe masculin (%)	57	52	63	58	54	70
Maladie sous-jacente (%)	70	–	32	32	28	21
Cause pulmonaire						
Infection (%)	35	70	49	56	39	75
Inhalation (%)	15	11	5	–	12	–
Contusion pulmonaire (%)	–	–	–	2	–	1
Noyade (%)	9	3	2	1	8	–
Cause extrapulmonaire						
Sepsis (%)	13	15	28	23	24	15
Polytraumatisme, brûlure (%)	–	–	7	1	15	–
Circulation extracorporelle (%)	7	–	–	3	–	2
Autre (%)	21	1	2	14	2	7
Mortalité (%)	22	24	35	61	24	42

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë ( $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200$  mmHg).

Il est difficile de parler de « cause » de SDRA. Le terme de pathologies « associées » au SDRA ou « à l'origine » du SDRA semble plus judicieux [5]. Les infections (pneumopathies bactériennes ou virales, sepsis sévères et chocs septiques) sont de loin les pathologies le plus souvent à l'origine du SDRA chez l'enfant [9-12, 28-30]. Parmi les bactéries les plus souvent en cause, on retrouve le pneumocoque, le staphylocoque doré et les méningocoques pour les infections communautaires, les entérobactéries, *Pseudomonas* et staphylocoque doré pour les infections nosocomiales [31]. Les virus peuvent également être impliqués (virus respiratoire syncytial, virus influenza, para-influenza, adenovirus, metapneumovirus, virus de la varicelle, cytomegalovirus...). Les plus souvent en cause sont les virus saisonniers : virus respiratoire syncytial [5] et virus de la grippe [32]. Ainsi, le virus Influenza A (H1N1) a été à l'origine, aux États-Unis, de l'admission de 838 enfants en réanimation lors de la pandémie en 2009-2010 [33]. La majorité de ces enfants (70 %) avaient une maladie chronique sous-jacente (insuffisances respiratoires chroniques, cardiopathies, maladies neuromusculaires, déficits immunitaires, maladies métaboliques, hémoglobi-nopathies...), 67 % étaient admis en réanimation pour défaillance respiratoire nécessitant une assistance respiratoire, mais seulement 183 enfants (22 %) avaient un rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$  mmHg. La quasi-totalité des enfants avait bénéficié d'un traitement par oseltamivir (Tamiflu®) pour une durée médiane de quatre jours. Soixante-quinze d'entre eux (8,9 %) sont décédés, en particulier en cas de surinfection à staphylocoque doré [33].

**Tableau III** – Principales pathologies pouvant être à l'origine d'un SDRA de l'enfant.

Causes pulmonaires directes	Causes indirectes extrapulmonaires
Pneumonies bactériennes et virales Pneumopathies d'inhalation Noyades Contusion pulmonaire	Sepsis sévères et chocs septiques Défaillances multiviscérales Polytraumatismes graves Brûlures étendues
Causes rares – Inhalations toxiques – Crises thoraciques drépanocytaires – Syndrome de reperfusion pulmonaire – Embolie graisseuse	Causes rares – Circulation extracorporelle – Pancréatites aiguës – Transfusions massives – Intoxications médicamenteuses

## Évolution

Chez l'adulte, le taux de mortalité varie entre 33 [27] et 48 % [34] dans les cohortes épidémiologiques observationnelles. Les chiffres sont plus bas pour les patients inclus dans des essais randomisés contrôlés, en raison des critères d'exclusion de ces derniers [34]. En reprenant la mortalité au cours du temps des patients inclus dans les études successives menées par l'*ARDS Network*, Erickson *et al.* [35] ont noté une diminution de la mortalité de 35 % en 1996-1997 à 26 % en 2004-2005 [35].

Le pronostic du SDRA de l'enfant est réputé meilleur que celui de l'adulte [5]. Le taux de mortalité reste cependant élevé, même dans les études récentes menées dans les pays industrialisés [10, 11] puisqu'il varie entre 22 et 39 %, en fonction de l'inclusion ou non dans les séries des patients immunodéprimés (tableau IV). Dans les pays en voie de développement et à l'époque où les stratégies de ventilation mécanique étaient agressives, la mortalité était plus élevée : entre 61 et 73 % [30, 36, 37]. Dans l'étude d'Erickson *et al.*, le décès est le plus souvent lié à une défaillance multiviscérale (51 % des décès), une hypoxémie réfractaire à toute thérapeutique n'étant en cause que dans 24 % des cas, le reste des décès faisant suite à des lésions neurologiques étendues et irréversibles [10]. Les facteurs associés à un mauvais pronostic sont l'âge, l'existence d'un déficit immunitaire, une infection bactérienne à l'origine du SDRA, les paramètres d'oxygénation à l'admission ou après 24 heures de ventilation artificielle et le nombre de défaillances d'organe associées à la défaillance respiratoire (tableau IV). À l'inverse, le SDRA d'origine traumatique est de meilleur pronostic [38]. Contrairement à une idée reçue, la survenue d'un pneumothorax n'a pas été associée chez l'enfant à une aggravation du pronostic, surtout depuis l'introduction des stratégies de ventilation protectrice. Il en est de même chez l'adulte. En effet, Weg *et al.* ont analysé le devenir de 725 patients (50 pneumothorax), inclus dans une étude randomisée sur le surfactant [39]. La mortalité à 30 jours et les constantes de ventilation mécanique étaient identiques dans les deux groupes. De plus, dans cette étude publiée en 1998, les patients étaient ventilés avec un volume courant (VT) moyen à 11,4 mL/kg [39].

Il n'existe pas de données fiables sur le devenir à long terme des enfants survivants à un SDRA (15). Chez l'adulte, Hough *et al.* [40] ont observé que la plupart des patients qui sortaient de réanimation normalisent leur fonction pulmonaire en moins d'un an. Seuls 6 % d'entre eux présentent une diminution significative de la saturation percutanée en oxygène ( $SpO_2$ ) à l'effort. En revanche, un pourcentage important de malades se plaignaient de fatigue, faiblesse musculaire, de troubles du sommeil, de la mémoire et de désordres émotionnels. Ces perturbations étaient retrouvées jusqu'à cinq ans après la sortie de réanimation et avaient un impact très significatif sur la qualité de la vie de ces patients et de leur famille [40].

## Physiopathologie

### Polymorphisme génétique et SDRA

Les cliniciens ont, depuis de nombreuses années, observé que tous les patients n'étaient pas égaux devant le SDRA [41]. Exposés aux mêmes facteurs de risque, seule une minorité de patient développera un SDRA. Certains de ces patients guériront relativement facilement, d'autres auront une évolution défavorable et résisteront à toutes les thérapeutiques [41]. Les récents progrès

**Tableau IV** – Facteurs prédictifs de mortalité dans le SDRA de l'enfant.

Auteur (référence)	Fiori [11]	Erickson [10]	Piastra [117]	Arnold [105]	Hu [29]
Année de publication	2005	2007	2011	2000	2010
Origine	États-Unis	Australie	Italie	États-Unis	Chine
Nb de SDRA	285	103	45	124	306
IO médian à l'admission	9,9	–	–	27,5	10,4
Mode de ventilation	volumétrique	barométrique	volumétrique	HFO	barométrique
$V_T$ médian (mL/kg)	10	8	6	< 3	8,8
Mortalité (%)	22	39	23	45	42
Facteurs prédictifs de mortalité	$PaO_2/FiO_2$ Nb défaillances d'organes Atteinte SNC	Âge > 2 ans Immunodépression IO à l'admission $PaO_2/FiO_2$ Nb défaillances d'organes	Échec VNI Nb défaillances d'organes	Immunodépression IO à $H_{24}$	Sepsis Atteinte SNC Nb défaillances d'organes
Durée médiane en USI (jours)	15	14	15	17	–

$FiO_2$  : fraction inspirée d'oxygène ; IO : index d'oxygénation = pression artérienne moyenne x  $FiO_2$  (%) /  $PaO_2$  (mmHg) ;  $PaO_2$  : pression artérielle en oxygène ; PRISM : Pediatric Risk of Mortality ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë ; SNC : système nerveux central ; USI : unité de soins intensifs ; VNI : ventilation non invasive ;  $V_T$  : volume courant.

de la génomique et de l'épidémiologie génétique ont permis de documenter certaines hétérogénéités devant la maladie [42]. Le SDRA étant une pathologie complexe et surtout multifactorielle, de nombreux gènes peuvent avoir une influence sur la susceptibilité individuelle à la maladie. Les gènes candidats concernent l'équilibre entre cytokines pro- et anti-inflammatoires, le système oxydants/antioxydants, la coagulation, l'activation des polynucléaires neutrophiles et les protéases [43]. Lorsqu'un gène candidat est identifié, son rôle est confirmé par des études d'inactivation/surexpression chez le rongeur et des études cas/témoins chez l'homme [42].

Une des associations la mieux documentée concerne le gène de l'enzyme de conversion (ACE) pour lequel a été décrit un polymorphisme à type d'insertion (I)/délétion (D) sur l'intron 16 en position 287. Marshall *et al.* ont comparé 88 adultes en SDRA, 174 patients hospitalisés en réanimation après un pontage coronarien et 1 906 témoins normaux. La fréquence du génotype D/D était augmentée dans le groupe des patients en SDRA et ce génotype était significativement associé à une mortalité plus élevée [44]. Les résultats dans le SDRA de l'enfant sont moins convaincants [45]. En revanche, chez la souris, l'inactivation du gène de l'ACE protégeait contre les lésions de la phase aiguë du SDRA [42]. Les polymorphismes génétiques concernant le promoteur de facteur de transcription nucléaire NFkB [46], le gène de l'IL-6 [47], du TNF- $\alpha$  [48], de l'IL-10 [49] et des récepteurs TLR1 [50] ont été corrélés à une plus grande fréquence du SDRA en cas de sepsis et à un pronostic plus sévère de celui-ci. Concernant les SDRA secondaires à des pneumonies communautaires, certains variants des gènes des protéines du surfactant SP-A et SP-D augmentent le risque et d'autres le diminuent [51]. Un polymorphisme dans le gène de l'angiopoïétine-2 a été associé à une plus grande susceptibilité au SDRA surtout en cas d'agressions extrapulmonaires [52]. Enfin, des haplotypes particuliers du gène du facteur de croissance endothélial [53] et des gènes impliqués dans la coagulation [54] ont été associés à une gravité accrue des SDRA de l'adulte. Les études de génomique et d'épidémiologie génétique ouvrent de nouvelles voies dans une pathologie aussi complexe que le SDRA. Elles permettent non seulement une meilleure connaissance épidémiologique et physiopathologique du SDRA mais également la sélection de sous-groupes de malades particulièrement susceptibles de répondre à une thérapeutique donnée [42]. L'interprétation des résultats doit cependant être prudente et prendre en compte les interactions gènes-gènes et le rôle de facteurs environnementaux, ces derniers ayant un poids d'autant plus important que le sujet est plus âgé [41-43].

## Trois phases du SDRA

D'un point de vue physiopathologique, le SDRA se développe en trois phases : une phase aiguë, exsudative, inflammatoire ; une phase proliférative, de résolution ; et une troisième phase, inconstante, de fibrose postagressive [6]. Contrairement à une idée reçue, ces trois phases ne se succèdent pas dans le temps, les phénomènes prolifératifs impliqués dans les phases 2 et 3 commen-

çant quelques heures après l'agression pulmonaire [55, 56]. Cependant, pour la clarté de l'exposé, nous les décrivons successivement.

### **Phase exsudative**

La phase exsudative se caractérise par une réaction inflammatoire intense suite à une agression pulmonaire directe ou indirecte (tableau III). Cette inflammation touche l'épithélium alvéolaire et l'endothélium capillaire, avec augmentation de la perméabilité de la barrière alvéolo-endothéliale, évoluant dans les formes les plus graves vers des lésions alvéolaires diffuses et une dénudation de la membrane basale alvéolaire [5, 8]. Un œdème alvéolaire riche en protéines se constitue, responsable d'une inactivation du surfactant, d'un effondrement de la compliance pulmonaire [5, 8] et de la sécrétion par les macrophages alvéolaires d'une grande quantité de cytokines pro- (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) et anti-inflammatoires (IL-10, antagoniste du récepteur de l'IL-1, récepteur du TNF). Ces médiateurs de l'inflammation vont agir sur polynucléaires neutrophiles qui vont perdre leur déformabilité, être séquestrés dans la circulation capillaire pulmonaire, adhérer à la membrane basale endothéliale lésée et traverser la membrane pour se retrouver dans l'espace alvéolaire où ils vont libérer le contenu de leur granules : élastase, radicaux libres, métallo-protéinases défensines, *platelet activating factor* (PAF) et cytokines pro-inflammatoires [57, 58]. Les polynucléaires ont un rôle majeur dans cette phase exsudative mais d'authentiques SDRA ont été décrits chez des enfants profondément neutropéniques [6].

