



HAL
open science

Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). La nouvelle définition de Berlin permet-elle de mieux prédire l'évolution clinique des patients ?

Laura Martinez

► **To cite this version:**

Laura Martinez. Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). La nouvelle définition de Berlin permet-elle de mieux prédire l'évolution clinique des patients?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2014. hal-01770820

HAL Id: hal-01770820

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770820>

Submitted on 4 Apr 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
2014

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N°

THÈSE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Laura MARTINEZ

Le 12 mai 2014

**Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)
La nouvelle définition de Berlin permet-elle de mieux prédire
l'évolution clinique des patients ?**

Examineurs de la thèse :

Monsieur Pierre-Edouard BOLLAERT	Professeur	Président
Monsieur François CHABOT	Professeur	Juge
Monsieur Sébastien GIBOT	Professeur	Juge
Madame Marie CONRAD	Docteur	Juge

THÈSE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Laura MARTINEZ

Le 12 mai 2014

Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)
La nouvelle définition de Berlin permet-elle de mieux prédire
l'évolution clinique des patients ?

Examineurs de la thèse :

Monsieur Pierre-Edouard BOLLAERT	Professeur	Président
Monsieur François CHABOT	Professeur	Juge
Monsieur Sébastien GIBOT	Professeur	Juge
Madame Marie CONRAD	Docteur	Juge

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Finances » : **Professeur Marc BRAUN**
Vice-Doyen « Formation permanente » : **Professeur Hervé VESPIGNANI**
Vice-Doyen « Vie étudiante » : **M. Pierre-Olivier BRICE**

Asseseurs :

- 1 ^{er} Cycle et délégué FMN Paces :	Docteur Mathias POUSSEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
• « <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques</i> »	Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO
• « <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE
• « <i>Gestion DU – DIU</i> »	
- Plan campus :	Professeur Bruno LEHEUP
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	Professeur Laurent BRESLER
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	Docteur Christophe NEMOS
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	Docteur Stéphane ZUILY
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Réingénierie professions paramédicales :	Mme la Professeure Annick BARBAUD

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
 Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER
 Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
 Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
 Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
 Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN
 Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE
 Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN
 Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL
 Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND
 René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET
 Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT
 Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL
 Professeur Michel BOULANGE – Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE
 Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ
 Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
 Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER
 Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET
 Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIOWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUSSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX
=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER
=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur associé Paolo DI PATRIZIO
=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

3^{ème} sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique))

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT,

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier

Service de Réanimation médicale

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail.

Nous vous remercions pour tous vos enseignements, vos conseils et votre bienveillance.

Vous nous avez fait profiter de votre grande expérience et vos connaissances,

Travailler à vos côtés fut un très grand honneur.

Je vous prie de trouver dans ce travail l'expression de notre immense reconnaissance et de
notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur François CHABOT

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier

Service de Maladies respiratoires

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Nous vous remercions pour vos enseignements, votre rigueur, votre humour et votre
disponibilité.

Vous nous avez fait profiter de votre savoir et de votre expérience,

Vous nous avez accueillis et formés,

Travailler à vos côtés fut très enrichissant.

Je vous prie de trouver dans ce travail l'expression de notre plus profond respect et de notre
plus sincère gratitude.

A jamais vous demeurerez notre Père de la Pneumologie...

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Sébastien GIBOT

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier

Service de Réanimation médicale

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Nous vous remercions pour vos enseignements, votre passion et votre intégrité.

Nous vous remercions de les avoir partagé avec nous.

Nous vous remercions pour votre réactivité, pour ce sujet qui ne pouvait pas mieux coller
avec nos envies,

Nous vous remercions pour votre aide si précieuse.

Je vous prie de trouver dans ce travail l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre
profond respect.

A notre Maître, Juge et Directrice de Thèse

Madame le Docteur Marie CONRAD

Praticien Hospitalier

Service de Réanimation médicale

Vous nous faites l'honneur de diriger et de juger ce travail.

Travailler à vos côtés fut des plus enrichissant.

Nous vous remercions pour vos connaissances, votre passion et votre engagement.

Nous vous remercions pour votre patience, votre confiance et votre soutien.

Merci, Merci infiniment Marie pour toute ton aide, si précieuse, pour ta présence, constante ;
ton soutien, sans faille ; ta confiance et ta disponibilité.

Je te remercie d'avoir supporté la distance, les absences, les ralentissements et la fatigue.

Je te remercie pour ces longues après-midi de travail revigorantes.

Je te remercie pour notre collaboration.

Merci Marie pour tous ces cheveux blancs ! Tu as été la meilleure des directrices de thèse.
Et les mots ne sont rien en comparaison de toute la gratitude que je souhaiterais t'exprimer...

Merci Marie pour ta réactivité, ta motivation et ton engagement dans ce travail qui te doit
tout.

A ma famille,

A Mamy,

A Toi.

Tu connaîtras la justesse de ton chemin à ce qu'il t'aura rendu heureux.

Aristote

REMERCIEMENTS

Je remercie tous ceux qui ont donné vie, de près ou de loin à ce travail. Tous ceux qui ont permis sa réalisation et son aboutissement.

A mes maîtres d'externat

Je remercie mes maîtres d'avoir su me communiquer leur passion en la science et la médecine.

Merci au Pr Charles-Hugo Marquette pour votre investissement auprès de vos élèves, merci pour votre soutien et vos conseils. Merci au Dr Céline Sanfiorenzo, Dr Karine Risso, Dr Julien Legodec et Dr Stéphanie Martinez de m'avoir communiquée votre passion de la pneumologie alors que vous n'étiez encore qu'internes.

Merci au Dr Valérie Sellam-Monchaux pour ton aide et tes conseils. Merci d'avoir partagé ton expérience et tes connaissances avec moi et d'avoir ouvert ma voie vers l'école nancéenne.

Merci au Pr Jacques Levraut d'avoir constitué mon modèle. Merci de m'avoir fait partager vos connaissances et votre humanité. Puissé-je garder votre gentillesse et votre douceur...

Merci au Pr Dominique Grimaud, Pr Carole Ichai, Dr Jean-Christophe Orban, Dr Laurent Rami, Dr Hervé Quintard, Dr Emmanuelle Badia, Dr Ludovic Grech et Dr Mickael Affanetti de m'avoir communiquée votre passion de la réanimation ; et alors que toutes les spécialités me plaisaient, d'avoir rendu celle-ci évidente. Merci pour toutes ces gardes inoubliables qui marqueront à jamais mon exercice de la médecine.

A mes maîtres d'internat

Je remercie mes maîtres d'avoir su m'accueillir dans ce nouvel univers, d'avoir su partager leur savoir et leurs compétences. D'avoir enrichi ma formation de toutes leurs connaissances et leurs spécificités. Je vous remercie d'avoir formé la jeune interne que j'étais au médecin que je m'appête à devenir.

Merci au Dr Jean-François Roche de m'avoir acceptée dans votre giron et d'avoir partagé vos innombrables connaissances avec moi. Merci pour cet inoubliable premier semestre, merci pour tous ces cafés, toutes ces discussions et toute cette liberté que vous m'avez accordée. Merci au Dr Didier Rieder de m'avoir initiée à l'endoscopie.

Merci à Eric et Xavier pour toutes ces gardes-belotes !

Merci au Pr François Chabot, Pr Ari Chaouat, Dr Emmanuel Gomez, Dr Anne Guillaumot, Dr Ayman Kheir de m'avoir accueillie dans votre service, de m'avoir formée à la pneumologie et aux maladies respiratoires. Merci à tous pour cette formation exemplaire et cette année qui restera gravée dans ma mémoire. Je remercie toutes les infirmières de ce service et particulièrement celles de l'USIR de participer si grandement à cette ambiance familiale. Merci à Laurence, Marie-Christine et Shirlet d'être les meilleures kinés du monde et de partager votre savoir avec chacun de nous. Merci à tous pour cette merveilleuse collaboration. Et merci à Patricia merveilleuse secrétaire qui nous accueillait toujours dans son bureau...

Je remercie particulièrement les chefs de clinique de Maladies respiratoires : le Dr Elena Voicu, Dr Nadjet Kalache, Dr Raphaëlle Ponçot-Mongars et Dr Antoine Guerder. Merci de m'avoir tour à tour prise sous vos ailes et d'avoir partagé avec moi chacune de vos connaissances et d'avoir ainsi participé à ma formation. Merci à chacun pour vos personnalités, merci pour notre collaboration, même si elle fut parfois trop courte ou avortée...

Merci au Dr Jean-Louis Collignon, Dr Françoise Couval et le Dr Bernard Champy de m'avoir accueillie dans votre service de pneumologie et de m'avoir tout de suite fait sentir comme chez moi. Merci pour cette autonomie. Merci pour votre disponibilité. Je remercie particulièrement le Dr Hélène Jungmann de m'avoir laissée un bon nombre de ses fibros et

d'avoir tenté –en vain- de me faire comprendre l'EFX ! Je remercie particulièrement le Dr Robert Lamaze pour son soutien, son aide et sa confiance.

Merci au Pr Pierre Edouard Bollaert, Pr Sébastien Gibot, Dr Lionel Nace, Dr Damien Barraud, Dr Aurélie Cravoisy-Popovic, Dr Marie Conrad de m'avoir accueillie dans votre service, d'avoir partagé avec moi tout votre savoir, votre expérience et votre pratique. Merci pour cette ambiance propre à votre service. Merci à tous pour votre confiance et votre disponibilité. Je remercie toute l'équipe paramédicale (IDE, aide-soignant, ASH) de participer à l'ambiance et à la formation de ce stage. Merci pour votre aide et votre bonne humeur et particulièrement en ces longues nuits de gardes ! Je remercie particulièrement le Dr Alexandre Lai, super chef, d'avoir partagé toutes tes connaissances avec nous, aussi bien médicales qu'informatiques et personnelles. Merci pour tout.

Un immense merci pour la plus merveilleuse des secrétaires. Merci Nathalie pour ton aide si précieuse. Cette thèse n'aurait pas été sans ton aide et ta disponibilité. Je regretterais presque de n'avoir plus à venir frapper à ta porte : « puis-je encore venir te déranger ?! ». Merci pour ton sourire indéfectible et ta gentillesse alors que oui, je ne cessais de te déranger !!!!

Merci au Pr François Fourier de m'avoir accueillie dans votre service, de m'avoir accordée votre confiance et de m'avoir aidée et soutenue dans tous mes projets. Merci pour votre immense savoir et votre expertise. Je remercie le Dr Patrick Girardie de toujours tout remettre en question. Je remercie le Dr Jacques Mangalaboyi pour nos longues discussions, pour ton savoir pneumologique et physiologique immense que tu as tenté de m'inculquer. Je remercie particulièrement le Dr Caroline Blazejewski, immensissime médecin, d'avoir partagé ce long semestre et toutes ces gardes avec moi. Merci pour ta poisse, ta passion, ton partage et ta confiance. Dommage que les institutions s'effondrent et que nos chemins se séparent, j'aurais adoré t'avoir à nouveau comme chef !

Merci à Martine, super secrétaire, pour ta disponibilité. Merci de garder mon courrier !

Merci au Pr Benoît Guery, Dr Eric Kipnis, Pr Karine Faure et Dr Rodrigue Dessen de m'avoir si gentiment accueillie dans votre laboratoire et de m'avoir laissée l'opportunité de réaliser une année de master 2. Merci Benoît, Eric, Rodrigue et Karine pour cette merveilleuse année passée à vos côtés. Merci pour votre présence, votre soutien et la confiance que vous m'avez accordée. Merci pour votre accessibilité, votre bonne humeur et votre gentillesse. Merci pour votre intégrité et votre exemplarité dans la recherche

expérimentale. Vous avez partagé votre passion avec moi et je vous en serai à jamais reconnaissante. (Ce n'est pas pour rien que j'ai failli rester !) Merci infiniment. J'espère de tout cœur que nous partagerons d'autres projets. Un immense merci au Dr (ça y est !) Emmanuel Faure pour ta disponibilité, à toute heure, en toute circonstance. Je te remercie Manu pour ta passion, pour tes connaissances et pour toute ta générosité. Je te souhaite une brillante carrière hospitalo-universitaire, grandement méritée (ton article est magnifique !) et plein de bonheur dans ta vie personnelle.

Merci au Dr Sébastien Gette, Dr Jean-François Poussel, Dr Béatrice Schnitzler, Dr Jessica Perny, Dr Guillaume Louis, Dr Yohan Picard, Dr Olivier Breton et Dr Cyril Cadoz pour votre accueil si chaleureux dans votre service. Merci de nous intégrer dès les premiers jours à votre équipe et de parfaire notre formation entre autonomie, collaboration, entraide et disponibilité. Merci pour votre exemplarité dans la pratique médicale entre bonne humeur et simplicité. Merci pour ce dernier semestre de réanimation qui apaise tout doute et me confirme dans ma vocation. Merci à tous pour ce merveilleux stage. Merci au super chef Cadoz que j'aurais adoré traîner avec moi jusque dans le Nord ! Et merci à toute l'équipe paramédicale (cadres, IDE, aides-soignantes) pour votre bonne humeur. Ce fut un immense plaisir de travailler à vos côtés, j'aurais adoré le prolonger...

Merci à l'équipe médicale et paramédicale de la réanimation de Thionville. Merci à l'équipe paramédicale pour votre bonne humeur et votre compétence. Merci Julie pour ton enthousiasme rassurant...

Merci à l'équipe médicale et paramédicale de la Clinique Teissier d'être si disponibles. Un immense merci au Dr Didier Caparros (excellent directeur de communication !) pour ton aide et ta gentillesse.

Merci au Dr Jean-Luc Chagnon de m'ouvrir la porte à de nouvelles aventures.

A mes co-internes

Je remercie tous mes co-internes :

- Gautier de m'avoir initiée aux joies de l'internat. Et tous mes co-internes (Céline, Gioia, Lucie, Vassou, Elise, Nora, Younes, FX, Aude, Mickael, Marine, Ouriel, Claire, Alain...) qui ont rendu mon premier semestre à Verdun inoubliable.
- Anastassios d'avoir partagé ces longues soirées courriers en TD3 ;
- Yohann pour ton imperturbable insouciance ;
- Alex, mon oisillon, pour ton amitié ;
- Maeva, Florence, Dany, Camille, Ahmed, Bertrand, Catherine pour toutes ces soirées à la sortie du boulot, pour tous ces supers DES...
- John, Charlène, Camille, Alexandre, Lisa, Pierre, pour ces supers soirées à l'internat d'Epinal...
- Jean-Romain, Yassine, Alexandre, Rahim, Nico B. et Nico G., pour ce premier semestre en réa inoubliable, pour votre aide précieuse tout au long de ce stage, pour toutes ces feuilles de SDRA remplies, merci les gars !!! ;
- Aurélia, Perrine, Stéphanie, Cécile, Usman, Benjamin, merci pour votre accueil dans le Nord, merci de m'avoir initiée à la mode lilloise : 16 h, l'heure de la bière !
- Manu, Marie, Perrine, Marion, Teddy, pour cette super année au labo ! Pour ces manips foireuses et ces déjeuners sur le toit...
- Un immense merci à mes co-internes actuels, Charlotte, Adeline, Godelieve, Sarah (ou Laura, je ne sais même plus !!), Rostane, Nicolas. Merci d'avoir supporté mes absences et mon stress. Merci d'avoir contribué à rendre ce semestre en réa si agréable.
- Un immense merci à Kevin, de garde à ma place à l'heure où j'écris ces lignes. Merci de m'avoir autant dépannée !

A mes amis

Je remercie mes amis. Tous ceux qui m'ont amenée jusqu'ici. Merci pour votre amitié.

Merci Christine pour ton amitié de longue date, pour tous ces moments, toutes ces bêtises que nous avons pu faire. Je te souhaite de tout cœur de décrocher ton monitorat et de rencontrer celui qui saura prendre soin de toi autant que tu le mérites. Merci d'être toi, si forte, si pleine de courage. Ne change rien à ton euphorie ! Merci Michèle et Jean-Pierre pour tous ces souvenirs.

Merci à Franck, Céline et Narimène d'avoir partagé ces longues années d'externat. Merci pour ces longues heures d'études, ces soirées barbecue, plage ou singstar. Merci pour votre amitié.

Merci à Jean-Paul et Marion pour ces merveilleux week-ends. Merci pour votre aide au cours de tous ces déménagements (et Dieu sait qu'il y en eut ! et qu'il y en aura encore...) Merci pour les meilleurs sushis de Nancy ! Merci pour tout !

Merci à Renato et Perrine, et à Pio, pour toutes ces soirées. Merci pour votre générosité.

Un immense merci à Julie qui me conseilla un jour de faire ma thèse avec une certaine Marie en réa à Central... Cela ne tomba pas dans l'oreille d'une sourde. Je te remercie Julie pour ce conseil, tu avais raison sur tout... Merci Julie et Clément pour votre bonne humeur et votre indisponibilité permanente !!!

Merci à Alexandra d'être mon oisillon. Merci pour ta fraîcheur et ton franc-parler. Merci pour ce semestre inoubliable à tes côtés. Merci pour ces soirées arrosées et toutes ces folles nuits dont nous avons le secret. Merci pour ton amitié...

Enfin, je remercie celui sans lequel je ne serai pas là aujourd'hui, merci Yann de m'avoir soutenue à une période où j'en avais le plus besoin. Merci de m'avoir encouragée à persévérer. Mais peut-être aurais-je été aussi épanouie dans la vente de frites ?

Et celle sans laquelle ma vie n'aurait pu être. Merci Géraldine de m'avoir accompagnée tout au long de ces années. Merci de m'avoir si bien comprise, de m'avoir acceptée et de m'avoir laissée une place dans ta vie. Merci d'avoir toujours été présente, même dans les heures les plus sombres, merci pour ton soutien indéfectible. Tu sais à quel point j'ai le cœur qui palpite rien qu'à écrire ces lignes, tu sais à quel point cela me remémore d'autres amours que toi seule peux comprendre et partager... J'aurais tellement aimé partager ce moment et cet aboutissement avec toi, mais je sais que malgré ton absence, toutes tes pensées m'accompagneront, comme toujours...

Merci Géraldine, infiniment...

A ma famille

Je remercie mes grands-parents d'avoir donné vie à leur amour.

Je remercie mes parents d'avoir su former cette famille parfaite, ce nid où l'on va se recueillir en période de doutes pour y trouver tout l'amour, les conseils et le soutien nécessaires. Merci d'avoir été mes merveilleux parents. Merci pour ces souvenirs magiques, ce partage, ces fous rires, cet apprentissage de la vie et votre corps et votre esprit qui ont fait de nous des Hommes. Merci d'avoir été les meilleurs parents du monde. Merci pour votre soutien et tous les supers moments que nous avons encore à passer. Merci Mamoun pour ces délicieux gâteaux qui m'auront aidée à tenir la distance !

Je remercie mon frère d'avoir partagé tout ce passé avec moi, de m'avoir supportée toutes ces années, de m'avoir acceptée. Merci pour cette enfance merveilleuse, pour ton soutien et ta compréhension. Continue de te battre pour aller au bout de tes rêves. Et ne m'oublie pas, malgré la distance et le temps !

Je remercie particulièrement Mamy pour tout ce qu'elle était. Pour cet exemple de gentillesse, de générosité, d'humanité. Pour sa foi, pour son amour, malgré toutes les épreuves, pour tout ce qu'elle ne cessait de donner. Pour ces innombrables moments qui font que malgré les années qui passent, j'ai parfois l'impression que je peux encore t'appeler, entendre ta voix me raconter ces aventures rocambolesques qui nous feront mourir de rire. Merci Mamy d'avoir su

si bien prendre soin de moi pendant de longues années, merci d'avoir été si fière de nous. Tu nous manques.

Je remercie ma tante Yoyo, mon oncle Eric, mes cousins Christian et Pierre. Merci pour votre présence et votre générosité. Merci pour tous ces moments partagés. Promis l'année prochaine on ira vraiment à Londres !

Je remercie Patricia, Christian et Jauffrey d'avoir su si généreusement m'accueillir en cette lointaine contrée hostile. Merci d'avoir constitué ma famille d'ici, d'avoir été ce port d'attache où je pouvais me ressourcer avant de prendre mon envol vers de nouveaux horizons. Un immense merci pour votre générosité et votre simplicité. Ne changez rien ! Et venez me voir dans le grand Nord !

Je remercie Jean-Marc pour l'écriture de cette thèse.

Je remercie Nadjat pour la relecture de cette thèse, pour tous tes regards et tes conseils éclairés. Merci pour tout. Merci pour tout ce que je ne saurai jamais dire ou écrire...

Je te remercie d'avoir un jour rendu ma vie exceptionnelle, et de ne cesser de l'embellir chaque jour de tes regards et de tes qualités tant humaines que professionnelles. De me prêter chaque jour ta voix, ton rire, tes mains, la vivacité de ton esprit et l'harmonie de ton corps qui se fondent aux miens. Merci pour tous ces moments, pour toutes tes attentions, pour ton soutien qui résiste au temps, à l'éloignement et à la fatigue, merci pour ta force et ton amour...

Merci d'illuminer ma vie...

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

TABLE DES MATIERES

Index des Tableaux.....	18
Index des Figures.....	19
Abréviations.....	20
I. Introduction.....	21
I.1. Généralités.....	22
I.1.1. <u>Epidémiologie</u>	22
I.1.2. <u>Physiopathologie</u>	22
I.1.2.1. <u>Facteurs de risque</u>	22
I.1.2.2. <u>Œdème pulmonaire lésionnel</u>	23
I.1.2.3. <u>Inflammation et troubles de la coagulation</u>	24
I.1.2.4. <u>Réparation et fibrinoprolifération</u>	24
I.1.2.5. <u>Retentissement physiologique</u>	27
I.1.2.6. <u>Défaillance cardiaque droite</u>	27
I.1.3. <u>Evolution et mortalité</u>	28
I.1.4. <u>Prise en charge et traitements</u>	29
I.2. Différentes définitions à travers le temps.....	31
I.2.1. <u>Première description</u>	31
I.2.2. <u>Première définition</u>	32
I.2.3. <u>Deuxième définition : définition de l'American-European Consensus Conference (AECC)</u>	34
I.2.4. <u>Pourquoi une nouvelle définition ?</u>	34
I.2.4.1. <u>Variabilité de l'interprétation radiologique</u>	35
I.2.4.2. <u>Faible corrélation au diagnostic anatomopathologique définitif de DAD</u>	35
I.2.4.3. <u>Définition du délai imprécise</u>	36
I.2.4.4. <u>Variabilité du rapport PaO₂/FiO₂ en fonction de la PEP</u>	37
I.2.4.5. <u>Rôle de la PAPO</u>	37
I.2.4.6. <u>Mauvaise corrélation au taux de mortalité</u>	38
I.2.5. <u>2012 : la définition de Berlin</u>	39
II. Matériels et méthodes.....	42
II.1. <u>Protocole de l'étude</u>	42
II.2. <u>Recueil de données</u>	43
II.3. <u>Analyse statistique</u>	47
III. Résultats :.....	48
III.1. <u>Caractéristiques démographiques</u>	49
III.2. <u>Traitements utilisés</u>	53
III.3. <u>Paramètres respiratoires</u>	55
III.4. <u>Evolution et Mortalité par groupe</u>	57
III.5. <u>Survivants/non-survivants à J28</u>	63
III.6. <u>Survivants/non-survivants à J90</u>	67
III.7. <u>Evolution à 24 heures</u>	71
III.8. <u>Evolution à 48 et 72 heures</u>	72
III.9. <u>Evolution à 7 jours</u>	74
III.10. <u>Comparaison Légers / Non-classables</u>	75
III.11. <u>ALI/SDRA selon la définition de l'AECC</u>	78
IV. Discussion.....	79
IV.1. <u>Origine du SDRA</u>	79
IV.2. <u>Patients non classables</u>	80
IV.3. <u>Groupe Léger et Modéré</u>	81