### **Phase proliférative**

Au cours de cette phase, l'œdème alvéolaire est résorbé par les canaux sodiques épithéliaux, les pompes à sodium Na/K-ATPase et les aquaporines. Les débris protéiques solubles sont résorbés par diffusion, les dépôts insolubles étant phagocytés par les macrophages alvéolaires [5, 8]. Les cellules mésenchymateuses vont envahir le versant épithélial et endothélial de la barrière, activer l'angiogenèse et la coagulation, aboutissant à la constitution d'une matrice extracellulaire provisoire [59]. Le succès de cette phase de récupération se caractérise par la ré-épithélialisation alvéolaire par les pneumocytes II et leur différenciation en pneumocytes de type I [8, 59]. L'apoptose et les métallo-protéinases jouent un rôle majeur dans la réussite de cette phase [57].

### **Fibrose pulmonaire postagressive**

L'évolution vers une fibrose pulmonaire est une évolution redoutée dans le SDRA. Son incidence est mal connue : elle existerait dans la moitié des SDRA non résolus chez l'adulte [59]. Bien que sa physiopathologie reste encore méconnue, le rôle d'un déséquilibre entre cytokines pro- et anti-inflammatoires est d'une

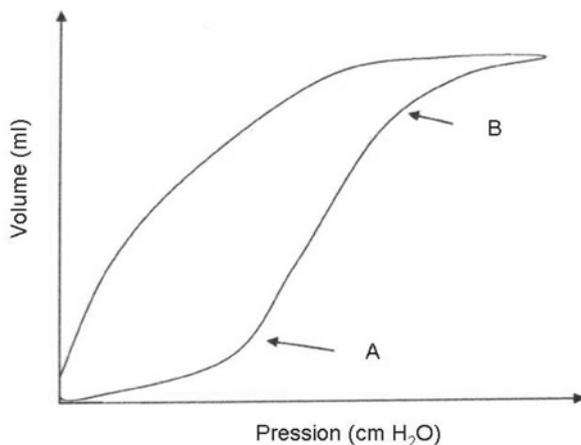
importance capitale [59]. Une inflammation persistante va dévier vers la prolifération fibroblastique, les mécanismes de réparation tissulaire [59]. Les principaux médiateurs impliqués sont le *transforming growth factor* ou (TGF- $\beta$  qui stimule la prolifération des cellules mésenchymateuses et la synthèse de la matrice extracellulaire), des chémokines (rôle dans le recrutement et la prolifération des fibroblastes), l'interféron- $\gamma$  (qui exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de TGF- $\beta$ ) et l'angiotensine II (qui stimule la synthèse de TGF- $\beta$ ). L'activation des mécanismes de la coagulation vers une activité pro-coagulante et anti-fibrinolytique participe également à l'évolution vers la fibrose [59]. Le diagnostic de fibrose pulmonaire ne saurait reposer sur les signes cliniques, la radiographie du thorax ou le dosage sérique des marqueurs inflammatoires [59]. Le scanner thoracique et l'élévation de la concentration du pro-collagène III dans le liquide de LBA sont des éléments d'orientation intéressants mais le diagnostic formel repose encore actuellement sur la biopsie pulmonaire [59].

## Mécanique respiratoire

Pendant de nombreuses années, les réanimateurs ont considéré, sur la foi des images radiographiques pulmonaires, que le SDRA était une pathologie touchant les deux poumons de façon homogène. De nombreux travaux réalisés surtout à l'aide de la tomодensitométrie ont démontré qu'il n'en était rien. L'œdème alvéolaire, la condensation pulmonaire et les atélectasies prédominent dans les zones pulmonaires dites dépendantes (de la gravité) et d'autres parties du poumon semblent plus épargnées [60, 61]. De ces observations basées sur la tomодensitométrie et l'interprétation des courbes pression-volume [61] est né le concept de « poumon de bébé » popularisé par Gattinoni *et al.* [60]. Dans ce concept, seule une partie du poumon reste accessible à la ventilation artificielle (200 à 500 g dans les SDRA sévères soit l'équivalent du volume pulmonaire d'un petit enfant). Le scanner thoracique permet une quantification des zones pulmonaires non aérées, peu aérées, sur-distendues et d'aspect normal [60]. La quantité de tissu pulmonaire non ou peu aéré est corrélée au degré d'hypoxémie, la compliance pulmonaire mesurant la quantité de poumon accessible à la ventilation mécanique. Ainsi un adulte en SDRA avec une compliance < 20 mL/cm H<sub>2</sub>O a un volume pulmonaire résiduel (*baby lung*) à 20 % de son volume pulmonaire original [60]. Suite à leurs travaux sur les effets de la ventilation en décubitus ventral, Gattinoni *et al.* [60] ont remplacé le concept de « poumon de bébé » par le concept de « poumon éponge » et montré que la non-aération d'une partie des zones pulmonaires dépendantes était liée à un collapsus des alvéoles « écrasées » par le poids du poumon œdématié et du cœur. Le positionnement en décubitus ventral entraînait, au scanner, une redistribution des zones pulmonaires de haute densité [60].

Les études sur la courbe pression-volume dans le SDRA (fig. 1) sont venues compléter ces données [62]. Celle-ci est enregistrée lors d'une ventilation volumétrique à débit lent sur un malade en décubitus dorsal suffisamment sédaté, le ballonnet de la sonde d'intubation suffisamment gonflé pour éviter les fuites.

L'aspect de la courbe dans le SDRA est sigmoïdal avec trois segments séparés par deux points d'inflexion. Le point d'inflexion inférieur représente le niveau de pression à partir duquel les alvéoles sont recrutées (c'est-à-dire le niveau théorique de PEP). Le point d'inflexion supérieur représente la pression au-delà de laquelle le poumon sera distendu soit la PIP maximale [62].



**Fig. 1** – Courbe pression-volume caractérisée par deux points d'inflexion : le point d'inflexion inférieur (A), pression à partir de laquelle les alvéoles sont recrutées, est utilisé pour régler la pression expiratoire positive (PEP) en ventilation mécanique et le point d'inflexion supérieur (B), pression à partir de laquelle le poumon est sur-distendu.

Le concept de « poumon de bébé » permet de comprendre aisément les dégâts occasionnés par une ventilation mécanique agressive dans le SDRA [62, 63]. Les lésions induites par la ventilation mécanique (LIVM) se caractérisent comme celles du SDRA par des anomalies de la perméabilité de la barrière alvéolo-capillaire et par une intense inflammation [61]. Quatre mécanismes ont été impliqués : le barotraumatisme (pression de plateau > 30 cm H<sub>2</sub>O), le volotraumatisme (VT > 10 mL/kg), l'ouverture/fermeture répétée des alvéoles (atélectrauma) et le biotrauma (sécrétion d'une grande quantité de médiateurs de l'inflammation). L'importance du « traumatisme » et la durée d'exposition sont les deux paramètres principaux associés à la gravité des LIVM [63]. Dans le SDRA, la partie de poumon accessible à la ventilation mécanique y est particulièrement sensible car ses alvéoles contiennent de grandes quantités de cytokines [63]. La toxicité pulmonaire de l'oxygène vient s'ajouter aux LIVM [64]. L'hyperoxie a en effet été démontrée toxique sur le poumon sain chez l'animal et chez l'homme. Dans le SDRA, l'utilisation prolongée de FiO<sub>2</sub> élevées (> 60 %), génèrent de grandes quantités de radicaux libres et activent les voies de l'inflammation *via* la NO synthase-2 [64].

# Diagnostic

## Clinique

Les signes cliniques de SDRA n'ont pas changé depuis la description princeps d'Ashbaugh *et al.* [1]. Ce sont ceux d'une grande détresse respiratoire qui survient de façon aiguë et s'aggrave rapidement, associant polypnée, signes de lutte et cyanose majeure qui persiste sous oxygène [1, 5, 8]. Ces signes cliniques évocateurs peuvent survenir chez un enfant déjà hospitalisé en réanimation et présentant une ou plusieurs pathologies potentiellement à l'origine d'un SDRA (tableau III). Les signes de la maladie causale (fièvre, toux, tachycardie, galop, hypotension, somnolence...) viennent s'ajouter au tableau clinique et c'est la surveillance régulière de la gazométrie artérielle qui permettra de poser le diagnostic et de débiter la ventilation artificielle protectrice. Chez le malade ventilé artificiellement, plusieurs index permettent de suivre l'évolution du SDRA (tableau V).

**Tableau V** – Principaux index utilisés dans la surveillance de la ventilation mécanique [21].

Index	Définition
$\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$	Rapport entre la $\text{PaO}_2$ (mmHg) et la $\text{FiO}_2$
Index d'oxygénation	$(\text{Pression aérienne moyenne} \times \text{FiO}_2 \times 100) / \text{PaO}_2$ (mmHg)
Index de ventilation	$(\text{PaCO}_2$ (mmHg) $\times$ PIP (cm $\text{H}_2\text{O}$ ) $\times$ fréquence respiratoire) / 1 000
P (A-a) $\text{O}_2$	$((\text{Pression barométrique} - 47) \times \text{FiO}_2) - (\text{PaCO}_2 + \text{PaO}_2$ en mmHg)

$\text{FiO}_2$  : fraction d'oxygène inspiré ;  $\text{PaCO}_2$  : pression artérielle en gaz carbonique ;  $\text{PaO}_2$  : pression artérielle en oxygène ; P (A-a)  $\text{O}_2$  : différence alvéolo-artérielle en oxygène ; PEP : pression expiratoire positive ; PIP : pression inspiratoire positive.

La situation peut être plus délicate lorsque la gazométrie artérielle ne peut pas être obtenue. Dans ce cas, le calcul du rapport  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  a été proposé en première approximation, quand la  $\text{SpO}_2$  est comprise entre 80 et 97 % [65], pour dépister précocement une défaillance respiratoire et transférer rapidement le malade dans un service spécialisé. Rice *et al.* [65] ont effectué plus de 4 500 mesures couplées des rapports  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  et  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ , chez des adultes inclus dans deux essais randomisés contrôlés menés par l'*ARDS Network*. Les auteurs ont montré une correspondance permettant d'identifier les malades ayant une défaillance respiratoire ou un SDRA avec une sensibilité et une spécificité de 85 %. Des rapports  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  à 300 et 200 mmHg correspondaient à des rapports  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  à 315 et 235 [65]. Deux études pédiatriques ont confirmé ces résultats [66, 67] avec des performances diagnostiques un peu inférieures, sans doute en raison de la présence dans les populations étudiées de nourrissons chez qui persiste une hémoglobine F plus affine pour l'oxygène que l'hémoglobine A.

## Imagerie

### **Radiographie du thorax**

La radiographie du thorax est requise par la définition du SDRA [4, 16]. L'image typique est celle d'opacités alvéolaires bilatérales évocatrices d'œdème pulmonaire [68]. Au début de l'évolution, l'infiltrat peut être modéré et inhomogène, rendant le diagnostic difficile [68-70]. Ainsi, Angouvant *et al.* ont évalué la variabilité inter-observateur de la lecture de la radiographie du thorax à l'admission en réanimation de 24 enfants ayant un SDRA de cause variable [68]. Cinq radio-pédiatres et cinq réanimateurs se prononçaient sur l'existence ou non d'un aspect radiographique compatible avec un SDRA sur le premier cliché réalisé à l'admission en réanimation chez 24 enfants ayant un SDRA et 15 enfants témoins. Le coefficient de concordance kappa était aussi mauvais ( $0,29 \pm 0,02$ ) entre les radiologues qu'entre les réanimateurs pédiatriques [68].

### **Scanner thoracique**

Le scanner thoracique a permis des progrès importants dans la compréhension de la mécanique respiratoire au cours du SDRA [69]. Quatre types d'anomalies pulmonaires peuvent être vus à la phase aiguë de la maladie : les images en verre dépoli, les foyers de condensation, l'épaississement des septums interlobulaires et les kystes. Une analyse quantitative des densités permet d'identifier les zones de poumons encore accessibles à la ventilation mécanique [69, 70]. À un stade plus avancé de la maladie, il peut mettre en évidence des opacités réticulaires en faveur d'une évolution vers la fibrose [70]. Néanmoins, l'intérêt d'un scanner thoracique systématique dans le SDRA n'a jamais été démontré et son principal inconvénient est la nécessité de transporter l'enfant en dehors de la réanimation [70].