IV.4. <u>SDRA sévères</u>	83
IV.5. <u>Identification des patients les plus graves</u>	85
IV.6. <u>Limitations</u>	90
V. <u>Conclusion</u>	93
VI. <u>Bibliographie</u>	94
VII. <u>Annexes</u>	104

INDEX DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Facteurs de risques à l'origine de SDRA. (D'après [15])	23
<u>Tableau 2</u> : Première description du SDRA chez l'adulte [7].....	32
<u>Tableau 3</u> : Définition du SDRA de 1988 [11].	33
<u>Tableau 4</u> : SDRA : Définition de l'AECC [12].	34
<u>Tableau 5</u> : SDRA : définition de Delphi [57], [58].....	36
<u>Tableau 6</u> : SDRA : définition de Berlin 2012 [10].	40
<u>Tableau 7</u> : Caractéristiques démographiques à l'admission en réanimation des patients en SDRA selon la définition de Berlin.....	51
<u>Tableau 8</u> : Facteurs de risques de SDRA	52
<u>Tableau 9</u> : Traitements utilisés.....	54
<u>Tableau 10</u> : Paramètres respiratoires	56
<u>Tableau 11</u> : Durées de séjour, complications et mortalité	59
<u>Tableau 12</u> : Causes de mortalité	60
<u>Tableau 13</u> : Facteurs de risque indépendants de mortalité à J28. Régression linéaire multiple (Analyse multivariée).....	62
<u>Tableau 14</u> : Caractéristiques démographiques survivants / non-survivants à J28	64
<u>Tableau 15</u> : Traitements utilisés chez les survivants/non-survivants à J28	65
<u>Tableau 16</u> : Paramètres respiratoires chez les survivants / non-survivants à J28	66
<u>Tableau 17</u> : Caractéristiques démographiques chez les survivants / non-survivants à J90	68
<u>Tableau 18</u> : Traitements utilisés chez les survivants et non survivants à J90.....	69
<u>Tableau 19</u> : Paramètres respiratoires chez les survivants / non-survivants J90.....	70
<u>Tableau 20</u> : Evolution à H24, reclassification des patients à partir du rapport PaO ₂ /FiO ₂ à H24	71
<u>Tableau 21</u> : Evolution des patients à J7 selon la classification de Berlin.....	74
<u>Tableau 22</u> : Caractéristiques démographiques des patients non classables selon la définition de Berlin et du groupe Léger.....	76
<u>Tableau 23</u> : Paramètres respiratoires des patients non classables selon la définition de Berlin et du groupe Léger.....	77
<u>Tableau 24</u> : Comparaison des 3 groupes selon la Définition de Berlin [10]	84
<u>Tableau 25</u> : Identification des patients les plus sévères à l'aide de critères composites	88
<u>Tableau 26</u> : Tableau descriptif des différentes études utilisées lors de l'élaboration de la définition de Berlin. [10].....	109

INDEX DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Physiopathologie du SDRA. (D'après [15])	25
<u>Figure 2</u> : Coupe histologique pulmonaire deux jours après le début d'un SDRA secondaire à une inhalation de liquide gastrique, montrant des membranes hyalines (flèche), hémorragies intra-alvéolaires avec la présence de globules rouges et de polynucléaires neutrophiles, caractéristique du dommage alvéolaire diffus (DAD). (D'après [15]).....	26
<u>Figure 3</u> : Evolution du SDRA. L'évolution peut se faire vers une fibrose pulmonaire (partie droite) ou vers la résolution spontanée avec résorption complète de l'œdème et des protéines via les aquaporines chassant l'eau de l'alvéole, créant un gradient faisant sortir le sodium et le chlore via ENac et les pompes Na ⁺ /K ⁺ -ATPases. (D'après [15].)	26
<u>Figure 4</u> : <i>Flow Chart</i>	49
<u>Figure 5</u> : Classification des patients selon la définition de Berlin	50
<u>Figure 6</u> : Origine du SDRA	50
<u>Figure 7</u> : Courbes de survie à J90	61
<u>Figure 8</u> : Courbes de survie à J90 des groupes Modéré et Sévère	61
<u>Figure 9</u> : Courbes de survie à J90 entre les groupes Léger et Modéré	61
<u>Figure 10</u> : Classification des patients selon la définition de Berlin à partir du rapport PaO ₂ /FiO ₂ calculé à 24 heures d'évolution	72
<u>Figure 11</u> : Evolution des patients classé dans le groupe Sévère à J0 restant dans le groupe Sévère à 24 heures d'évolution	73
<u>Figure 12</u> : Evolution des patients à J7 selon la classification de Berlin	74
<u>Figure 13</u> : Identification de sous groupes à risque, critères composites de prédiction de décès à J28.....	89
<u>Figure 14</u> : <i>Simplified Acute Physiology Score II</i> (SAPS II) [89].....	104
<u>Figure 15</u> : <i>Sepsis-related Organ Failure Assessment</i> (SOFA) score [90].....	105

ABREVIATIONS

AECC : *American-European Consensus Conference*
ALI : *Acute lung injury*
ATP : Adénosine-5'-triphosphate
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CPAP : *Continuous positive airway pressure*
CRF : Capacité résiduelle fonctionnelle
Crs : Compliance du système respiratoire (mL/cmH₂O)
CO : Monoxyde de carbone
DAD : Dommage alvéolaire diffus
DV : Décubitus ventral
ECMO : Oxygénation par membrane extra-corporelle
ENaC : Canal sodique épithélial
ESICM : *European Society of Intensive Care Medicine*
FeVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche
FiO₂ : Fraction inspirée en oxygène
FR : Fréquence respiratoire (/min)
HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire
IL-X : Interleukine X
IMC : Indice de masse corporelle (kg/m²)
IVSE : Intraveineux en seringue électrique
LAT : Limitation et arrêt des thérapeutiques
LIS : *Lung injury score*
NO : Monoxyde d'azote
OAP : Œdème aiguë pulmonaire
OHD : Oxygénothérapie à haut débit
PaCO₂ : Pression artérielle en dioxyde de carbone (mmHg)
PaO₂ : Pression artérielle en oxygène (mmHg)
PaO₂/FiO₂ : Ratio de la pression artérielle en oxygène sur la fraction inspirée en oxygène (mmHg)
PAPO : Pression artérielle pulmonaire d'occlusion (mmHg)
PBW : *Predicted body weight* (kg)
PeCO₂ : Pression expirée en dioxyde de carbone (mmHg)
PEP : Pression expiratoire positive (cmH₂O)
PNN : Polynucléaires neutrophiles
Pplat : Pression de plateau (cmH₂O)
SAPS II : *Simplified Acute Physiology Score*
SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SOFA : *Sequential Organ Failure Assessment*
TNF-α : *Tumor necrosis factor-α*
VD : Espace mort (mL)
VE : Ventilation minute (L/min)
VEcorr : Ventilation minute corrigée (L/min)
VFDJ28 : *Ventilator-free days* à J28 (Nombre de jours vivant sans ventilation invasive à J28) (jours)
VILI : *Ventilator-induced lung injury*
VMI : Ventilation mécanique invasive
VNI : Ventilation non invasive
VS : Ventilation spontanée
VTE : Volume courant expiré (mL)
VT/PBW : Volume courant cible par kg de poids prédit (mL/kg PBW)

I. Introduction

Le Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est une défaillance respiratoire aiguë dont la prévalence en réanimation varie entre 2 et 7 % selon les services [1]-[6]. Pour la première fois décrit en 1967 par Ashbaugh et al. [7], le SDRA est secondaire à une inflammation intense au niveau alvéolaire conduisant à une altération de la barrière alvéolo-capillaire et des échanges gazeux. L'hypoxémie induite est sévère et associée à un taux de mortalité élevé variant de 20 à 60 % selon les études [4]-[6], [8]-[10].

Avec l'évolution de la réanimation, la définition du SDRA n'a eu de cesse d'évoluer. Révisée une première fois en 1988 [11], puis en 1994 [12] avec la définition de l'*American-European Consensus Conference* (AECC), ses critères diagnostiques restaient flous et imprécis rendant le diagnostic difficile.

Ainsi, en Octobre 2011 un groupe de travail international s'est constitué dans le but de proposer une nouvelle définition plus précise : la définition de Berlin [10]. Révisant et précisant les critères émis lors de la précédente définition, une nouvelle définition du SDRA est publiée en 2012. La particularité de cette définition est de proposer trois niveaux de sévérité de SDRA : *Léger*, *Modéré* et *Sévère*, associés à un taux de mortalité croissant et à une proposition de prise en charge du moins au plus invasive [13].

A ce jour, une seule étude prospective [14] a étudié les caractéristiques cliniques et la mortalité à 28 jours des trois stades de SDRA selon la définition de Berlin.

Le but de ce travail est de valider cliniquement la définition de Berlin dans une réanimation médicale de 14 lits en étudiant la mortalité à J28 et J90 des patients atteints de SDRA selon les trois stades reconnus de cette définition.

Après quelques généralités sur la physiopathologie du SDRA et les divers traitements à disposition, nous rappellerons les différentes définitions à travers le temps et expliquerons quelle était la nécessité d'une nouvelle définition. Nous présenterons ensuite les résultats de notre travail, avant de conclure.

I.1. Généralités

I.1.1. Epidémiologie

Les critères diagnostiques révisés de la définition de l'AECC [12] manquant de sensibilité et de spécificité, l'épidémiologie exacte du SDRA est mal connue. La prévalence du SDRA en réanimation varie de 2 et 7 % selon les services [1]-[6].

En 2005, Rubenfeld et al. [8] ont réalisé une étude multicentrique internationale, conduite sur 12 mois consécutifs dans 21 centres afin d'évaluer l'incidence et le taux de mortalité liés au SDRA selon la définition AECC. Parmi une population de 4251 patients hospitalisés en réanimation sous ventilation mécanique remplissant les critères d'inclusion, 1687 (soit 39,7 %) patients répondaient aux critères de définition de SDRA. Le taux d'incidence du SDRA était de 58,7 pour 100 000 habitants par an avec un taux de mortalité à l'hôpital de 41,1 %. Considéré comme moins sévère, l'*Acute lung injury* (ALI), se révélait plus fréquent avec un taux d'incidence de 78,9 pour 100 000 personnes par an avec un taux de mortalité plus faible de 38,5 % [8].

A ce jour, une seule étude prospective a étudié l'épidémiologie du SDRA selon la définition de Berlin [14]. Dans cette étude, la prévalence était de 6,85 % et l'incidence de 32 pour 100 000 habitants par an.

I.1.2. Physiopathologie

I.1.2.1. Facteurs de risque

Le SDRA peut se développer suite à une atteinte pulmonaire directe ou indirecte. La cause la plus fréquente est la pneumonie bactérienne ou virale. (Tableau 1) [15].