### **Échographie pleuro-pulmonaire**

L'échographie pleuro-pulmonaire, non invasive et facilement reproductible au lit du malade, est de plus en plus utilisée pour surveiller la prise en charge ventilatoire du SDRA [71-73]. Elle utilise la différence d'impédance entre l'air et l'eau pour générer des images. En mode B, elle visualise facilement la ligne pleurale, les artéfacts horizontaux (lignes A et O), les artéfacts verticaux (lignes B) et permet le diagnostic au lit du malade d'un épanchement pleural, d'un foyer de condensation (zone dont l'échogénicité est proche de celle du foie) et d'un syndrome alvéolo-interstitiel (augmentation du nombre de lignes B). En mode M, elle met en évidence le glissement pleural qui se définit comme l'ondulation de la ligne pleurale avec la respiration [71, 72] dont la présence permet d'éliminer formellement un pneumothorax même minime [72].

## Biomarqueurs

À côté des examens biologiques classiques (hémogramme, gaz du sang, ionogramme sanguin et urinaire, glycémie, bilan rénal et hépatique, CRP, procalcitonine), utiles dans la surveillance pluriquotidienne du malade de réanimation, de nombreux travaux ont essayé d'identifier des biomarqueurs prédictifs de la survenue d'un SDRA chez un malade à risque ou associés à un pronostic défavorable de celui-ci. Ces marqueurs ont été identifiés soit dans le plasma, soit dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA). Les dosages dans le liquide de LBA sont plus spécifiques mais la réalisation d'un LBA peut s'avérer invasive chez un nourrisson très hypoxémique.

L'ARDS Network a fait réaliser des dosages d'IL-6, IL-8 et IL-10 dans le sérum d'adultes inclus dans une étude sur la ventilation protectrice, à l'admission (J0) et trois jours plus tard. Des taux plus élevés de cytokines étaient observés chez les patients qui n'ont pas survécu. Cette association persistait après ajustement sur l'âge, le score de gravité et la stratégie de ventilation mécanique. Dans le groupe ventilation protectrice, les auteurs notaient une diminution significative des taux sériques de cytokines entre J0 et J3 [74]. Dans une étude prospective observationnelle, Villar *et al.* ont montré l'intérêt d'un dosage sérique de protéine liant le lipo-polysaccharide bactérien (LBP). Sur 180 adultes en SDRA, les taux de LBP étaient identiques à l'admission mais l'évolution à H48 et J7 permettait aux auteurs d'identifier les patients qui allaient décéder [75]. La prédiction d'une évolution fibrosante est d'un intérêt capital pour les patients en SDRA [78]. Marshall *et al.* ont dosé le pro-collagène III (fragment N terminal) dans le sang et le LBA de 77 adultes au cours de l'évolution de leur SDRA à J1 et à J7. Ils ont montré que les taux de pro-collagène III étaient élevés dès J1 et significativement associés à une évolution vers la fibrose et surtout si les taux restaient très élevés à J7 [56].

En pédiatrie, des taux sériques élevés de peptide natriurétique B (BNP) à J1 ont été associés à des scores PRISM III et PELOD plus élevés et à une durée de ventilation mécanique plus longue [76]. Enfin, De Luca *et al.* ont montré que les taux de TNF- $\alpha$  et de phospholipase A2 dans le liquide de LBA étaient corrélés à l'IO et au score de Murray dans le SDRA du nourrisson qu'il soit ou non causé par le VRS [77]. Enfin, le dosage des métallo-protéinases MMP-8 et MMP-9 dans les aspirations trachéales à H48 a été corrélé à la durée de la ventilation mécanique dans le SDRA de l'enfant [55].

Individuellement aucun marqueur n'a, à lui seul, des performances diagnostiques suffisantes dans une pathologie aussi complexe que le SDRA [78]. Cependant, les progrès des techniques de dosages multiplexées permettent actuellement de doser une grande quantité de marqueurs dans de petits volumes de plasma et ainsi d'évaluer la balance entre cytokines pro- et anti-inflammatoires et son évolution dans le temps [78]. Ainsi, Ware *et al.* ont dosé un panel de huit marqueurs dans le sérum de 528 adultes en SDRA lors de leur inclusion dans l'étude ALVEOLI et ont décrit un score pronostique du SDRA en combinant score APACHE III, concentrations de l'IL-8 et de SP-D [79]. De la même

façon, Doughty *et al.* ont que des taux élevés d'IL-10 dans les 24 premières heures suivant l'intubation, étaient associés à un risque accru de SDRA et de défaillance multiviscérale chez l'enfant admis en réanimation avec un sepsis sévère [80]. Le rôle d'un profil à prédominance anti-inflammatoire à un stade précoce de la maladie a été confirmé par Bajwa *et al.* qui ont montré sur une série de 177 adultes en SDRA que les taux de CRP à H48 étaient significativement plus élevés chez les patients dont l'évolution avait été défavorable [81].

## Place de la biopsie pulmonaire

La biopsie pulmonaire est souvent envisagée dans les SDRA dont l'évolution se prolonge. La technique trans-bronchique, réalisée par fibroscopie est très souvent difficile du fait du petit calibre des voies respiratoires des enfants. La technique chirurgicale lui est le plus souvent préférée. Elle permet d'éliminer une étiologie potentiellement curable qui aurait échappé au diagnostic conventionnel et surtout, c'est le seul examen permettant le diagnostic de certitude de fibrose proliférative [59]. En cas de fibrose, l'examen microscopique montre un dépôt anarchique et étendu de collagène III dans l'alvéole et le tissu interstitiel qui obstrue alvéoles et capillaires, associé à des remaniements considérables de l'architecture pulmonaire et de nombreuses zones kystiques [59].

## Prise en charge

### Ventilation mécanique

La ventilation mécanique en pression positive reste, à l'heure actuelle, la pierre angulaire du traitement du SDRA tant chez l'adulte [7, 8, 82, 83] que chez l'enfant [5, 13, 15]. Jadis, les réanimateurs s'obstinaient à normaliser les gaz du sang moyennant une ventilation artificielle agressive caractérisée par des pressions inspiratoires positives (PIP) atteignant 60 cm H<sub>2</sub>O et des VT à 20 mL/kg. De ces stratégies résultaient une mortalité entre 62 % chez l'enfant et 90 % chez l'adulte [63, 84]. En effet, une ventilation mécanique aussi agressive génère des lésions propres qui entretenaient et aggravaient le SDRA. L'étude de l'*ARDS Network* publié en 2000 a révolutionné la prise en charge de cette pathologie, en démontrant la nette diminution de la mortalité obtenue par l'utilisation d'une ventilation mécanique plus douce, qualifiée par les auteurs de « protectrice » [85].

### Ventilation protectrice

Une ventilation protectrice se définit comme une ventilation mécanique limitant le VT à 6 mL/kg et la pression inspiratoire (ou de plateau) à 30 cm

H<sub>2</sub>O dans le but de minimiser les lésions de volo- et de barotraumatisme [5, 7]. C'est, à l'heure actuelle, le seul moyen thérapeutique dont l'efficacité dans le SDRA est incontestable et incontestée [7, 8, 13, 15]. Dès 1994, Hickling *et al.* [86] ont montré, dans une étude observationnelle ayant inclus 53 SDRA sévères (score de Murray  $\geq 2,5$ ), qu'une ventilation mécanique avec un VT entre 4 et 7 mL/kg, une pression inspiratoire entre 30 et 40 cm H<sub>2</sub>O et une FiO<sub>2</sub> limitée à 60 % permettait d'obtenir des taux de survie très supérieurs à ceux prédits par le score APACHE II (26,4 % *versus* 53,3 % ;  $p < 0,01$ ). Les auteurs toléraient une SpO<sub>2</sub> entre 80 et 90 % et une hypercapnie (sans limite). Les patients avaient une PaCO<sub>2</sub> maximale entre 40 et 115 mmHg (médiane 63 mmHg) et une acidose respiratoire (pH médian = 7,23). Aucun pneumothorax n'a été observé [86]. En 2000, Brower *et al.* [85] publiaient les résultats d'une étude randomisée menée dans dix services de réanimation appartenant à l'ARDS Network. Les patients ventilés pour défaillance respiratoire aiguë étaient randomisés dans les 24 heures suivant leur intubation et recevaient soit une ventilation volumétrique traditionnelle (VT de 12 mL/kg) soit une ventilation protectrice limitant le VT à 6 mL/kg et la pression de plateau à 30 cm H<sub>2</sub>O. Dans les deux groupes, la PEP et la FiO<sub>2</sub> étaient réglées selon des algorithmes définis dans le but de maintenir une PaO<sub>2</sub> entre 55 et 80 mmHg. L'étude a été interrompue après 831 inclusions en raison de la nette surmortalité dans le groupe contrôle. En effet, la mortalité hospitalière était de 31 % dans le groupe ventilation protectrice contre 39,8 % dans le groupe contrôle. La durée de ventilation mécanique était également réduite, de deux jours en moyenne [85]. La méta-analyse de Putensen *et al.* [87] regroupant quatre études randomisées contrôlées comparant ventilation à VT limité (6 à 8 mL/kg) et ventilation traditionnelle, à niveaux de PEP similaires (1 149 patients), a confirmé ces résultats en termes de mortalité hospitalière (OR : 0,75 ; IC 95 % : 0,58-0,96), de durée de ventilation et de recours aux thérapeutiques de sauvetage [87].

Il n'existe pas d'étude randomisée de ce type chez l'enfant [13, 15]. Cependant, les résultats obtenus chez l'adulte sont suffisamment éloquentes pour que la stratégie soit recommandée en pédiatrie. De plus, il n'existe aucune raison physiopathologique ou anatomique de penser qu'il n'en soit pas de même chez le nourrisson et l'enfant. Dans une enquête prospective menée en 1999 incluant 659 enfants ventilés plus de 12 heures, le VT médian était de 11 mL/kg à J1 et de 10 mL/kg à J4 [88]. Une enquête rétrospective américaine publiée en 2011 n'incluant que des enfants en défaillance respiratoire aiguë ou en SDRA, observait un VT médian à 7,4 mL/kg [89].

Le VT optimal n'est pas encore clairement défini. La NAVA (*Neurally Adjusted Ventilatory Assist*), mode de ventilation artificielle synchrone et proportionnel, ajusté sur l'activité électrique du diaphragme, a été récemment proposé [83]. Dans une étude expérimentale de SDRA à l'acide chlorhydrique du lapin, les animaux ventilés en NAVA se stabilisaient à un VT entre 3 et 4 mL/kg [90]. De même, les rôles respectifs de la limitation de VT à 6 mL/kg et de la limitation de la PIP à 30 cm H<sub>2</sub>O ne sont pas clairement établis : il est donc difficile de savoir s'il faut maintenir plutôt l'un, plutôt l'autre ou les deux [13].

## Pression expiratoire positive (PEP)

À côté du volo- et du barotraumatisme, un autre mécanisme a une importance considérable dans la genèse des LIVM : il s'agit de l'ouverture et de la fermeture répétée des voies respiratoires terminales (atélectrauma), à l'origine d'altérations de la barrière alvéolo-capillaire et de réactions inflammatoires dans les territoires considérés [83]. Le maintien d'une pression expiratoire positive (PEP) suffisante permet d'éviter le dé-recrutement alvéolaire et de réduire les anomalies du rapport ventilation-perfusion. L'utilisation de PEP trop élevées peut, à l'inverse, générer des sur-distensions pulmonaires localisées et avoir des conséquences hémodynamiques [91]. Au lit du malade, il y a trois manières de déterminer le niveau optimal de PEP : l'augmentation par paliers de 1 à 2 cm H<sub>2</sub>O en partant de 5 cm H<sub>2</sub>O ; l'utilisation de PEP élevées (25 cm H<sub>2</sub>O chez l'adulte) et la décroissance progressive par paliers de 2 cm H<sub>2</sub>O ; et le réglage en fonction de la courbe pression-volume (fig. 1) : PEP à 2 cm H<sub>2</sub>O au-dessus du point d'inflexion inférieur [7, 91]. L'utilisation de ballonnet œsophagien pour mesurer la pression transpulmonaire a également été proposée chez l'adulte [83].

Chez l'adulte, cinq essais randomisés contrôlés ont été menés entre 1998 et 2008 sans parvenir à répondre à la question posée [87]. Les deux premières études ont comparé ventilation protectrice avec PEP élevée avec ventilation agressive avec PEP basse. Celle d'Amato *et al.* [92] a inclus 53 patients en SDRA qui recevaient soit une ventilation protectrice (VT ≤ 6 mL/kg) avec une PEP réglée à 2 cm H<sub>2</sub>O au-dessus du point d'inflexion inférieur de la courbe pression-volume soit une ventilation agressive (VT = 12 mL/kg) avec PEP la plus basse possible pour avoir une oxygénation satisfaisante. L'étude espagnole [93] a inclus 103 adultes ayant un PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 200 mmHg pendant plus de 24 heures. Un groupe contrôle, ventilé avec un VT entre 9 et 11 mL/kg et une PEP ≥ 5 cm H<sub>2</sub>O, était comparé à un groupe ventilé avec un VT entre 5 et 8 mL/kg et une PEP à 2 cm H<sub>2</sub>O au-dessus du point d'inflexion inférieur de la courbe pression-volume (soit 8 ± 3 cm H<sub>2</sub>O). Ces deux études ont été arrêtées précocement car les analyses intermédiaires avaient montré une réduction significative de la mortalité dans les groupes ventilation protectrice/PEP élevées [92, 93] sans qu'il soit possible de déterminer l'effet respectif sur la mortalité du VT bas et de la PEP élevée.

Plus récemment, l'ARDS Network a inclus 549 défaillances respiratoires et SDRA de l'adultes tous ventilés avec un volume courant ≤ 6 mL/kg et une pression de plateau ≤ 30 cm H<sub>2</sub>O [94]. Les sujets étaient randomisés en deux groupes : un groupe PEP basse et un groupe PEP élevée. Dans chaque groupe, les investigateurs réglaient la PEP en fonction de la FiO<sub>2</sub> nécessaire pour obtenir une SpO<sub>2</sub> entre 88 et 95 % et une PaO<sub>2</sub> entre 55 et 80 mmHg [94]. L'étude a été arrêtée pour futilité à la deuxième analyse intermédiaire, la mortalité hospitalière étant de 24,9 % dans le groupe contrôle (PEP = 8,3 ± 3,2 cm H<sub>2</sub>O) et de 27,5 % dans le groupe PEP élevée (PEP = 13,2 ± 3,5 cm H<sub>2</sub>O). Deux autres études multicentriques construites de façon analogue ont confirmé ces résultats

et ont été incluses dans la méta-analyse de Briel *et al.* [95]. Les trois essais sélectionnés (2 299 patients) étaient randomisés contrôlés et utilisaient une stratégie de ventilation protectrice. Les niveaux de PEP dans les groupes PEP élevées et PEP basses étaient, respectivement de  $15,3 \pm 3,4$  et  $9 \pm 3,1$  cm H<sub>2</sub>O à J1 et de  $13,3 \pm 4,3$  et  $8,2 \pm 3$  cm H<sub>2</sub>O à J3. Globalement, la mortalité hospitalière, la durée de ventilation mécanique, le nombre de pneumothorax et l'incidence de prescription de médicaments vasopresseurs étaient identiques dans les deux groupes. Cependant, la mortalité était légèrement plus basse dans le groupe PEP élevée des patients les plus graves (34,1 % *versus* 39,1 %,  $p = 0,049$ ) alors que pour les patients les moins graves, l'utilisation de PEP élevées avaient tendance à aggraver le pronostic [95].

Malgré de nombreux travaux, la détermination du niveau optimal de PEP dans le SDRA reste matière à débat, ce d'autant qu'il n'y a aucune donnée pédiatrique dans la littérature [13, 15]. Une enquête rétrospective a été réalisée dans un service de réanimation pédiatrique de Los Angeles [89] sur plus de 6 000 réglages de respirateurs chez 402 enfants en SDRA ayant un âge médian de 4,5 ans. Le protocole adopté dans le service prévoyait le réglage de la PEP en fonction de la FiO<sub>2</sub> nécessaire au maintien d'une SpO<sub>2</sub> entre 88 et 95 %. Le niveau de PEP médian (1<sup>er</sup> et 3<sup>e</sup> quartiles) était de 8 (6, 10) cm H<sub>2</sub>O. Dans 42 % des cas, la PEP réglée trop basse par rapport aux recommandations [89].

### **Manœuvres de recrutement**

Les descriptions par Gattinoni *et al.* [60] du « poumon de bébé » et du « poumon éponge » soulignent l'importance du recrutement alvéolaire dans le SDRA. À la phase initiale de la maladie, l'inactivation du surfactant entraîne un dé-recrutement alvéolaire massif. Avec surfactant, la pression transpulmonaire nécessaire pour maintenir normale la capacité résiduelle fonctionnelle d'un adulte est de l'ordre de 10 cm H<sub>2</sub>O. En cas d'inactivation du surfactant, elle s'élève à 25 cm H<sub>2</sub>O [96]. L'augmentation du poids du tissu pulmonaire due à l'œdème, le poids du cœur et les épanchements pleuraux sont responsables d'un collapsus des voies respiratoires terminales dans les territoires pulmonaires dépendants (de la gravité). Enfin, les débranchements inopinés du respirateur et les aspirations trachéales majorent encore le dé-recrutement [96]. La PEP ne fait que maintenir ouvertes les alvéoles déjà recrutées mais c'est le VT et/ou la pression inspiratoire qui permettent de réouvrir des alvéoles collabées [96]. Les manœuvres de recrutement sont des augmentations transitoires de la pression transpulmonaire intentées dans le but de recruter du territoire pulmonaire [97]. Les moyens de réaliser ces manœuvres sont la PEP élevée continue (respirateur en mode VS-PEP à 40 cm H<sub>2</sub>O pendant 40 secondes chez l'adulte), les soupirs intermittents (augmentations transitoires de la pression de plateau à 40 ou 45 cm H<sub>2</sub>O), l'augmentation croissante de la PEP (par paliers de 5 cm H<sub>2</sub>O jusqu'à une pression de plateau à 50 cm H<sub>2</sub>O), l'augmentation de PEP de 10 cm H<sub>2</sub>O en réduisant le VT pour maintenir la pression de plateau à 40 cm H<sub>2</sub>O et l'augmentation temporaire de la

pression inspiratoire à 40 cm H<sub>2</sub>O [96]. Il n'y a pas d'argument dans la littérature pour privilégier l'une de ces techniques aux dépens des autres [97]. En revanche, le recrutement manuel au ballon de Jackson Rees, sans mesure des pressions et des volumes insufflés, est à proscrire [96].

De nombreux travaux chez l'animal ont montré des résultats intéressants sur les paramètres d'oxygénation, la courbe pression-volume et les images du scanner thoracique. En revanche, chez l'homme, les études randomisées contrôlées sur l'intérêt des manœuvres de recrutement dans le SDRA n'ont permis de retrouver que des améliorations très transitoires de l'oxygénation et dans certains types de SDRA seulement [98], sans aucun effet sur le pronostic de la maladie [96-99]. Une des explications possibles est le fait que, dans les études animales, les auteurs provoquent une inactivation brutale et massive du surfactant, le plus souvent par un LBA au sérum salé [98], ce qui ne correspond pas au modèle physiopathologique humain de Gattinoni *et al.* [60]. De plus, les données pédiatriques sont quasi inexistantes [99] et des effets secondaires importants ont été rattachés aux manœuvres de recrutement : lésions barotraumatiques persistantes dans les territoires pulmonaires déjà aérés [99], hypotension artérielle dans 12 % des cas [96-99]. Les arguments de la littérature semblent donc insuffisants pour recommander, en pratique courante, l'usage de ces manœuvres dans le SDRA de l'enfant [99]. Le positionnement en décubitus ventral, qui sera discuté plus loin, est une façon plus efficace et moins risquée de recruter les alvéoles des territoires dépendants.

### **Mode de ventilation**

Dans les études menées par l'*ARDS Network*, les patients ayant le taux de survie le plus élevé étaient ventilés en mode volumétrique avec un volume courant réglé à 6 mL/kg et une pression de plateau limitée à 30 cm H<sub>2</sub>O [85]. Depuis, de nombreuses équipes pédiatriques utilisent le mode volumétrique en reproduisant ces réglages, mais il n'existe aucune preuve qu'un mode de ventilation soit supérieur à un autre dans le SDRA de l'enfant [7, 10, 12]. La seule étude pédiatrique comparant deux modes de ventilation comporte des limites méthodologiques importantes [100]. Dans cette étude à la fois rétrospective et prospective, Paulson *et al.* passaient, au bout de 24 heures, d'une ventilation volumétrique traditionnelle (VT entre 10 et 12 mL/kg) à une ventilation barométrique à fréquence rapide et temps inspiratoire court dans laquelle les VT observés étaient compris entre 3 et 5 mL/kg lorsque les enfants gardaient un SDRA sévère (score de Murray > 2,5). Le taux de survie était de 89 %, les enfants survivants avaient une pression inspiratoire qui restait ≤ 40 cm H<sub>2</sub>O alors que les enfants décédés avaient des pressions qui allaient jusqu'à 75 cm H<sub>2</sub>O [100].

### **Objectifs de la ventilation**

La modification des objectifs de la ventilation mécanique a été une étape essentielle dans l'amélioration de la prise en charge du SDRA de l'adulte et de

l'enfant [5, 7, 13, 15]. En terme d'oxygénation, les  $\text{PaO}_2$  cibles sont habituellement celles utilisées dans les études de l'*ARDS Network* [85, 94] : entre 55 et 80 mmHg, ce qui correspond à des  $\text{SpO}_2$  comprises entre 88 et 95 % [7, 13, 15]. Les limites de  $\text{PaCO}_2$  et de pH sont plus variables. Dans la littérature, il n'y a pas le moindre argument pour affirmer que l'hypercapnie isolée « raisonnable » (jusqu'à 70-80 mmHg) soit, en quoi que ce soit, délétère pour les malades en SDRA [7, 97]. Concernant la tolérance à l'acidose dans les études chez l'adulte, la limite inférieure de pH varie de 7,05 à 7,3 [87]. Dans leur étude, Hickling *et al.* ne fixaient pas de limite supérieure de  $\text{PaCO}_2$  et il n'y avait aucune corrélation entre la  $\text{PaCO}_2$  maximale et la survie des malades [86]. En pédiatrie, les limites fixées sont plus basses car il n'y a pas de données pédiatriques sur la tolérance à l'hypercapnie [21]. Les limites les plus utilisées sont celles de Paulson *et al.* [100] :  $\text{PaCO}_2$  entre 45 et 60 mmHg avec un pH supérieur à 7,20.

### **Sevrage de la ventilation**

Chez l'adulte, les protocoles de sevrage ont été démontrés susceptibles de réduire significativement la durée de ventilation mécanique [7]. Les résultats en réanimation pédiatrique sont moins clairs, la plupart des enfants étant sevrés en moins de 48 heures. Le *PALISI Network* [101] a conduit une étude randomisée contrôlée incluant 182 enfants répartis en trois groupes : i) pas de protocole de sevrage ; ii) protocole de sevrage en VS-PEP et aide inspiratoire dirigé « manuellement » par le réanimateur ; et iii) protocole de sevrage automatisé, à l'aide de la fonction volume garanti du respirateur. Les résultats ont montré que la durée de sevrage et le nombre d'échecs d'extubation (environ 15 %) étaient similaires dans les trois groupes [101].

### **Oscillation haute fréquence**

La ventilation par oscillation haute fréquence (OHF), caractérisée par la délivrance de VT inférieurs au volume de l'espace mort (1 à 3 mL/kg) à haute fréquence (6 à 15 Hz) et par l'application d'une pression moyenne élevée et constante, est, en théorie, un moyen idéal de limiter les lésions liées à la ventilation dans le SDRA [102]. Dans le SDRA de l'adulte, l'OHF a surtout été utilisée dans les formes très sévères, en « sauvetage » après échec de la ventilation conventionnelle [102, 103]. La technique a permis une amélioration transitoire des paramètres d'oxygénation, sans réduction significative de la mortalité ou de la durée de ventilation mécanique [102, 103]. Même si les progrès techniques ont rendu rares les complications observées dans les études les plus anciennes (hypotension artérielle, pneumothorax), les aspirations trachéales, la réalisation de fibroscopie bronchique et le transport des malades en OHF restent très difficiles à réaliser en pratique [103].