Lésion pulmonaire directe	Lésion pulmonaire indirecte
Pneumonie bactérienne/virale	Sepsis
Inhalation de liquide gastrique	Origine neurogénique
Contusion pulmonaire	Traumatisme sévère avec choc
Embolie graisseuse	Pancréatite aiguë
Noyade	Transfusion
Inhalation de fumée/toxiques	Overdose
Ischémie-reperfusion pulmonaire	Brûlure

Tableau 1 : Facteurs de risques à l'origine de SDRA. (D'après [15])

I.1.2.2. Œdème pulmonaire lésionnel

L'épithélium alvéolaire est constitué de pneumocytes de type I recouvrant 90 % de la surface alvéolaire et de pneumocytes de type II. Les pneumocytes de type II ne recouvrent que 10 % de la surface alvéolaire mais permettent la production de surfactant, les transports ioniques et la régénération des pneumocytes de type I.

L'atteinte pulmonaire du SDRA est secondaire à une agression de la surface épithéliale alvéolaire. La lésion de la membrane alvéolo-capillaire entraîne une rupture de la continuité cellulaire à l'origine d'un œdème alvéolo-interstitiel par augmentation de la perméabilité à l'eau et aux protéines. Cet œdème, riche en protéines, est communément appelé œdème lésionnel ou œdème de perméabilité. L'agression épithéliale entraîne également une destruction des pneumocytes altérant la production de surfactant, la régénération et la réparation épithéliale. Le surfactant joue un rôle tensio-actif et immunomodulateur au niveau de l'alvéole et permet un maintien de l'homéostasie alvéolaire. Son inactivité et/ou son insuffisance expliquent les troubles de mécanique ventilatoire du SDRA : diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF), diminution de la compliance pulmonaire et atélectasies [15], [16].

I.1.2.3. Inflammation et troubles de la coagulation

La lésion pulmonaire induite conduit à une réaction inflammatoire disproportionnée riche en polynucléaires neutrophiles (PNN) et macrophages. Les PNN secrètent de nombreuses protéases dont l'élastase. Les macrophages secrètent de nombreuses cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α , l'IL-6 et l'IL-8. Ces cytokines pro-inflammatoires ont un fort pouvoir chemo-attractant qui conduit à une accumulation de leucocytes et de plaquettes et à une augmentation de leur activité responsables d'une activation incontrôlée des voies de la coagulation [16] (Figure 1). Le recrutement de cellules inflammatoires au niveau alvéolaire et la production de cytokines pro-inflammatoire induisent une puissante inflammation locale entretenant les lésions de l'épithélium alvéolaire. La destruction de la membrane alvéolo-capillaire favorise le passage systémique des cytokines pro-inflammatoires, radicaux libres et autres agents cytotoxiques pouvant participer au syndrome de défaillance multiviscérale [15], [16]. Après quelques jours d'évolution, la réponse cytokinique anti-inflammatoire prédomine avec un pic cytokinique anti-inflammatoire au troisième jour et une normalisation du taux de cytokines en deux semaines [17]. Mise à nue, la surface tissulaire alvéolaire expose le facteur tissulaire qui déclenche la cascade de coagulation et amplifie la formation de fibrine. Ainsi, au cours du SDRA, la balance procoagulation/fibrinolyse est fortement perturbée. L'importante formation de fibrine favorise la production de *thrombus* au niveau de la circulation pulmonaire et l'occlusion des capillaires pulmonaires [15], [16].

I.1.2.4. Réparation et fibrinoprolifération

Le diagnostic histopathologique de SDRA [18] est le dommage alvéolaire diffus (DAD). Le DAD est caractérisé par la présence d'œdème interstitiel et alvéolaire, de membranes hyalines, de zones de nécrose ou de fibrose [18] (Figure 2).

Il se décompose en 3 phases intimement intriquées :

- une phase exsudative où œdème, hémorragie alvéolaire, membranes hyalines et afflux de PNN prédominent suite à la destruction des pneumocytes de type II ;
- une phase fibrinoproliférative avec une réorganisation cellulaire, une hyperplasie des pneumocytes de type II, un recrutement de fibroblastes et une sécrétion de collagène ;
- une phase de résolution vers une récupération *ad integrum* [15], [16].

Dans de rares cas, l'atteinte respiratoire peut évoluer vers une alvéolite fibrosante irréversible où les espaces alvéolaires se remplissent de cellules mésenchymateuses qui secrètent un taux élevé de procollagène et collagène (Figure 3), conduisant à la persistance de l'altération des échanges gazeux et de la mécanique ventilatoire [15], [16].

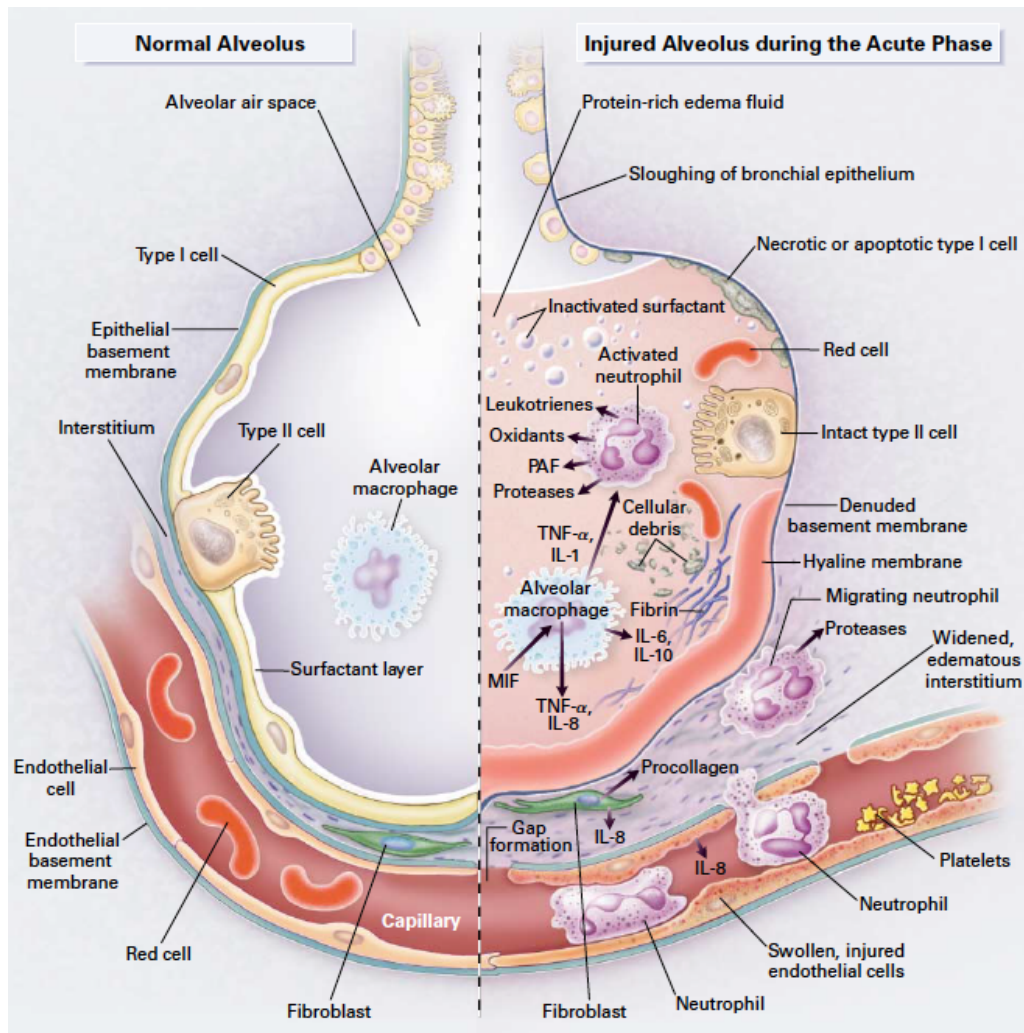


Figure 1 : Physiopathologie du SDRA. (D'après [15])

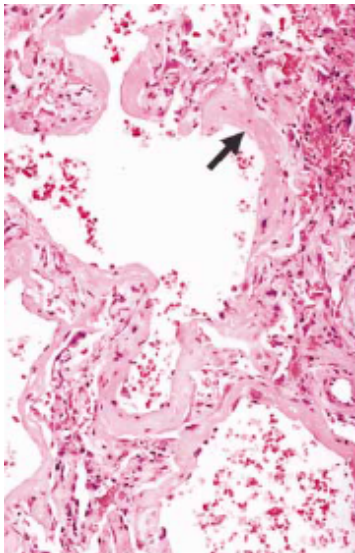


Figure 2 : Coupe histologique pulmonaire deux jours après le début d'un SDRA secondaire à une inhalation de liquide gastrique, montrant des membranes hyalines (flèche), hémorragies intra-alvéolaires avec la présence de globules rouges et de polynucléaires neutrophiles, caractéristique du dommage alvéolaire diffus (DAD). (D'après [15])

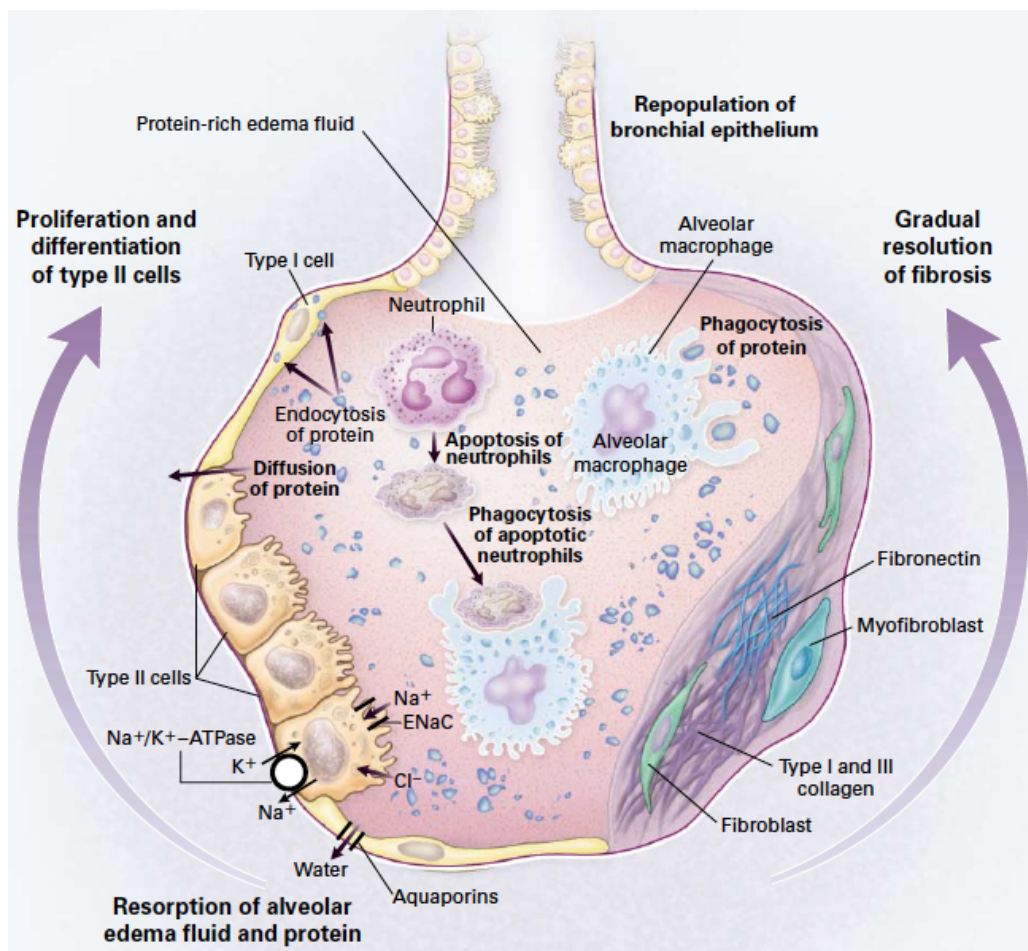


Figure 3 : Evolution du SDRA. L'évolution peut se faire vers une fibrose pulmonaire (partie droite) ou vers la résolution spontanée avec résorption complète de l'œdème et des protéines via les aquaporines chassant l'eau de l'alvéole, créant un gradient faisant sortir le sodium et le chlore via ENaC et les pompes Na⁺/K⁺-ATPases. (D'après [15].)