Les résultats des études pédiatriques sont plus encourageants. Dès 1994, une étude multicentrique américaine [104] a inclus 70 enfants, dont 50 en SDRA, randomisé entre OHF ou ventilation conventionnelle avec possibilité de croisement en cas d'échec de la technique initiale. Les enfants en OHF bénéficiaient d'un protocole d'augmentation agressive de la pression moyenne, partant de 8 cm H<sub>2</sub>O et allant, par paliers de 2, jusqu'à une pression moyenne permettant d'obtenir des SpO<sub>2</sub> ≥ 90 % avec une FiO<sub>2</sub> ≤ 0,6. Dans le groupe OHF, les auteurs notaient une amélioration nette des paramètres d'oxygénation qui persistaient 72 heures, sans effet sur la mortalité, sur la durée de ventilation ni sur la fréquence des pneumothorax. Dans cette étude ancienne, les pressions inspiratoires dépassaient 40 cm H<sub>2</sub>O en ventilation conventionnelle [104]. Des études plus récentes, qui incluaient des protocoles de ventilation mécanique protectrice, confirmaient cette amélioration rapide et prolongée de l'IO et du rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> [105-107]. Les paramètres prédictifs de l'échec de l'OHF étaient le jeune âge, l'existence d'une immunodépression et un IO qui restait élevé 24 heures après la mise sous OHF [105]. La méta-analyse de Sud *et al.* [108] a inclus 8 études randomisées contrôlées (dont 2 pédiatriques) soit 419 malades. Les patients randomisés dans les groupes OHF avaient une mortalité significativement plus basse (RR : 0,77, IC 95 % : 0,61 à 0,98) et un taux d'échec thérapeutique (hypoxémie réfractaire, hypercapnie grave, défaillance hémodynamique ou pneumothorax récidivant) moins important que ceux randomisés dans les groupes ventilation conventionnelle [108]. De plus, il a été montré que l'optimisation du recrutement alvéolaire sous OHF favorisait l'action du NO inhalé [109].

## Ventilation non invasive

La place de la ventilation non invasive (VNI) dans la défaillance respiratoire aiguë reste controversée puisque la conférence de consensus française SRLF/SFAR/SPLF a classé l'indication « sans avantage démontré » [110]. Dans cette indication, la ventilation spontanée avec PEP (CPAP) n'a aucune place. Seule la VNI à deux niveaux de pressions peut être envisagée soit en thérapeutique de première ligne à un stade précoce de la maladie soit en relai de la ventilation mécanique [111]. Une étude prospective randomisée contrôlée menée par Antonelli *et al.* [112] a inclus 64 SDRA de l'adulte sans déficit immunitaire, répartis en deux groupes : VNI précoce ou intubation d'emblée. Dans le groupe VNI, 62 % des malades avaient une amélioration du rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> après une heure de traitement. Dix patients du groupe VNI (31 %) ont été intubés secondairement. La mortalité était de 27 % dans le groupe VNI *versus* 47 % dans le groupe ventilation conventionnelle, avec une réduction significative de la durée de ventilation et de la durée de séjour en réanimation. Les patients affectés au groupe VNI avaient également moins de complications (38 % *versus* 66 %,  $p < 0,05$ ) mais dans cette étude les patients étaient ventilés avec un volume courant d'au moins 10 mL/kg [112]. Quelques années plus tard, Ferrer *et al.* [113] comparaient la VNI au traitement conventionnel chez 105 adultes en

défaillance respiratoire avec une réduction significative du recours à la ventilation mécanique dans le groupe VNI. Leur analyse multivariée identifiait la VNI précoce comme indépendamment associée à une meilleure survie à J90 [113]. La méta-analyse de Keenan *et al.* parue en 2004 [114] a confirmé ces résultats. Huit études (366 patients) étaient incluses. La VNI réduisait le risque d'intubation de 23 %, la durée de séjour de deux jours en moyenne et la mortalité de 17 %, les auteurs soulignant néanmoins l'hétérogénéité des résultats. En 2007, une étude observationnelle européenne identifiait deux facteurs indépendants liés à l'échec de la VNI chez l'adulte en défaillance respiratoire : un score SAPS II > 34 et un rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 175$  après une heure de VNI [115].

Chez l'enfant, les études sur la VNI dans le SDRA sont marginales. Cependant, en raison de la mortalité très élevée des enfants immunodéprimés ventilés artificiellement, Piastra *et al.* [116] ont proposé la VNI à 23 enfants ayant une hémopathie ou un cancer hospitalisés en réanimation avec un rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$  mmHg. La VNI réalisée à l'aide d'une masque naso-buccal (10 cas) ou d'un casque (13 cas) avait permis d'éviter l'intubation chez 13 enfants (55 %) qui ont tous survécu. La même équipe a revu leur expérience 2007-2010 de la VNI chez 61 enfants en SDRA (score PRISM III :  $18 \pm 4$ , rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  à l'admission :  $151 \pm 70$ ). Les auteurs ont rapportés un succès de la VNI dans 62 % des cas, les facteurs associés à l'échec de la VNI étant le sexe masculin et le nombre de défaillance d'organes à l'admission [117]. Au total, même si des résultats encourageants ont été obtenus par des équipes très expérimentées, les données de la littérature ne permettent pas, à l'heure actuelle, de recommander l'usage de la VNI dans la défaillance respiratoire aiguë ou le SDRA de l'enfant [13].

## Décubitus ventral

La ventilation artificielle en décubitus ventral (DV) a été proposée chez l'adulte pour améliorer l'oxygénation au cours de la phase aiguë du SDRA [118-120]. Cette amélioration de l'oxygénation passerait par une augmentation du recrutement alvéolaire dans les régions dorsales du poumon, une diminution des anomalies du rapport ventilation-perfusion, une augmentation de la compliance pulmonaire, une atténuation des lésions induites par la ventilation mécanique et une facilitation du travail du ventricule droit [118, 119]. Le retournement doit être pratiqué précocement, quotidiennement, pour une durée suffisante (20 heures/jour). Réalisée par une équipe entraînée selon un protocole défini, cette procédure permet d'améliorer significativement le rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  chez 60 à 80 % des patients [120], moyennant peu de complications (extubation accidentelle, migration ou perte de la voie veineuse centrale, plicature de la sonde d'intubation ou d'un drain thoracique, œdèmes localisés, conjonctivite) dans 3,8 % des retournements dans la série de Mancebo *et al.* [119]. Cependant, bien que simple et peu coûteuse, cette technique reste controversée chez l'adulte car les quatre essais randomisés contrôlés publiés à

ce jour n'ont pas montré de modification significative du pronostic du SDRA grâce à cette technique [119, 120].

Les rares études pédiatriques ont confirmé ces données. Ainsi, Cassado-Flores *et al.* [121] ont pratiqué la ventilation en DV chez 22 enfants avec une augmentation du rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  de plus de 15 % chez 18 d'entre eux. La mortalité dans cette série était de 39 %, en cas de réponse au DV et de 80 % dans le cas contraire [121]. La seule étude randomisée contrôlée réalisée dans le SDRA a été interrompue au bout de 102 inclusions car aucun résultat en termes de journées sans ventilation artificielle, mortalité, survenue de défaillances d'organe, durée de séjour n'avait pu être mis en évidence [28]. Une analyse *post hoc* des données de cette étude a permis de conclure à la bonne tolérance de la procédure car le nombre d'extubations accidentelles, la perte de voie centrale, le délai à l'initiation de la nutrition entérale, la durée de nutrition parentérale et le confort de l'enfant n'étaient pas augmentés lors du positionnement en DV [122]. Au total, bien qu'il n'existe pas d'argument dans la littérature prouvant que le DV améliore le pronostic du SDRA de l'enfant, cette pratique permet un recrutement alvéolaire dans les territoires pulmonaires dépendants de façon beaucoup moins risquée que les manœuvres de recrutement décrites ci-dessus. Si le service de réanimation pédiatrique dispose d'un personnel paramédical expérimenté suffisant, il n'y a pas d'argument pour ne pas utiliser cette mesure thérapeutique adjuvante.

## Monoxyde d'azote

De nombreux patients ventilés pour un SDRA ont des anomalies du rapport ventilation perfusion et/ou une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Le monoxyde d'azote (NO), qui est vasodilatateur artériel pulmonaire sélectif pourvu de propriétés anti-inflammatoires [123], est fréquemment essayé en cas d'hypoxémie franche malgré une ventilation mécanique optimale [13, 124], sans attendre la documentation échographique de l'HTAP. Les résultats encourageants de l'étude pédiatrique brésilienne parue en 2004 [124] n'ont malheureusement pas été confirmés par la suite. Dans la méta-analyse d'Adhikari *et al.* [123] incluant douze études randomisées contrôlées (dont deux pédiatriques) soit 1 237 patients, l'administration de NO à une posologie médiane de 10 ppm ne permettait qu'une amélioration de 13 % du rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ . Cette amélioration persistait au maximum quatre jours. Les auteurs ne mettaient pas en évidence d'effet sur la mortalité, la durée de ventilation ou la durée de séjour en réanimation. De plus, quatre études adultes ont mis en évidence un risque significatif d'atteinte de la fonction rénale dans les groupes NO. La méta-analyse d'Afshari *et al.* incluant 14 études randomisées a confirmé ces résultats, ne permettant pas de recommander l'utilisation du NO en routine dans le SDRA [125].

## Surfactant

Le déficit secondaire en surfactant, constant dans toutes les formes de SDRA, résulte d'une inactivation du surfactant existant par les protéines

inflammatoires qui font irruption dans l'espace alvéolaire mais aussi de lésions directes des pneumocytes de type II [126]. En 2005, Willson *et al.* [127] ont publié les résultats d'un essai randomisé contrôlé dans le SDRA de l'enfant mené dans 21 unités de réanimation pédiatrique américaines. Cent cinquante deux enfants ventilés artificiellement pour une défaillance respiratoire ( $IO > 7$ ) ont été inclus dans les 24 heures suivant l'intubation. Ils étaient répartis en deux groupes : un groupe qui recevait deux instillations intratrachéales de 100 mg/kg de calfactant (Infasurf<sup>™</sup>) à 12 heures d'intervalle et un groupe témoin (instillation d'un volume équivalent d'air). Douze heures après l'administration de surfactant, l'IO était diminué de  $20 \pm 12,9$  à  $13,9 \pm 9,6$ . La mortalité était significativement abaissée dans le groupe surfactant : 19 % *versus* 36 % dans le groupe témoin. Une baisse transitoire de la  $SpO_2$  était notée dans 12 % des cas mais l'incidence des pneumothorax et des hypotensions artérielles était identique dans les deux groupes [127]. La méta-analyse de Duffett *et al.* [128] a confirmé ces résultats. Les auteurs ont inclus six essais randomisés contrôlés (surfactant *versus* placebo) soit 314 enfants en défaillance respiratoire et montré que le surfactant diminuait la mortalité dans le SDRA (OR : 0,7 ; IC 95 % : 0,4 à 0,97) et la durée de ventilation mécanique de 2,3 jours en moyenne [128]. L'efficacité du surfactant dans le SDRA est moins spectaculaire que dans les détresses respiratoires néonatales [129] mais les résultats des études pédiatriques sont nettement plus convaincants que ceux des trois essais randomisés contrôlés menés chez l'adulte [130, 131]. Les causes différentes des SDRA et la précocité de l'administration du surfactant ont été invoquées pour expliquer cette différence mais la raison principale de l'échec des études adultes réside dans la composition du surfactant utilisé. Le rapport apoprotéine SP-B/phospholipides a été montré d'importance majeure pour que le surfactant résiste à l'inactivation par les protéines inflammatoires. Le calfactant est riche en apoprotéine SP-B contrairement aux surfactants instillés dans les trois essais adultes [127]. Malgré de forts arguments dans la littérature internationale, l'utilisation du surfactant dans le SDRA reste marginale en France. Le coût de cette mesure thérapeutique et le fait que le calfactant ne soit pas disponible en France nous semblent en être les principales raisons. Néanmoins, si l'hypothèse de Willson est juste, le poractant alpha (Curosurf<sup>™</sup>), riche en protéine SP-B [129], pourrait s'avérer efficace dans le SDRA mais ceci reste à démontrer.