I.1.2.5. Retentissement physiologique

Le SDRA entraîne de nombreuses altérations physiologiques : diminution de la CRF et de la compliance pulmonaire, hypoxémie sévère, shunt intra-pulmonaire, augmentation de l'espace mort.

La compliance du système respiratoire est caractérisée par la capacité du système respiratoire à se distendre.

$$(\text{Compliance} = 1 / \text{Elastance} = \Delta \text{Volume} / \Delta \text{Pression mL/cmH}_2\text{O})$$

La compliance d'un sujet sain est d'environ 200 mL/cmH₂O. Lors du SDRA, la modification du tissu interstitiel induit une diminution de la distensibilité du tissu pulmonaire.

L'espace mort (VD) correspond au volume d'air déplacé pour la ventilation mais ne servant pas aux échanges gazeux. Il existe un espace mort anatomique d'environ 150 mL correspondant au volume d'air présent dans les voies aériennes n'atteignant pas les alvéoles ; et un espace mort physiologique qui correspond à l'espace mort anatomique auquel s'ajoute le volume des alvéoles où les échanges alvéolo-capillaires sont altérés. Chez l'adulte sain, l'espace mort physiologique est grossièrement équivalent à l'espace mort anatomique.

$$(\text{VD} = \text{VT} \times (\text{PaCO}_2 - \text{PeCO}_2) / \text{PaCO}_2)$$

L'œdème alvéolaire et les atélectasies présentes au cours du SDRA expliquent la présence d'un grand nombre de territoire pulmonaires peu ou non ventilés créant des inégalités de ventilation/perfusion avec un rapport de ventilation/perfusion abaissé voire nul. Ces inégalités de rapport ventilation/perfusion sont associées à une augmentation de l'espace mort, une hypoxémie et une hypercapnie qui peut aboutir à une vasoconstriction pulmonaire hypoxique des territoires mal ventilés.

I.1.2.6. Défaillance cardiaque droite

La défaillance cardiaque droite se présente sous forme d'un cœur pulmonaire aiguë secondaire à une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) pré-capillaire définie par une élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 25 mmHg et une pression

artérielle pulmonaire d'occlusion inférieure à 15 mmHg. Elle complique 10 à 61 % des SDRA [19]-[22]. Touchant principalement les SDRA sévères ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg) [23], la présence d'une défaillance cardiaque droite est associée à une mortalité importante variant de 32 à 68 % [20], [21].

De processus physiopathologique complexe, l'apparition d'une HTAP est favorisée par la vasoconstriction pulmonaire hypoxique des territoires mal ventilés, la présence de *thrombus* formés par accumulation de fibrine au niveau des capillaires pulmonaires, le remodelage vasculaire à la phase fibrinoproliférative et la compression extrinsèque des capillaires pulmonaires par l'œdème alvéolo-interstitiel majorant les résistances vasculaires pulmonaires.

La ventilation mécanique invasive peut aggraver la dysfonction du ventricule droit par :

- augmentation de la pression intra-thoracique augmentant les résistances vasculaires à l'origine d'une diminution de la pré-charge du ventricule droit
- augmentation de la pression transpulmonaire à l'origine d'une augmentation de la post-charge du ventricule droit.

La surdistension alvéolaire liée à la ventilation mécanique invasive (volume courant ou pression expiratoire positive (PEP) élevés), par compression extrinsèque, aggravera également une défaillance cardiaque droite débutante.

I.1.3. Evolution et mortalité

En dépit d'un taux de mortalité important variant de 20 à 60 % [4]-[6], [8]-[10], l'évolution respiratoire parmi les survivants est favorable. La résolution complète de l'œdème permet une récupération de la fonction respiratoire à 1 an [24]. Des séquelles lésionnelles peuvent persister avec une altération du transfert du monoxyde de carbone (CO) [24], [25].

Cependant, si l'évolution se fait vers une alvéolite fibrosante, l'atteinte respiratoire, irréversible, entraîne une altération persistante des échanges gazeux et de la mécanique ventilatoire [15], [16]. L'évolution du SDRA vers un stade de fibrose pulmonaire est associée à un taux de mortalité plus important.

L'hypoxémie réfractaire n'est pas la principale cause de décès du SDRA avec moins de 15 % de décès attribuable [6], [26], [27]. La principale cause de décès est le syndrome de défaillance multiviscérale [6], [26], [27].

I.1.4. Prise en charge et traitements

Le principal traitement du SDRA est étiologique. Les traitements associés sont symptomatiques et visent à améliorer l'oxygénation du patient et à éviter l'aggravation des lésions pulmonaires.

Le recours à la ventilation mécanique invasive (VMI) est fréquent lors de la prise en charge du SDRA. La VMI permet le repos des muscles respiratoires et l'amélioration des échanges gazeux. Cependant, une ventilation à trop haut volume pulmonaire crée une surdistension alvéolaire, appelée volotraumatisme, à l'origine d'une élévation de la pression intra-alvéolaire et trans-pulmonaire. La distension de l'alvéole induit une réaction pro-inflammatoire intra-alvéolaire et des microlésions de la membrane alvéolo-capillaire (concept de *Ventilator-induced lung injury* (VILI) [28], [29]) entretenant les lésions déjà présentes au cours du SDRA.

Ainsi, chez les patients en SDRA, plusieurs études ont démontré une diminution significative du taux de mortalité avec une ventilation protectrice à bas volume pulmonaire [30]-[35]. La ventilation protectrice au cours du SDRA consiste en un faible volume courant (6 mL/kg de poids prédit) et une fréquence respiratoire élevée dont le réglage peut tolérer une hypercapnie permissive.

Cependant, une ventilation à trop bas volume pulmonaire engendre des atelectasies. Le niveau de PEP doit ainsi être réglé afin d'éviter un collapsus alvéolaire et d'optimiser les échanges gazeux alvéolo-capillaires. Bien qu'il n'y ait aucune recommandation quand au niveau de PEP optimal [36], [37], une PEP élevée a montré une diminution significative de la mortalité au cours du SDRA [36], [38]. Le réglage de la PEP est guidé par le monitoring de la pression de plateau devant rester inférieure à 28-30 cmH₂O [39], [40] afin de permettre une oxygénation optimale et une prévention du barotraumatisme [28], [29]. Les PEP les plus élevées sont à réserver aux patients les plus hypoxémiques avec SDRA homogène [41] sans complication ventriculaire droite [42], [43].

L'utilisation de curares peut aider à la réalisation d'une ventilation protectrice en évitant les déclenchements respiratoires du patient. Papazian et al. [44] retrouvent une augmentation du taux de survie à 90 jours et une diminution des complications liées à la ventilation mécanique suite à l'utilisation de curares pendant une durée de 48 heures à la phase précoce du SDRA.

Le décubitus ventral (DV) permet une redistribution de la ventilation vers les régions pulmonaires dorsales en collapsus, et permet une amélioration de l'oxygénation dans ces régions où la perfusion pulmonaire prédomine. L'utilisation du DV permet une diminution significative de la mortalité chez les patients associant SDRA et hypoxémie sévère définie par un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg [6], [45].

L'utilisation de corticoïdes, par son action anti-inflammatoire, permet une amélioration lésionnelle [46], [47]. Cependant, il n'a pas été démontré de réduction significative de la mortalité. Il a été notamment montré une augmentation de la mortalité lors de l'utilisation des corticoïdes après 14 jours d'évolution du SDRA [47]. Ainsi, l'utilisation de corticoïdes n'est pas recommandée de manière systématique en traitement du SDRA, et doit être réservée à la phase précoce d'évolution du SDRA [46], [47].

Le monoxyde d'azote inhalé (NO) peut être utilisé pour son effet vasodilatateur pulmonaire, notamment en cas de défaillance cardiaque droite associée, permettant une amélioration de l'oxygénation dans les premières heures [48]. Cependant, devant de nombreux effets secondaires et une absence d'amélioration de la survie, son utilisation n'est pas recommandée de manière systématique et doit être étudiée au cas par cas avec une réévaluation à la quarante-huitième heure [48].

Une gestion adéquate des apports liquidiens doit faire partie intégrante de la prise en charge globale des patients en SDRA. Un apport restrictif en solutés de remplissage vasculaire une fois l'état de choc initial contrôlé, après la 48^{ième} heure de prise en charge du SDRA, ne réduit pas la mortalité mais permet une amélioration de l'oxygénation et une augmentation des jours vivant sans ventilation invasive à J28 par rapport à une administration de solutés de remplissage libre [49]. L'administration d'albumine et de diurétiques chez les patients présentant un ALI et une hypoprotidémie permet un meilleur maintien d'une balance hydrosodée négative, une meilleure stabilité hémodynamique et une meilleure oxygénation

[50]. Cependant, les études réalisées portant sur un faible nombre de sujets, l'administration d'albumine couplée à des diurétiques ne compte pas parmi les recommandations thérapeutiques du SDRA.

Le recours à l'oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO) veino-veineuse doit être réservé aux patients les plus sévères [13], [51], [52]. Plusieurs études sont en cours afin de définir le groupe de patients où l'utilisation de l'ECMO sera le plus bénéfique.

I.2. Différentes définitions à travers le temps

I.2.1. Première description

La première description du SDRA chez l'adulte remonte à 1967. Ashbaugh et al. [7] décrivent 12 cas d'atteinte respiratoire inconnue ressemblant à la maladie des membranes hyalines des nouveau-nés. Ces 12 patients, sans antécédents respiratoires, présentaient des signes de détresse respiratoire d'évolution aiguë, réfractaires aux traitements traditionnels. Sept patients développaient des symptômes respiratoires dans les suites d'un traumatisme sévère, quatre dans les suites d'une infection virale, un dans les suites d'une pancréatite aiguë. Ces patients présentaient une hypoxémie sévère réfractaire à l'oxygène, une diminution de la compliance pulmonaire et des infiltrats alvéolaires diffus visibles à la radiographie thoracique. L'examen anatomopathologique pulmonaire retrouvait un œdème, une hémorragie alvéolaire diffuse, la présence de membranes hyalines et des zones de fibrose témoins de DAD. L'évolution était défavorable chez 7 patients, et particulièrement chez les patients ventilés invasivement sans pression expiratoire positive, avec 71 % de mortalité [7] (Tableau 2).

Description SDRA, 1967	
Clinique	Dyspnée sévère, tachypnée, cyanose réfractaire à l'administration d'oxygène
Physiopathologie	Diminution compliance pulmonaire
Radiographie thoracique	Infiltrations alvéolaires diffuses
Délai de survenue	1 heure - 96 heures
Facteurs de risques	Traumatisme sévère Infection virale Pancréatite aiguë
Anatomopathologie	Inflammation interstitielle diffuse, membranes hyalines, œdème et hémorragie alvéolaire diffuse, fibrose (DAD)

Tableau 2 : Première description du SDRA chez l'adulte [7].

I.2.2. Première définition

Ce n'est qu'en 1971 que Petty et Ashbaugh [53] proposent le terme de Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, qui sera plus tard remanié en Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) suite à la description de cas similaires chez l'enfant.

En 1988, Murray et al. [11] sont les premiers à proposer une définition du SDRA afin de standardiser cette nouvelle entité. Cette première définition se décompose en trois parties : la présence d'une lésion pulmonaire de légère à sévère, d'évolutivité aiguë ou chronique, secondaire à une pneumopathie d'inhalation ou infectieuse, une embolie graisseuse, une ingestion de drogues, une inhalation de toxiques ou à un sepsis, des transfusions sanguines multiples, une pancréatite aiguë, une coagulation intravasculaire disséminée. L'évolutivité est définie par des critères cliniques, radiologiques, physiologiques et anatomopathologiques. La lésion pulmonaire est définie à partir du *lung injury score* (LIS). Le LIS tient compte des anomalies radiologiques, de l'intensité de l'hypoxémie, du niveau de PEP et des valeurs de compliance pulmonaire afin de donner un score final variant de 0 (absence de lésion pulmonaire) à 2,5 (lésion pulmonaire légère à modérée). Un LIS supérieur à 2,5 indique une lésion pulmonaire sévère [11] (Tableau 3).

SDRA : définition de 1988	
Lung injury score (LIS)	<p>1. Anomalies radiologiques (radiographie thoracique)</p> <ul style="list-style-type: none"> - absence d'anomalies radiologiques (0 point) - opacités alvéolaires dans 1 quadrant (1 point) - opacités alvéolaires dans 2 quadrants (2 points) - opacités alvéolaires dans 3 quadrants (3 points) - opacités alvéolaires dans 4 quadrants (4 points) <p>2. Hypoxémie</p> <ul style="list-style-type: none"> - PaO₂/FiO₂ ≥ 300 mmHg (0 point) - PaO₂/FiO₂ 225-299 mmHg (1 point) - PaO₂/FiO₂ 175-224 mmHg (2 points) - PaO₂/FiO₂ 100-174 mmHg (3 points) - PaO₂/FiO₂ < 100 mmHg (4 points) <p>3. PEP</p> <ul style="list-style-type: none"> - PEP ≥ 5 cmH₂O (0 point) - PEP 6-8 cmH₂O (1 point) - PEP 9-11 cmH₂O (2 points) - PEP 12-14 cmH₂O (3 points) - PEP ≥ 15 cmH₂O (4 points) <p>4. Compliance pulmonaire</p> <ul style="list-style-type: none"> - Compliance pulmonaire ≥ 80 mL/cmH₂O (0 point) - Compliance pulmonaire 60-79 mL/cmH₂O (1 point) - Compliance pulmonaire 40-59 mL/cmH₂O (2 points) - Compliance pulmonaire 20-39 mL/cmH₂O (3 points) - Compliance pulmonaire < 19 mL/cmH₂O (4 points) <p>Score (LIS)</p> <p>0 : absence de lésion pulmonaire 0,1-2,5 : lésion pulmonaire légère à modérée > 2,5 : lésion pulmonaire sévère</p>
Délai de survenue	Evolution soudaine ou rapide
Facteurs de risques	Pneumonie d'inhalation Embolie graisseuse Overdose Inhalation de toxiques Infection virale, bactérienne, fongique Sepsis Transfusion sanguine multiple Pancréatite aiguë Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Tableau 3 : Définition du SDRA de 1988 [11].

I.2.3. Deuxième définition : définition de l'American-European Consensus Conference (AECC)

Devant la complexité de la définition de 1988, une nouvelle définition du SDRA est proposée en 1994 par un collège d'experts américano-européen [12]. Cette nouvelle définition plus simple et plus claire se base sur la notion de lésion pulmonaire. Les auteurs introduisent le terme d'*Acute lung injury* (ALI) défini comme une atteinte respiratoire d'évolution aiguë associant des infiltrats alvéolaires bilatéraux sur la radiographie thoracique, une hypoxémie avec un rapport de pression artérielle en oxygène sur une fraction inspirée en oxygène ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 300 mmHg sans tenir compte du niveau de PEP, l'absence de signes cliniques de défaillance cardiaque gauche ou une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) ≤ 18 mmHg si mesurée. Dans cette définition, le SDRA est décrit comme un ALI avec une hypoxémie plus sévère. Les critères diagnostiques de SDRA sont les mêmes que ceux de l'ALI excepté le degré d'oxygénation défini par un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg sans tenir compte du niveau de PEP (Tableau 4).

SDRA : Définition de l'AECC	
Délai	Evolution aiguë
Radiographie thoracique	Infiltrats alvéolaires bilatéraux
Oxygénation	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg sans tenir compte du niveau de PEP
Origine de l'œdème	Absence de signes cliniques de défaillance cardiaque gauche Ou PAPO ≤ 18 mmHg

Tableau 4 : SDRA : Définition de l'AECC [12].

I.2.4. Pourquoi une nouvelle définition ?

Cependant, la définition de l'AECC du SDRA souffrait de trop nombreuses limitations rendant le diagnostic et l'étude du SDRA difficiles.

I.2.4.1. Variabilité de l'interprétation radiologique

Un des critères majeurs permettant le diagnostic de SDRA est la présence d'opacités alvéolaires bilatérales. Cependant, ce critère est dépendant de la variabilité interindividuelle d'interprétation d'une radiographie thoracique. L'interprétation de radiographies thoraciques par 21 radiologues expérimentés retrouvait une faible corrélation diagnostique interindividuelle [54]. Parmi les divers radiologues participants ayant pour objectif de diagnostiquer un SDRA sur un cliché de radiographie thoracique de face, seul 25 % de clichés permettaient un diagnostic à l'unanimité [54]. Ces résultats étaient par la suite confirmés par l'étude de Meade et al. [55] qui retrouvait une faible corrélation diagnostique d'opacités alvéolaires diffuses sur une radiographie thoracique entre 3 médecins indépendants dont un radiologue.

De plus, la présence d'opacités alvéolaires, même bilatérales, n'est pas spécifique du SDRA. Elle peut être compatible avec un œdème pulmonaire [12], une pneumopathie infectieuse bilatérale, une pneumopathie interstitielle ou une hémorragie intra-alvéolaire [56].

I.2.4.2. Faible corrélation au diagnostic anatomopathologique définitif de DAD

Esteban et al. [56] ont montré en 2004 lors de la réalisation systématique d'autopsie chez des patients décédés en réanimation, que le SDRA selon la définition de l'AECC avait une sensibilité de 75 % et une spécificité de 84 % pour son substratum anatomopathologique (DAD). Parmi 382 autopsies réalisées, le diagnostic de SDRA selon la définition de l'AECC était retenu dans 33 % des cas. A l'autopsie, un DAD était retrouvé chez 29 %, des patients autopsiés et chez 66 % des patients pour lesquels le diagnostic de SDRA avait été posé selon la définition de l'AECC. Parmi les patients pour lesquels l'autopsie ne retrouvait pas de signe de DAD, il était retrouvé des signes de pneumopathie infectieuse dans 75 % des cas, d'hémorragie intra alvéolaire (9 %), d'œdème pulmonaire (7%), d'embolie pulmonaire (7 %) ou de fibrose interstitielle post chimiothérapie (2 %) [56].

Afin d'améliorer la spécificité des critères diagnostiques du SDRA, Ferguson et al. [57] ont proposé de nouveaux critères, plus précis, basés sur la technique de Delphi (Tableau 5). Une étude de validité des différentes définitions confrontant étude anatomopathologique et

critères diagnostiques du SDRA confirme la mauvaise sensibilité et spécificité de la définition de l'AECC [58]. Dans cette étude la spécificité de la définition de l'AECC est de 51 % alors que la spécificité de la définition de Delphi est de 82 % [58].

SDRA : définition de Delphi	
Délai de survenue	< 72 heures
Radiographie thoracique	Atteinte bilatérale ≥ 2 quadrants
Oxygénation	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg avec PEP ≥ 10 cmH ₂ O
Origine de l'œdème	Absence de signes cliniques de défaillance cardiaque gauche $\text{PAPO} \leq 18$ mmHg ou $\text{FeVG} \geq 40$ %
Facteurs de risques	Présence d'un des facteurs de risques de SDRA connus

Tableau 5 : SDRA : définition de Delphi [57], [58].

I.2.4.3. Définition du délai imprécise

Le délai de survenu de SDRA est défini par le terme « aiguë » dans la définition de l'AECC [12]. Cette formulation, imprécise, laisse le clinicien libre de définir le nombre de jours exacts correspondant. L'absence de délai précis, défini en heures ou en jours, rend les études cliniques hétérogènes, créant une variation des taux de mortalité d'une étude à l'autre et une mesure du taux d'incidence et de prévalence difficile.

Encore mal connue en 1994, l'évolution du SDRA ne pouvait être précisément datée par les auteurs de la définition de l'AECC qui ne mentionnent dans le texte qu'une évolution « de plusieurs jours à semaines » [12].

Par la suite, les tentatives d'amélioration de la définition de l'AECC préciseront le délai d'apparition du SDRA, « d'inférieur à 72 heures » [57], à « de 12 à 36 heures » [59]. Bien qu'il semble indispensable de définir le délai d'évolution dans un souci

d'homogénéisation de la définition de SDRA, ces différences montrent bien la difficulté de définir un tel critère.

L'étude de Hudson et al. [60] montre que 100 % des SDRA apparaissent avant le septième jour, tout facteur de risque confondu. Mais seulement 55 à 75 % de SDRA apparaissent avant 36 heures [60]. Ainsi, définir un délai trop court reviendrait à ne pas diagnostiquer plus d'un quart des patients développant un SDRA [59].

I.2.4.4. Variabilité du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ en fonction de la PEP

Aisément calculable, le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ a été choisi comme reflet de l'oxygénation. Cependant, ce rapport n'est utilisable que chez le patient sous ventilation invasive. Chez un patient en ventilation spontanée (VS), la fraction inspirée en oxygène (FiO_2) présente dans l'air de la chambre et administrée au patient sous oxygénothérapie ne peut être calculée avec fiabilité. De plus, le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ varie avec la PvO_2 , la ventilation alvéolaire du patient, la PEP [61], [62], et la FiO_2 [63].

Le rôle de la PEP dans l'oxygénation des patients était déjà abordé par la définition de l'AECC [12]. Manquant de preuves définissant le niveau de PEP adéquat chez un patient en SDRA [36], [37], ce critère n'était pas inclus dans la définition finale [12].

Cependant, la PEP joue un rôle majeur dans l'oxygénation des patients. Le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ augmente avec la PEP [61], [62] et modifie ainsi un des critères majeurs d'inclusion des patients en SDRA [61], [62].

I.2.4.5. Rôle de la PAPO

La définition de l'AECC a pour but de distinguer l'œdème lésionnel de l'œdème hydrostatique. Pour cela, un des critères diagnostiques correspond à l'absence de signes cliniques de défaillance cardiaque gauche ou à une PAPO < 18 mmHg lorsqu'elle est mesurée [12]. L'examen clinique peut s'avérer difficile chez les patients hospitalisés en réanimation avec notamment des signes cliniques frustrés et souvent aspécifiques nécessitant un recours à des examens complémentaires.