## Sédation, curarisation

Conformément aux recommandations internationales [132], la sédation-analgésie dans le SDRA de l'enfant associe le plus souvent un morphinique (morphine, fentanyl, sufentanil, remifentanil) à une benzodiazépine (midazolam), dont l'action est synergique. La profondeur de la sédation est surveillée par un score de sédation objectif, tel l'échelle de COMFORT-B et les posologies adaptées en fonction d'évaluations régulières [133]. Lorsque l'évolution du SDRA se prolonge, le maintien d'une sédation optimale peut s'avérer difficile. L'utilisation de clonidine peut alors se discuter [132] de même que l'interrup-

tion quotidienne de la sédation. En effet, dans une étude prospective récemment publiée, Gupta *et al.* [134] ont randomisé 102 enfants ventilés artificiellement depuis plus de 4 heures et recevant une perfusion continue de morphine et de midazolam. Dans le groupe intervention, le midazolam était interrompu tous les jours à 8 heures jusqu'au réveil du patient ou un inconfort tel que la sédation devait être reprise. Cette pratique a été associée à une réduction très significative de la durée de ventilation et de la durée de séjour en réanimation, sans augmentation du nombre d'extubations accidentelles [134].

La place des curares dans le SDRA a longtemps été discutée. Une étude marseillaise randomisée contrôlée récente [135] a inclus 340 adultes à la phase aiguë de SDRA sévères ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$  mmHg) répartis en un groupe recevant du cisatracurium besylate pendant 48 heures et un groupe témoin recevant un placebo. L'utilisation de curares a été associée à une réduction significative de la mortalité à 90 jours (RR : 0,68, IC 95 % : 0,48 à 0,98) sans augmentation de l'incidence des parésies et des faiblesses musculaires [135].

## Équilibre hydrosodé

L'existence d'une surcharge liquidienne surajoutée aggrave la fonction respiratoire en diminuant la compliance, en augmentant le travail respiratoire et en rendant le poumon plus hétérogène c'est-à-dire plus difficile à ventiler artificiellement [136]. Chez l'adulte, une hypo-protidémie  $< 60$  g/L a été associée à une augmentation de la mortalité [137]. Il en est de même d'une augmentation de l'eau pulmonaire extravasculaire mesurée par le système PICCO [136, 138]. Deux stratégies sont possibles pour améliorer l'équilibre hydrosodé : l'augmentation de la pression oncotique et la restriction des apports liquidiens [136]. Martin *et al.* [137] ont évalué l'intérêt d'une perfusion quotidienne d'albumine associée à du furosémide pendant cinq jours chez 37 adultes en SDRA avec comme seul résultat une augmentation modérée et transitoire du rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  [137]. Dans une étude randomisée contrôlée, l'*ARDS Network* a comparé une stratégie libérale d'apports liquidiens à un protocole de restriction hydrique mise en place dans les 48 heures après l'intubation et maintenu 7 jours chez l'adulte ventilé pour défaillance respiratoire. Le bilan entrées-sorties était maintenu équilibré dans le groupe interventionnel alors qu'il était positif de 7 litres dans le groupe témoin. La mortalité à 60 jours était identique dans les deux groupes. Néanmoins la politique de restriction améliorait significativement l'oxygénation des malades et diminuait la durée de ventilation mécanique, sans augmenter le risque de défaillance hémodynamique ou la nécessité d'une épuration extrarénale [139]. Enfin les  $\beta_2$  mimétiques ont montré, dans une étude randomisée incluant 40 adultes en SDRA, leur capacité à réduire significativement l'eau pulmonaire extravasculaire mesurée par thermodilution [140].

En pédiatrie, les données de la littérature sont beaucoup moins nombreuses. Néanmoins, le rôle d'un contrôle des apports liquidiens a été suggéré par Hu *et al.* [9] et confirmé dans la série d'enfants greffés de moelle rapporté par Tomaske *et al.* qui a montré qu'un bilan entrées-sorties positif était associé à

une augmentation de la mortalité [141]. Cependant les arguments issus des travaux chez l'adulte sont suffisants pour penser qu'une restriction hydrosodée améliore, chez l'enfant, la fonction respiratoire dans le SDRA, à condition que celle-ci ne se fasse pas au détriment des expansions volémiques à la phase initiale d'un choc septique ou des apports nutritionnels par la suite [138].

## Corticoïdes

Seul traitement actuellement disponible pour empêcher l'évolution vers une fibrose pulmonaire irréversible [59], les corticoïdes visent à corriger le déséquilibre entre cytokines pro- et anti-inflammatoires impliqué l'évolution vers la fibrose [59, 142]. En effet, ils ont été montrés capables, *in vitro*, d'inhiber la transcription des cytokines pro-inflammatoires en interagissant avec le facteur nucléaire NF-kB [142]. Concernant leur efficacité *in vivo*, il n'existe à notre connaissance aucune étude pédiatrique convaincante et les données de la littérature adulte sont contradictoires [142-144]. La méta-analyse de Peter *et al.* [143] regroupe neuf études randomisées contrôlées *versus* placebo, soit 1 073 patients. Les doses de méthyl-prednisolone utilisées allaient d'un à 120 mg/kg/jour pour des durées allant de 4 à 30 jours. Quatre d'entre elles concernaient la prévention du SDRA chez le malade hospitalisé en réanimation. Leurs résultats tendaient à une augmentation non significative de l'incidence du SDRA et de la mortalité dans les groupes traités par corticoïde. Cinq études incluaient des patients hospitalisés pour SDRA. Elles retrouvaient une baisse non significative de la mortalité mais surtout une réduction de quatre jours en moyenne de la durée de ventilation mécanique, sans augmentation parallèle du risque d'infection [143]. L'étude randomisée contrôlée contre placebo menée par l'ARDS Network [144] a inclus 180 adultes en SDRA depuis plus de sept jours. Les patients du groupe traité ont reçu de la méthyl-prednisolone à la dose initiale de 2 mg/kg puis progressivement décroissante pour une durée totale de 21 jours. La mortalité à 60 jours était identique dans les deux groupes. Dans le sous-groupe de patients inclus après 14 jours d'évolution et ayant des concentrations de pro-collagène III bas dans le liquide de LBA, les auteurs avaient même noté une surmortalité chez les patients recevant des corticoïdes. Le traitement n'entraînait pas d'augmentation du nombre d'infection mais était associé significativement à la survenue de faiblesse musculaire [144].

Il semble que les très fortes doses pendant des périodes courtes soient moins efficaces que les traitements prolongés à doses plus faible [142]. En effet, Meduri *et al.* ont regroupé huit études dont cinq randomisées (628 patients) comparant corticothérapie précoce, à faible dose et prolongée *versus* placebo. L'analyse a montré une baisse significative de la mortalité en réanimation, du nombre de défaillances d'organe ainsi que des durées de ventilation mécanique et de séjour [142]. Les auteurs ont proposé de débiter dans la première semaine un traitement par méthyl-prednisolone à la dose de 1 mg/kg/jour pendant 14 jours et de diminuer ensuite progressivement les posologies pour une durée totale de traitement de 28 jours [142]. Il n'existe qu'une contre-indication absolue à la

corticothérapie : les SDRA secondaires à une pneumopathie virale. Dans une étude française récente [145], la corticothérapie précoce augmentait significativement la mortalité des patients ayant une pneumopathie à virus Influenza A (H1N1) par rapport au placebo (RR : 2,8 ; IC 95 % : 1,3 à 4,3).

Les données pédiatriques sur l'usage de corticoïdes sont inexistantes [5, 13, 15]. Beaucoup d'équipes les utilisent cependant en l'absence de pneumopathie virale. Les autres bronchodilatateurs, type  $\beta_2$  mimétiques, dont il n'existe aucun argument en faveur de l'efficacité dans le SDRA, sont plus rarement prescrits [13].

## L'assistance circulatoire extracorporelle (ECMO)

Dans les formes très sévères de SDRA, dont la mortalité dépassait 60 % malgré une prise en charge conventionnelle optimale, l'assistance circulatoire extracorporelle (ECMO) a été proposée pour mettre le poumon au repos et lui épargner les traumatismes liés à la ventilation mécanique [146]. Les premières études chez l'adulte n'ont pas mis en évidence de bénéfice de la technique mais les délais entre le début de la maladie et le recours à l'ECMO étaient très longs et les complications hémorragiques étaient très fréquentes [146]. Récemment, d'importants progrès techniques ont amélioré l'efficacité et la tolérance de l'ECMO. En 2009, l'étude multicentrique anglaise CESAR [147] a randomisé 180 adultes ayant une forme sévère de SDRA (score de Murray > 3 ou pH < 7,2) en un groupe ECMO et un groupe traitement conventionnel. La survie sans séquelles à six mois était significativement meilleure dans le groupe ECMO (63 % *versus* 47 % dans le groupe témoin). La charge économique de la technique a été évaluée à plus de £ 40 000 par malade assisté [147]. Chez l'adulte, l'assistance veino-veineuse est la technique de choix et est envisagée quand le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> est < 50 mmHg malgré une PEP élevée et une FiO<sub>2</sub> > 0,8 ou la PaCO<sub>2</sub> > 100 mmHg avec une pression de plateau atteignant 35 cm H<sub>2</sub>O [146].

Il n'y a pas à ce jour d'essai randomisé contrôlé évaluant l'efficacité de l'ECMO dans le SDRA de l'enfant. En 1996, Green *et al.* [148] publiaient les résultats d'une enquête rétrospective réalisée dans 42 réanimations pédiatriques américaines. Trois cent trente et un enfants hospitalisés pour défaillance respiratoire aiguë ont été inclus. Les enfants ayant une cardiopathie congénitale, une atteinte neurologique grave, un déficit immunitaire sévère ou un cancer étaient exclus. Trente-huit d'entre eux (11,5 %) ont été assistés et 293 traités avec des moyens conventionnels. L'OI était de 42 ± 29 dans le groupe ECMO *versus* 27 ± 22 dans le groupe témoin. En analyse multi-variée, un IO, un score PRISM et une PaCO<sub>2</sub> maximale élevés étaient significativement associés à une augmentation de la mortalité alors que le recours à l'ECMO était un facteur indépendamment corrélé à la survie. Dans un deuxième temps, les auteurs ont apparié chaque patient assisté avec deux témoins ayant la même cause de SDRA et le même score PRISM à l'admission. La mortalité était de 26,4 % dans le groupe ECMO contre 47,2 % dans le groupe témoin [148]. Une revue rétros-

pective de 1 325 enfants assistés pour défaillance respiratoire entre 1999 et 2008 a confirmé ces bons résultats [149]. Les enfants avaient été ventilés pendant une durée médiane de trois jours avant la mise sous ECMO et avaient, à ce moment, un IO médian à 45. Le taux de survie était de 63 %. Les facteurs indépendamment associés à la mortalité étaient :

- une durée de ventilation mécanique > 14 jours avant la canulation ;
- la survenue d'un arrêt cardiaque ;
- un IO bas ;
- une acidose profonde ;
- et un SDRA de cause infectieuse [149].

Les complications de l'ECMO sont plus fréquentes chez l'enfant. Elles sont dominées par les complications hémorragiques et neurologiques [150]. Dans la série de Boston, les chances d'être sevré de l'ECMO augmentaient quand l'IO était < 35 et le pH > 7,2 au moment de la mise en route de la technique [150].

## Conclusion

Le SDRA est une pathologie rare chez l'enfant (2 % des admissions en réanimation) mais, malgré les progrès thérapeutiques, son pronostic reste redoutable, causant jusqu'à 30 % des décès dans les services de réanimation pédiatrique [10]. Il s'agit d'une intense réaction inflammatoire qui peut être initiée par de nombreuses pathologies (infectieuses en particulier) et qui est responsable de dégâts étendus touchant à la fois les alvéoles et les capillaires pulmonaires. Sa prise en charge est basée sur trois grands principes : identification précoce des enfants en SDRA ; diagnostic et traitement de la pathologie à l'origine du SDRA ; et mise en route précoce d'une ventilation mécanique protectrice [96]. La pierre angulaire du traitement est la ventilation mécanique protectrice (volume courant  $\leq 6$  mL/kg, pression de plateau  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O) avec des objectifs raisonnés et raisonnables (SpO<sub>2</sub> entre 88 et 95 %, PaO<sub>2</sub> entre 55 et 80 mmHg, PaCO<sub>2</sub> entre 45 et 60 mmHg), seul traitement dont l'impact sur la mortalité a été formellement démontré [7, 8, 13, 15, 85]. Le niveau de PEP optimal reste discuté, au mieux réglé à l'aide de la courbe pression-volume [7]. Parmi les mesures adjuvantes et les thérapeutiques de sauvetage, la ventilation en OHF [105], la restriction hydrique [139] et l'ECMO [149] ont une place dans la prise en charge du SDRA de l'enfant. Le positionnement en décubitus ventral [28] et le NO inhalé [125] n'ont pas fait la preuve de leur efficacité sur le pronostic de la maladie mais, sans grands effets secondaires, ils peuvent s'avérer utiles dans la prise en charge du SDRA, à condition d'évaluer leur efficacité au cas par cas [6]. Enfin, la corticothérapie, en l'absence de pneumopathie virale, a eu, chez l'adulte des résultats intéressants à condition d'être débutée dans la première semaine d'évolution, à faible dose, chez les malades qui ont un taux élevé de pro-collagène III dans le LBA [142].