Le cathéter artériel pulmonaire était largement utilisé pour l'évaluation de la fonction cardiaque chez les patients hospitalisés en réanimation, permettant de définir l'origine hydrostatique de l'œdème par la mesure de la PAPO > 18 mmHg. Or, les patients de réanimation sont le plus souvent sédatisés, sous ventilation mécanique invasive, diminuant fortement la post-charge ventriculaire gauche [64]. Ainsi, chez des patients hospitalisés en réanimation pour la prise en charge de choc cardiogénique, sous sédation et ventilation mécanique, la PAPO moyenne des premières 24 heures ne dépassait pas 13 mmHg [64]. Ceci peut amener à inclure, à tort, des patients présentant en réalité un œdème d'origine cardiogénique.

A l'inverse, il n'est pas exclu qu'un patient en SDRA puisse présenter à un moment donné une élévation de la PAPO [65]. Et un patient en SDRA peut concomitamment présenter un OAP cardiogénique.

De plus, le cathétérisme artériel pulmonaire, invasif, tend à être remplacé par des examens complémentaires moins invasifs tel que l'échographie cardiaque trans-thoracique, rendant les valeurs de PAPO difficilement accessibles.

I.2.4.6. Mauvaise corrélation au taux de mortalité

Après la définition du SDRA proposée en 1988 classant la lésion pulmonaire de légère à sévère [11], la définition de l'AECC [12] continuait dans cette démarche en distinguant ALI-non SDRA et SDRA sur le niveau d'hypoxémie des patients. Pourtant, il n'était pas retrouvé de différence significative de mortalité entre les patients présentant une hypoxémie importante de ceux présentant une hypoxémie moins sévère sans considérer le niveau de PEP [4], [8], [66].

Cependant, s'il est tenu compte du niveau de PEP dans le calcul du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, une différence significative du taux de mortalité est observée entre ALI-non SDRA et SDRA [61].

En l'absence d'intégration du niveau de PEP dans le calcul du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, ni le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, ni le niveau de LIS ne représentent un facteur prédictif de mortalité [67].

L'absence d'intégration du niveau de PEP dans le calcul du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ explique ainsi la variabilité importante du taux de mortalité d'une étude clinique à l'autre [67].

En 1996, Krafft et al. [67] montrent que le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ tel que défini par la définition de l'AECC [12] sans tenir compte du niveau de PEP n'est pas un facteur prédictif de mortalité.

En 1999, Villar et al. [61] montrent qu'un calcul du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ avec un niveau de PEP supérieur ou égal à 5 cmH_2O est un facteur prédictif de mortalité.

I.2.5.2012 : la définition de Berlin

Afin de pallier la faible sensibilité et spécificité de la précédente définition du SDRA [12], un collège d'experts internationaux membres de *l'ARDS Definition Task Force* s'est réuni en 2011 dans le but d'améliorer la définition de 1994 en corrigeant ses nombreuses limitations [10].

Ainsi, le délai d'évolution du SDRA est défini inférieur à 7 jours, l'atteinte radiologique ne doit pas être complètement expliquée par une atélectasie, une pleurésie ou un nodule et l'origine de l'œdème ne doit pas être complètement expliquée par une défaillance cardiaque gauche ([10]).

Devant la difficulté diagnostique de l'ALI non-SDRA [2], [5], le terme ALI disparaît de cette nouvelle définition au profit d'une nouvelle réorganisation des niveaux de sévérité de SDRA en fonction du niveau d'hypoxémie. Corrélant ces différents niveaux de sévérité à un taux de mortalité présumé croissant, le niveau d'hypoxémie n'est plus défini uniquement à l'aide du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ mais également à l'aide du niveau de PEP [10] (Tableau 6).

SDRA : Définition de Berlin	
Délai de survenue	< 7 jours
Radiographies thoracique	Opacités bilatérales non complètement expliquées par une atélectasie, une pleurésie ou un nodule
Origine de l'œdème	Défaillance respiratoire non complètement expliquée par une défaillance cardiaque gauche ou une surcharge hydrosodée Echographie cardiaque excluant un œdème hydrostatique en l'absence de facteur de risque
Oxygénation	Mild (Léger) : 200 < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mmHg avec PEP ≥ 5 cmH ₂ O ou CPAP ≥ 5 cmH ₂ O Moderate (Modéré) : 100 < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 mmHg avec PEP ≥ 5 cmH ₂ O Severe (Sévère): PaO ₂ /FiO ₂ < 100 mmHg avec PEP ≥ 5 cmH ₂ O
Facteurs de risque	Pneumopathie infectieuse Pneumopathie d'inhalation Contusion pulmonaire Inhalation de toxiques Vascularite pulmonaire Noyade Sepsis d'origine non pulmonaire Traumatisme sévère Pancréatite aiguë Brûlures étendues Choc non cardiogénique Overdose Transfusions multiples ou <i>Transfusion-associated acute lung injury</i>

Tableau 6 : SDRA : définition de Berlin 2012 [10].

L'avantage de cette nouvelle définition, établie à partir d'une cohorte rétrospective de 4188 patients [10], est d'identifier différents sous groupes de sévérité croissante directement corrélée à un taux présumé croissant de mortalité. Ceci permet de proposer des thérapeutiques adaptées à chaque niveau de sévérité [13]. Le groupe Léger pourrait être pris en charge avec de la ventilation non invasive (VNI) seule alors que l'utilisation de traitements plus spécifiques tels que curares, DV, ECMO veino-veineuse pourrait être réservée au sous groupe le plus grave (Sévère) [13].

La définition de Berlin a été présentée pour la première fois au grand public en Octobre 2011 lors du 24^{ième} congrès de la Société Européenne de Réanimation (*24th ESICM annual congress, October 2011*).

A ce jour, une seule étude a testé la validité clinique de cette nouvelle définition, de manière prospective [14]. Sur une cohorte issue d'une étude multicentrique menée dans les réanimations du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lyon, les auteurs retrouvent une mortalité à 28 jours non significativement différente entre les groupes Léger et Modéré mais significativement plus importante dans le groupe Sévère en analyse univariée [14]. Cependant, en analyse multivariée le groupe Sévère selon la définition de Berlin n'est pas un facteur indépendant de mortalité à J28 dans cette étude [14].

Le but de ce travail est d'étudier le devenir des patients présentant un SDRA selon la définition de Berlin. L'objectif de ce travail est l'évaluation de la mortalité à J28 et à J90 du SDRA selon les trois stades établis par cette définition.

II. Matériels et méthodes

II.1. Protocole de l'étude

Une étude prospective observationnelle monocentrique a été menée dans un service de réanimation médicale adulte de 14 lits du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nancy de Novembre 2011 à Juillet 2013. Chaque patient hospitalisé en réanimation était éligible.

Les critères d'inclusion étaient :

- Âge \geq 18 ans
- Défaillance respiratoire aiguë d'évolution inférieure à 7 jours nécessitant un support ventilatoire tel qu'une oxygénothérapie à haut débit (OHD), une ventilation non invasive (VNI) ou une ventilation mécanique invasive (VMI)
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg
- Opacités alvéolaires bilatérales sur la radiographie thoracique, non complètement expliquées par une atelectasie, une pleurésie ou un nodule

Les critères d'exclusion étaient :

- Âge $<$ 18 ans
- Limitation des thérapeutiques antérieure à l'inclusion
- Œdème cardiogénique exclusif

Chaque patient présentant l'ensemble de ces critères simultanément était inclus. Le jour d'inclusion était le premier jour calendaire où tous les critères d'inclusion étaient réunis.

Chaque radiographie thoracique était revue et interprétée par un pneumologue.

Chaque patient bénéficiait d'une échocardiographie trans-thoracique évaluant la fonction ventriculaire gauche et les pressions de remplissage du ventricule gauche et éliminant un œdème hydrostatique.

Chaque patient inclus était ensuite classé selon la définition du SDRA de Berlin [10] comme suit, selon le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ le plus bas associé au niveau de PEP le plus haut recueilli à J0 (inclusion) :

- **Léger** : $200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg en présence d'une PEP ≥ 5 cmH₂O en VMI, VNI, OHD
- **Modéré** : $100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg en présence d'une PEP ≥ 5 cmH₂O en VMI
- **Sévère** : $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg en présence d'une PEP ≥ 5 cmH₂O en VMI

Chaque patient inclus était également classé en ALI non-SDRA ou en SDRA selon la définition de l'AECC [12] :

- **ALI non-SDRA** : $200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg sans tenir compte du niveau de PEP
- **SDRA AECC** : $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg sans tenir compte du niveau de PEP

Chaque patient était suivi jusqu'à J90.

II.2. Recueil de données

Pour chaque patient, les informations suivantes étaient prospectivement collectées :

- Caractéristiques démographiques :
 - âge,
 - sexe,
 - poids,
 - taille
- Pathologie sous jacente et comorbidités :
 - hypertension artérielle (HTA),
 - insuffisance cardiaque (IC),
 - bronchopneumopathie obstructive (BPCO),

- néoplasie,
 - diabète,
 - cirrhose hépatique,
 - éthylisme chronique,
 - tabagisme (actif ou sevré)
- Motif d'admission en réanimation
 - Durée du séjour en réanimation
 - Origine de l'atteinte respiratoire
 - Présence et type d'anomalies radiologiques et nombre de quadrants radiologiques atteints
 - Survenue d'un pneumothorax après inclusion
 - Mortalité durant le séjour en réanimation
 - Mortalité à 24 et 48 heures d'évolution
 - Mortalité à 8, 14, 28 et 90 jours
 - Cause du décès
 - Présence d'une limitation et d'un arrêt des thérapeutiques (LAT)
 - Mode ventilatoire utilisé et durée d'utilisation : ventilation spontanée (VS), oxygénothérapie à haut débit (OHD), ventilation non invasive (VNI), ventilation mécanique invasive (VMI)
 - Traitements utilisés :
 - Utilisation d'un support vasopresseur par noradrénaline (catécholamines)
 - Administration d'hémisuccinate d'hydrocortisone (HSHC)
 - Administration d'Albumine couplée à l'utilisation de diurétiques en cure courte sur trois jours
 - Administration de curares en intraveineux à la seringue électrique (IVSE)
 - Mise en décubitus ventral (DV)
 - Utilisation de monoxyde d'azote (NO) inhalé
 - Utilisation de corticoïdes en traitement du SDRA
 - Mise sous oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) veino-veineuse

- Fraction d'éjection du ventricule gauche (FeVG) et pressions de remplissage du ventricule gauche, acquises par la réalisation d'une échographie cardiaque transthoracique au lit du patient au moment de l'inclusion
- Survenue d'une dysfonction ventriculaire droite (VD) appréciée par critères échocardiographiques couplées aux valeurs données par cathéter artériel pulmonaire si disponible
- Pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) recueillie en présence d'un cathéter artériel pulmonaire

Pour chaque patient, les différents paramètres respiratoires étaient prospectivement recueillis au moment de l'inclusion (J0), à 24 heures d'évolution (H24), à 1 jour d'évolution (J1), puis toutes les 24 heures à partir de J1 à la même heure jusqu'à la sortie de réanimation :

- Fraction inspirée en oxygène (FiO₂)
- Pression artérielle en oxygène (PaO₂) (mmHg)
- Pression artérielle en dioxyde de carbone (PaCO₂) (mmHg)
- Volume courant expiré (VTE) (mL)
- Fréquence respiratoire (FR) (/min)
- Pression expiratoire positive (PEP) externe (cmH₂O)
- PEP intrinsèque (cmH₂O), déterminée après réalisation d'une pause télé-expiratoire supérieure à 1 seconde sur le ventilateur
- PEP totale (cmH₂O), calculée par addition de la PEP externe et de la PEP intrinsèque

$$(\text{PEP totale} = \text{PEP externe} + \text{PEP intrinsèque})$$

- Pression de plateau (Pplat) (cmH₂O), déterminée après réalisation d'une pause télé-inspiratoire supérieure à 1 seconde sur le ventilateur
- Compliance du système respiratoire (Crs) (mL/cmH₂O), calculée en divisant le volume courant expiré (mL) par la pression de plateau (cmH₂O) moins la PEP totale (cmH₂O)

$$(\text{Crs} = \text{VTE} / (\text{Pplat} - \text{PEP totale}))$$

- Ventilation minute (VE) (L/min), calculée en multipliant le volume courant expiré (L) par la fréquence respiratoire (/min)

$$(\text{VE} = \text{VTE} \times \text{FR})$$

- Ventilation minute corrigée (VEcorr) (L/min) calculée en multipliant la ventilation minute (L/min) par la pression artérielle en dioxyde de carbone (mmHg) divisée par 40 mmHg

$$(VE_{\text{corr}} = VE \times (\text{PaCO}_2 / 40))$$

Le rapport PaO₂/FiO₂ (mmHg) était calculé à J0, H24, J1 puis toutes les 24 heures à partir de J1 à la même heure, jusqu'à la sortie de réanimation.