À ces traitements spécifiques, il convient d'assurer, à tous ces enfants, une prise en charge globale de qualité : apports nutritionnels, prévention et traitement des infections nosocomiales, prévention de l'ulcère gastrique, nutrition entérale la plus précoce possible, prévention des escarres, lutte contre l'hyperthermie et prévention antithrombotique chez les enfants pubères [6].

## Références

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty PL *et al.* (1967) Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 2: 319-23
2. Atabai K, Matthay MA (2002) The pulmonary physician in critical care: acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: definition and epidemiology. *Thorax* 57: 452-8
3. Murray JF, Matthay MA, Luce JM *et al.* (1988) An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 138: 720-3
4. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL *et al.* (1994) Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. *Intensive Care Med* 20: 225-32
5. Dahlem P, van Aalderen WM, Bos AP (2007) Pediatric acute lung injury. *Paediatr Respir Rev* 8: 348-62
6. Dauger S, Neve M, Angoulvant F (2010) Syndrome de détresse respiratoire aigu : définition, étiologies, bases physiopathologiques et principes des traitements conventionnels. In : Dauger S, Leteurtre S, Beaufls F. Réanimation pédiatrique. Doin Eds, Rueil Malmaison, France, 2<sup>e</sup> édition, 4-12
7. Girard TD, Bernard GR (2007) Mechanical ventilation in ARDS: a state-of-the-art review. *Chest* 131: 921-9
8. Ware LB, Matthay MA (2000) The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342: 1334-48
9. Bindl L, Dresbach K, Lentze MJ (2005) Incidence of acute respiratory distress syndrome in German children and adolescents: a population-based study. *Crit Care Med* 33: 209-12
10. Erickson S, Schibler A, Numa A, *et al.* (2007) Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: a prospective multicentre observational study. *Pediatr Crit Care Med* 8: 317-23
11. Flori HR, Glidden DV, Rutherford GW, *et al.* (2005) Paediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 995-1001
12. Zimmerman JJ, Akhtar SR, Caldwell E, *et al.* (2009) Incidence and outcome of pediatric acute lung injury. *Pediatrics* 124: 87-95
13. Randolph AG (2009) Management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med* 37: 2448-54
14. Randolph AG, Meert KL, O'Neil ME *et al.* (2003) The feasibility of conducting clinical trials in infants and children with acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 1334-40
15. Mehta NM, Arnold JH (2004) Mechanical ventilation in children with acute respiratory failure. *Curr Opin Crit Care* 10: 7-12
16. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT *et al.* (2012) Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 307: 2526-33
17. Dudell GC, Jain L (2006) Hypoxic respiratory failure in the late preterm infants. *Clin Perinatol* 33: 803-30

18. Mercat A, Sargentini C (2008) Définition et épidémiologie du SDRA. In: Papazian L and Roch A. Le syndrome de détresse respiratoire aiguë. Springer-Verlag Eds, Paris, p 15-27
19. Ferguson ND, Kacmarek RM, Chiche JD *et al.* (2004) Screening of ARDS patients using standardized ventilator settings: influence on enrolment in a clinical trial. *Intensive Care Med* 30: 1111-6
20. Frutos-Vivar F, Nin F, Esteban A (2004) Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 10: 1-6
21. Gagliardi L, Barbarini M, P L *et al.* (2002) Effect of changes in inspired oxygen tension on indexes of oxygenation in ventilated neonates. *Pediatr Crit Care Med* 3: 34-8
22. Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Frutos-Vivar F *et al.* (2004) Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Inten Med* 141: 440-5
23. Wheeler AP, Bernard GR, Thompson T *et al.* (2006) Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 354: 2213-24
24. Kobr J, Fremuth J, Pizingerova K *et al.* (2011) Repeated bedside echography in children with respiratory failure. *Cardiovasc Ultrasound* 9: 14-22
25. Richard JC, Giraud C, Leteurtre S *et al.* (2005) Prise en charge ventilatoire du syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte et de l'enfant (nouveau-né exclu) : recommandations d'experts de la Société de Réanimation de Langue Française. *Réanimation* 14: 313-22
26. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E (2005) Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 353: 1685-93
27. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G *et al.* (2004) Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units: results of the ALIVE study. *Intensive Care Med* 30: 51-61
28. Curley MA, Hibberd PL, Fineman LD *et al.* (2005) Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 294: 229-37
29. Hu X, Qian S, Xu F *et al.* (2010) Incidence, management and mortality of acute hypoxemic respiratory failure and acute respiratory distress syndrome from a prospective study of Chinese pediatric intensive care network. *Acta Paediatr* 99: 715-21
30. Yu WL, Lu ZJ, Wang Y *et al.* (2009) The epidemiology of acute respiratory distress syndrome in pediatric intensive care units in China. *Intensive Care Med* 35: 136-43
31. Timmons O (2006) Infection in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Semin Pediatr Infect Dis* 17: 65-71
32. Streng A, Grote V, Liese JG (2011) Severe influenza cases in pediatric intensive care units in Germany during the pre-pandemic seasons 2005 to 2008. *BMC Infect Dis* 11: 233-40
33. Randolph AG, Vaughn F, Sullivan R *et al.* (2011) Critically ill children during the 2009-2010 influenza pandemic in the United States. *Pediatrics* 128: e1450
34. Phua J, Badia JR, Adhikari NKJ *et al.* (2009) Has mortality from Acute Respiratory Distress Syndrome decreased over time? *Am J Respir Crit Care Med* 179: 220-7
35. Erickson SE, Martin GS, Davis L *et al.* (2009) Recent trends in acute lung injury mortality: 1996-2005. *Crit Care Med* 37: 1574-9
36. Chetan G, Rathisharmila R, Narayanan P *et al.* (2009) Acute respiratory distress syndrome in pediatric intensive care unit. *Indian J Pediatr* 76: 1013-6
37. Paret G, Ziv T, barzilai A *et al.* (1998) Ventilation index and outcome in children with acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol* 26: 125-8
38. Deng X, Yang Y, Deng Z *et al.* (2008) Experience of severe chest trauma of children in 20 years. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 7: 1031-4
39. Weg JG, Anzueto A, Balk RA *et al.* (1998) The relation of pneumothorax and other air leaks to mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338: 341-6
40. Hough CL, Herridge MS (2012) Long-term outcome after acute lung injury. *Curr Opin Crit Care* 18: 8-15

41. Flores C, Pino-Yanes MM, Casula M *et al.* (2010) Genetics of acute lung injury: past, present and future. *Minerva Anestesiologica* 76: 860-4
42. Gong MN (2006) Genetic epidemiology of acute respiratory distress syndrome: implications for future prevention and treatment. *Clin Chest Med* 27: 705-28
43. Gao L, Barnes KC (2009) Recent advances in genetic predisposition to clinical acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 296: 713-25
44. Marshall RP, Webb S, Belligan GJ *et al.* (2002) Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 646-50
45. Cruces P, Diaz, Puga A *et al.* (2012) Angiotensin-converting enzyme insertion / deletion polymorphism is associated with severe hypoxemia in pediatric ARDS. *Intensive Care Med* 38: 113-9
46. Bajwa EK, Cremer PC, Gong MM *et al.* (2011) A NFKB1 promoter insertion/deletion polymorphism influences risk and outcome in acute respiratory distress syndrome among Caucasians. *PLoS One* 6: e19469
47. Martin-Loaches I, Sole-Violan J, Rodriguez de Castro F, *et al.* (2012) Variants at the promoter of the interleukin-6 gene are associated with severity and outcome of pneumococcal community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 38: 256-62
48. Gong NM, Zhou W, Williams PL *et al.* (2005) -308GA and TNFB polymorphisms in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 26: 382-9
49. Gong NM, Thompson BT, Williams PL *et al.* (2006) Interleukin-10 polymorphism in position -1082 and acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 27: 674-81
50. Yanes MP, Corrales A, Casula M *et al.* (2010) Common variants of TLR1 are associated with organ dysfunction and sustained pro-inflammatory responses during sepsis. *PLoS One* 5: e13759
51. Garcia-Loarden MI, Rodriguez de Castro F, Sole-Violan J, *et al.* (2011) Influence of genetic variability at the surfactant proteins A and D in community-acquired pneumonia: a prospective observational genetic study. *Crit Care* 15: R57
52. Su L, Zhai R, Sheu CC *et al.* (2009) Genetic variants in the angiotensin-2 gene are associated with increased risk of ARDS. *Intens Care Med* 35: 1024-30
53. Zhai R, Gong MN, Zhou W *et al.* (2007) Genotypes and haplotypes of the VEGF gene are associated with higher mortality and lower VEGF plasma levels in patients with ARDS. *Thorax* 62: 718-22
54. Sapru A, Wiements JL, Write JS *et al.* (2006) Acute lung injury and the coagulation pathway: potential role of gene polymorphisms in the protein C and fibrinolytic pathways. *Intensive Care Med* 32: 1293-303
55. Kong MYF, Li Y, Oster R *et al.* (2011) Early elevation of matrix metalloproteinase-8 and -9 in pediatric ARDS is associated with an increased risk of prolonged mechanical ventilation. *PLoS One* 6: e22596
56. Marshall RP, Belligan G, Webb S *et al.* (2000) Fibrinoproliferation occurs early in the acute respiratory distress syndrome and impacts on outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1783-8
57. Davey A, McAuley DF, O'Kane CM (2011) Matrix Metalloproteinases in acute lung injury: mediators of injury and drivers of repair. *Eur Respir J* 38: 959-70
58. Moreas TJ, Zurawska JH, Downey GP (2006) Neutrophil granule contents in the pathogenesis of lung injury. *Curr Opin Hematol* 13: 21-7
59. Forel JM, Donati Y (2008) Fibrose pulmonaire postagressive. In: Papazian L and Roch A. *Le syndrome de détresse respiratoire aiguë*. Springer-Verlag Eds, Paris, p 224-45
60. Gattinoni L, Pesenti A (2005) The concept of baby lung. *Intensive Care Med* 31: 776-84
61. Ricard JD, Roux D (2008) Physiopathologie et lésions induites par la ventilation. In: Papazian L, Roch A. *Le syndrome de détresse respiratoire aiguë*. Springer-Verlag Eds, Paris, p 29-47

62. Richard JCM, Mercat A (2008) Mécanique respiratoire au cours du SDRA : interprétation de la courbe pression-volume. In: Papazian L, Roch A. Le syndrome de détresse respiratoire aiguë. Springer-Verlag Eds, Paris, p 71-82
63. De Prost N, Ricard JD, Saumon G *et al.* (2011) Ventilator-induced lung injury: historical perspectives and clinical implications. *Ann Intens Care* 1: 28-43
64. Perez D, Manzon C, Navellou JC *et al.* (2008) Toxicité pulmonaire de l'oxygène. In: Papazian L, Roch A. Le syndrome de détresse respiratoire aiguë. Springer-Verlag Eds, Paris, p 151-168
65. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR *et al.* (2007) Comparison of the SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio and the PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest* 132: 662-8
66. Khemani RG, Patel NR, Bart RD *et al.* (2009) Comparison of the pulse oximetric saturation/fraction of inspired oxygen ratio and the PaO<sub>2</sub>/fraction of inspired oxygen ratio in children. *Chest* 135: 662-8
67. Thomas NJ, Shaffer ML, Willson DF *et al.* (2010) Defining acute lung injury in children with the oxygenation saturation index. *Pediatr Crit Care Med* 11: 12-7
68. Angoulvant F, Llor J, Alberti C *et al.* (2008) Inter-observer variability in chest radiograph reading for diagnosing acute lung injury in children. *Pediatr Pulmonol* 43: 487-91
69. Bellami G, Mauri T, Pesenti A (2012) Imaging in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 18: 29-34
70. Richard JC, Guérin C (2008) Imagerie du SDRA. In: Papazian L, Roch A. Le syndrome de détresse respiratoire aiguë. Springer-Verlag Eds, Paris, p 51-70
71. Copetti R, Soldati G, Copetti P (2008) Chest sonography: a useful tool to differentiate acute Cardiogenic pulmonary edema from acute respiratory distress syndrome. *Cardiovascular Ultrasound* 6: 16-26
72. Sartori S, Tombesi P (2010) Emerging roles for transthoracic ultrasonography in pleuropulmonary pathology. *World J Radiol* 28: 83-90
73. Sartori S, Tombesi P (2010) Emerging roles for transthoracic ultrasonography in pulmonary diseases. *World J Radiol* 28: 203-14
74. Pearsons PE, Alsner MD, Thompson BT *et al.* (2005) Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 22: 1-6
75. Villar J, Perez-Mendez L, Espinosa E *et al.* (2009) Serum lipopolysaccharide binding protein levels predict severity of lung injury and mortality in patients with severe sepsis. *PLoS One* 4: e6818
76. Reel B, Oishi PE, Hsu JH *et al.* (2009) Early elevation in B-type natriuretic peptide levels are associated with poor clinical outcomes in pediatric acute lung injury. *Pediatr Pulmonol* 44: 1118-24
77. DeLuca D, Minucci A, Cogo P *et al.* (2011) Secretory phospholipase A2 pathway during pediatric acute respiratory distress syndrome: a preliminary study. *Pediatr Crit Care Med*;12: e20
78. Bhargava M, Wendt CH (2012) Biomarkers in acute lung injury. *Translational Research* 159: 205-17
79. Ware LB, Koyama T, Billheimer DD *et al.* (2010) Prognostic and pathogenetic value of combining clinical and biochemical indices in patients with acute lung injury. *Chest* 137: 288-96
80. Doughty L, Carcillo JA, Kaplan S *et al.* (1998) The compensatory anti-inflammatory cytokine interleukin-10 response in pediatric sepsis-induced multiple organ failure. *Chest* 113: 1625-31
81. Bajwa EK, Khan UA, Januzzi JL *et al.* (2009) Plasma C-Reactive protein levels are associated with improved outcome in ARDS. *Chest* 136: 471-80
82. Cortes I, Penuelas O, Esteban A (2012) Acute respiratory distress syndrome: evaluation and management. *Minerva Anestesiol* 78: 343-57

83. Del Sorbo L, Goffi A, Ranieri VM (2011) Mechanical ventilation during acute lung injury: current recommendations and new concepts. *Presse Med* 40: e569
84. Paret G, Ziv T, Augarten A *et al.* (1999) Acute respiratory distress syndrome in children: a 10 year experience. *IMAJ* 1: 149-53
85. Brower RG, Matthay MA, Morris A *et al.* (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342: 1301-8
86. Hickling KG, Walsh J, Henderson S *et al.* (1994) Low mortality in adult respiratory distress syndrome using low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med* 22: 1568-78
87. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J *et al.* (2009) Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med* 151: 566-76
88. Farias JA, Frutos F, Esteban A *et al.* (2004) What is the daily practice of mechanical ventilation in pediatric intensive care units? A multicenter study. *Intensive Care Med* 30: 918-25
89. Khemani RG, Sward K, Morris A *et al.* (2011) Variability in usual care mechanical ventilation for pediatric acute lung injury: the potential benefit of a lung protective computer protocol. *Intensive Care Med* 37: 1840-8
90. Brander L, Sinderby C, Leconte F *et al.* (2009) Neurally adjusted ventilatory assist decreases ventilator-induced lung injury and non-pulmonary organ dysfunction in rabbits with acute lung injury. *Intensive Care Med* 35: 1979-89
91. Guérin C (2011) The preventive role of higher PEEP in treating severely hypoxemic ARDS. *Minerva Anesthesiol* 77: 835-45
92. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM *et al.* (1998) Effect of a protective ventilation strategy in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338: 342-54
93. Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L *et al.* (2006) A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 34: 1311-8
94. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N *et al.* (2004) Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *N Engl J Med* 351: 327-36
95. Briel M, Meade M, Mercat A *et al.* (2010) Higher versus lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 303: 865-73
96. Constantin JM, Sebbane M, Cayot-Constantin S *et al.* (2008) Pression expiratoire positive et manœuvres de recrutement alvéolaire dans le SDRA. In: Papazian L and Roch A. *Le syndrome de détresse respiratoire aiguë*. Springer-Verlag Eds, Paris, p 97-114
97. Pierrakos P, Karanikolas M, Scoletta S *et al.* (2011) Acute respiratory distress syndrome: pathophysiology and therapeutic options. *J Clin Med Res* 4: 7-16
98. Guérin C, Debord S, Leray V *et al.* (2011) Efficacy and safety of recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intens Care* 1: 9-15
99. Halbertsma FJJ, Van Der Hoeven JG (2005) Lung recruitment during mechanical positive pressure ventilation in the PICU: what can be learned from the literature? *Anaesthesia* 60: 779-90
100. Paulson TE, Spear RM, Silva PD *et al.* (1996) High frequency pressure-control ventilation with high end-expiratory pressure in children with acute respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 129: 566-73
101. Randolph AG, Wypij D, Venkataraman ST *et al.* (2002) Effect of mechanical ventilator weaning protocols on respiratory outcomes in infants and children: a randomized controlled trial. *JAMA* 287: 2561-8

102. Chan KPW, Stewart TE, Mehta S (2007) High frequency oscillatory ventilation for adult patients with ARDS. *Chest* 131: 1907-16
103. Ip T, Mehta S (2012) The role of high frequency oscillatory ventilation in the treatment of acute respiratory failure in adults. *Curr Opin Crit Care* 18: 70-9
104. Arnold JH, Hanson JH, Toro-Figuero LO *et al.* (1994) Prospective randomized comparison of high frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure. *Crit Care Med* 22: 1530-9
105. Arnold JH, Anas NG, Luckett P *et al.* (2000) High frequency oscillatory ventilation in pediatric respiratory failure: a multicenter experience. *Crit Care Med* 28: 3913-9
106. Yildizdas D, Yapicioglu H, Bayram I *et al.* (2009) High frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Indian J Pediatr* 76: 921-7
107. Samransamruajkit R, Rapphal N, Deelodegenavong J *et al.* (2005) Plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in pediatric ARDS during high frequency oscillatory ventilation: a predictor of mortality. *Asian Pacific J Allergy Immunol* 23: 181-8
108. Sud S, Sud M, O'Friedrich JO *et al.* (2010) High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): systematic review and meta-analysis. *BMJ* 340: c2327
109. Dobyns EL, Anas NG, Fortenberry *et al.* (2002) Interactive effects of high-frequency oscillation ventilation and inhaled nitric oxide in acute hypoxemic respiratory failure in pediatrics. *Crit Care Med* 30: 2425-9
110. Robert R, Bengler C, Beuret P *et al.* (2007) Ventilation non invasive au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë (nouveau-né exclu): conférence de consensus SRLF, SFAR et SPLF. *Urgence pratique* 83 : 49-53
111. Jung B, Sebbane M, Corne P *et al.* (2008) Ventilation non invasive au cours du SDRA. In: Papazian L and Roch A. *Le syndrome de détresse respiratoire aiguë*. Springer-Verlag Eds, Paris, p 115-26
112. Antonelli M, Conti G, Ricco M *et al.* (1998) A comparison of non-invasive positive pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 339: 429-35
113. Ferrer M, Esquinas A, Leon M *et al.* (2004) Non-invasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 168: 1438-44
114. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ *et al.* (2004) Does non-invasive positive pressure ventilation improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure. *Crit Care Med* 32: 2516-23
115. Antonelli M, Conti G, Esquinas A *et al.* (2007) A multiple-center survey on the use in clinical practice of non-invasive ventilation as first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 35: 18-25
116. Piastra M, De Luca D, Pietrini D *et al.* (2009) Non-invasive positive pressure ventilation in immuno-compromised children with ARDS: a feasibility study. *Intensive Care Med* 34: 1420-7
117. Piastra M, De Luca D, Marzano L *et al.* (2011) The number of failing organs predicts non-invasive ventilation failure in children with ALI / ARDS. *Intensive Care Med* 34: 1510-6
118. Guérin C, Lemasson S, Bayle F *et al.* (2008) Ventilation mécanique en décubitus ventral au cours du SDRA. In: Papazian L and Roch A. *Le syndrome de détresse respiratoire aiguë*. Springer-Verlag Eds, Paris, p 127-38
119. Mancebo J, Fernandez R, Blanch L *et al.* (2006) A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 173: 1233-39
120. Roche-Campo F, Aguirre-Bermeo H, Mancebo J (2011) Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: when and how? *Presse Med*;40: e585
121. Cassado-Flores J, Martinez de Azagra A, Ruiz-Lopez MJ *et al.* (2002) Pediatric ADRS: effect of supine-prone postural changes on oxygenation. *Intensive Care Med* 28: 1792-6

122. Fineman LD, LaBrecque MA, Shih MC *et al.* (2006) Prone positioning can be safely performed in critically ill infants and children. *Pediatr Crit Care Med* 7: 413-22
123. Adhikari NKJ, Burns KEA, Friedrich JO *et al.* (2007) Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *Brit Med J* 334: 779-87
124. Fioretto JR, De Moreas MA, Bonatto RC *et al.* (2004) Acute and sustained effect of inhaled nitric oxide to children with acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 5: 469-74
125. Afshari A, Brok J, Moller AM *et al.* (2010) Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* (7): CD002787
126. Haitsma JJ, Papadakos PJ, Lachmann B (2004) Surfactant therapy for acute lung injury / acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 10: 18-22
127. Willson DF, Thomas NJ, Markovitz BP, *et al.* (2005) Effect of exogenous surfactant (Calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 293: 470-6
128. Duffett M, Choong K, Ng Vivian *et al.* (2007) Surfactant therapy for acute respiratory failure in children: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 11: R66
129. Engle WA (2008) Surfactant replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics* 121: 419-32
130. Anzueto A, Baughmann RP, Guntupalli KK *et al.* (1996) Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 334: 1417-21
131. Spragg RG, Lewis JF, Walmrath HD *et al.* (2004) Effect of recombinant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 351: 884-92
132. Playfor S, Jenkins I, Boyles C *et al.* (2006) Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. *Intens Care Med* 32: 1125-36
133. Ista E, Van Dijk M, Tibboel D *et al.* (2005) Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT behaviour scale. *Pediatr Crit Care Med*;6: 58-63
134. Gupta K, Gupta VK, Muralindharan J *et al.* (2012) Randomized controlled trial of interrupted versus continuous sedative infusions in ventilated children. *Pediatr Crit Care Med* 13: 131-5
135. Papazian L, Forel JM, Gacouin A *et al.* (2010) Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 363: 1107-16
136. Roch A, Guervilly C, Papazian L (2011) Fluid management in acute lung injury and ARDS. *Ann Intens Care* 1: 16-23
137. Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP *et al.* (2002) Albumin and furosemide therapy in hypoprotidemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 30: 2175-82
138. Lewis CA, Martin GS (2004) Understanding and managing fluid balance in patients with acute lung injury. *Curr Opin Crit Care* 10: 13-7
139. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR *et al.* (2006) Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 354: 2564-75
140. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR *et al.* (2006) The  $\beta$ -agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 173: 281-7
141. Tomaske M, Bosk A, Eyrych M *et al.* (2003) Risk of mortality in children admitted to the paediatric intensive care unit after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 121: 886-91
142. Meduri GU, Bell W, Sinclair S *et al.* (2011) Physiopathology of acute respiratory distress syndrome. Glucocorticoid receptor-mediated regulation of inflammation and response to prolonged glucocorticoid treatment. *Presse Med* 40: e543
143. Peter JV, John P, Graham PL *et al.* (2008) *Brit Med J* 336: 1006-9

144. Steinberg KP, Hudson MD, Goodman RB *et al.* (2006) Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 354: 1671-84
145. Brun-Buisson C, Richard JCM, Mercat A *et al.* (2011) Early corticosteroids in severe influenza A / H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 183: 1200-6
146. Combes A, Bacchetta M, Brodie D *et al.* (2012) Extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure in adults. *Curr Opin Crit Care* 18: 99-104
147. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R *et al.* (2009) Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 374: 1351-63
148. Green TP, Timmons O, Fackler JC *et al.* (1996) The impact of extracorporeal membrane oxygenation on survival in pediatric patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med* 24: 323-9
149. Domico MB, Ridout DA, Bronicki R *et al.* (2012) The impact of mechanical ventilation time before initiation of extra-corporeal life support on survival in pediatric respiratory failure: a review of the extra-corporeal life support registry. *Pediatr Crit Care Med* 13: 16-21
150. Mehta NM, Turner D, Walsh B *et al.* (2010) Factors associated with survival in pediatric extracorporeal membrane oxygenation: a single center experience. *J Pediatr Surg* 45: 1995-2003