Pour chaque patient les paramètres suivants étaient calculés :

- Indice de masse corporelle (IMC) (kg/m²), calculé en divisant le poids (kg) réel du patient par la taille (m) du patient au carré

$$(IMC = \text{Poids réel} / \text{Taille}^2)$$

- Poids prédit du patient (PBW) (kg), calculé à l'aide de (la taille (m) du patient moins 100) moins (la taille (m) du patient moins 150 divisé par 4 pour un patient de sexe masculin, par 2,5 pour une patiente de sexe féminin

$$(PBW = (\text{taille} - 100) - (\text{taille} - (150 / 4))) \text{ pour un homme}$$

$$(PBW = (\text{taille} - 100) - (\text{taille} - (150 / 2,5))) \text{ pour une femme}$$

- Volume courant cible par kg de poids prédit (mL/kg PBW) (VT/PBW), déterminé par division du volume courant expiré (mL) réel du patient par son poids prédit (kg)

$$(VT_{\text{PBW}} = \text{VTE} / \text{PBW})$$

- Nombre de jours vivant sans ventilation mécanique invasive à J28 (VFDJ28), calculé en soustrayant 28 au nombre de jours vivant de ventilation mécanique invasive à J28.

$$(VFDJ28 = 28 - \text{Nb jours de VMI})$$

Le *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS II) et le *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) score étaient déterminés pour chaque patient après 24 heures d'admission en réanimation.

L'aggravation ou l'amélioration avec changement de groupe *Léger*, *Modéré* ou *Sévère* étaient étudiées à H24, H48, H72 et J7 pour chaque patient.

La mortalité en réanimation, à J28 et à J90 était étudiée.

La prévalence du SDRA selon la définition de Berlin dans notre service de réanimation était calculée en divisant le nombre de patients en SDRA selon la définition de Berlin sur le nombre de patients admis dans notre service de réanimation sur la période étudiée.

II.3. Analyse statistique

Les variables qualitatives étaient analysées grâce à un test du χ^2 ou d'un test exact de Fischer comme approprié, et exprimées en nombre et pourcentage du groupe (n , (%)).

Les variables quantitatives étaient analysées grâce à un test de Kruskal-Wallis, un test t de Student, une analyse de variance ou un test de Mann-Whitney comme approprié, et exprimées en médiane (premier – troisième quartiles).

Les courbes de survie étaient réalisées à l'aide de courbes de Kaplan-Meier et analysées grâce au test du Log-rank.

L'analyse multivariée de nos données réalisée à l'aide d'une régression linéaire de Cox, était construite pour étudier l'impact du niveau de sévérité de SDRA selon la définition de Berlin sur la mortalité à J28 et J90 en intégrant les variables dont $p \leq 0.1$ en analyse univariée (âge, SOFA score, SAPS II, HTA, origine extra-pulmonaire, traitement par catécholamines, HSHC, NO, curares, VNI, dysfonction ventriculaire droite et gauche, FiO₂ à J0, rapport PaO₂/FiO₂, groupe Sévère).

Une valeur $p \leq 0,05$ était considérée comme significative.

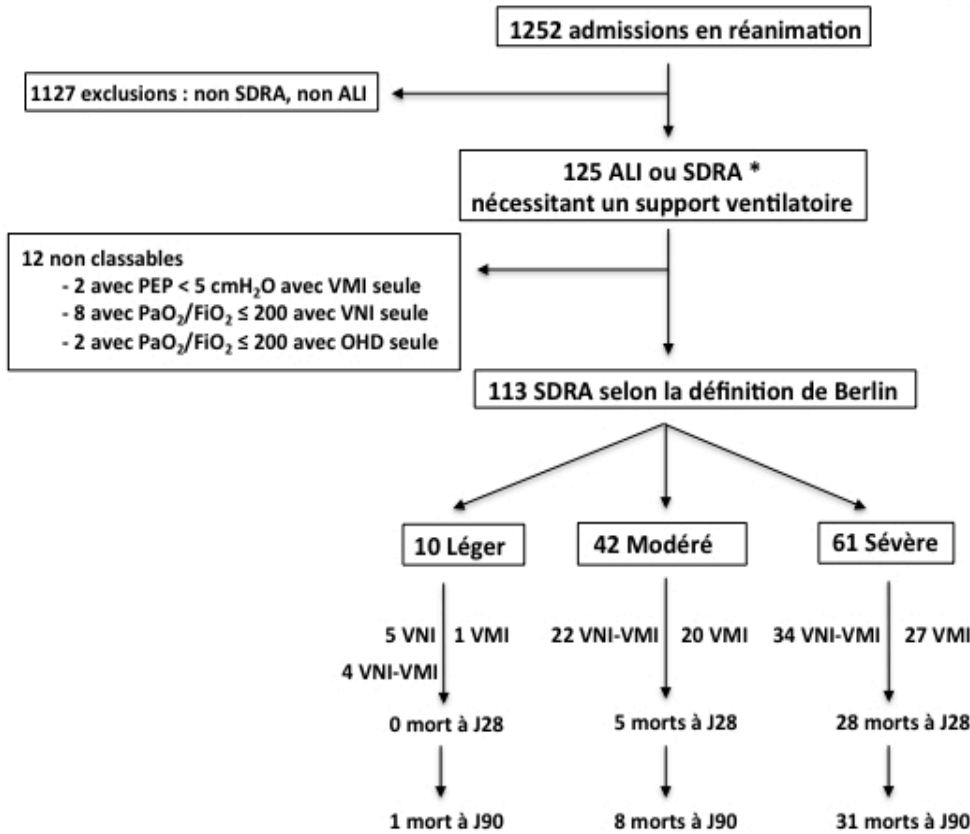
III. Résultats :

Au cours de la période étudiée, 1252 patients étaient admis en réanimation. 125 (10 %) patients présentaient les critères d'inclusion (Figure 4).

Parmi eux, 12 (9,6 %) patients ne pouvaient être classés selon la définition de Berlin :

- 2 patients avaient une PEP < 5 cmH₂O sous ventilation mécanique invasive (VMI),
- 10 patients présentaient un rapport PaO₂/FiO₂ ≤ 200 mmHg sous ventilation non invasive (VNI) seule (8 patients) ou oxygénothérapie à haut débit (OHD) seule (2 patients), et ne pouvaient être classés dans le groupe Modéré ou Sévère selon la définition de Berlin.

L'âge médian des patients non classables selon la définition de Berlin était de 54 (41-70) années. 6 (50 %) patients étaient de sexe masculin. Le SAPS II et le score SOFA médians étaient respectivement de 30 (26-39) et 3 (2-5). La majorité de patients (91.7%) présentait une atteinte respiratoire d'origine pulmonaire. 3 (25 %) patients avaient reçu des catécholamines pendant leur séjour en réanimation. 2 (16,7 %) patients étaient traités par ventilation invasive avec une durée médiane de ventilation de 8 (8-8) jours. La durée médiane de séjour en réanimation était de 5 (1-10) jours et le nombre de jours vivant sans ventilation invasive à J28 était de 28 (28-28) jours. La FiO₂ médiane était de 60 % (50-70 %) avec un rapport PaO₂/FiO₂ médian de 141 (117-190). La PEP médiane était de 3 (4-6) cmH₂O. La ventilation minute corrigée était de 7,4 (6,2-8,6) mL/min. La mortalité était nulle en réanimation et à J28, et égale à 8,3 % (1 patient) à J90.



ALI : Acute lung injury ; SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigüe ;
PEP : pression expiratoire positive ; VNI : ventilation non-invasive ;
OHD : Oxygénothérapie à haut débit ; VMI : ventilation mécanique invasive

* Selon la définition de l'AECC
ALI non-SDRA : $200 \leq PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg
SDRA : $PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg

Figure 4 : Flow Chart

III.1. Caractéristiques démographiques

Parmi les patients inclus, 113 (9 %) patients pouvaient être classés selon la définition de Berlin. 10 (8,8 %) patients étaient classés dans le groupe Léger, 42 (37,2 %) dans le groupe Modéré, 61 (54 %) dans le groupe Sévère selon la définition de Berlin (Figures 4 et 5). La prévalence du SDRA dans notre service de réanimation était de 9 % sur la période étudiée, l'atteinte Sévère était la plus fréquemment représentée (54 %). Les caractéristiques démographiques, présentées dans le Tableau 7 n'étaient pas significativement différentes entre les 3 groupes (Tableau 7). Les facteurs de risques de survenue de SDRA n'étaient pas significativement différents entre les 3 groupes (Figure 6 et Tableau 8). Le score SAPS II était plus élevé dans le groupe Sévère par rapport au groupe Modéré ($p = 0,0001$) et au groupe Léger ($p = 0,02$). Le score SOFA était plus élevé dans le groupe Sévère par rapport au groupe Modéré ($p = 0,01$) et au groupe Léger ($p = 0,008$) (Tableau 7).

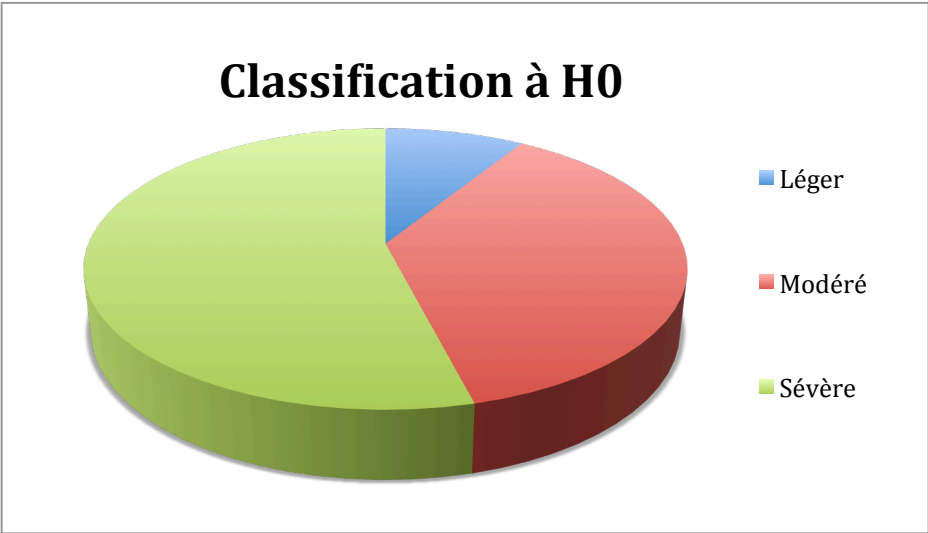


Figure 5 : Classification des patients selon la définition de Berlin

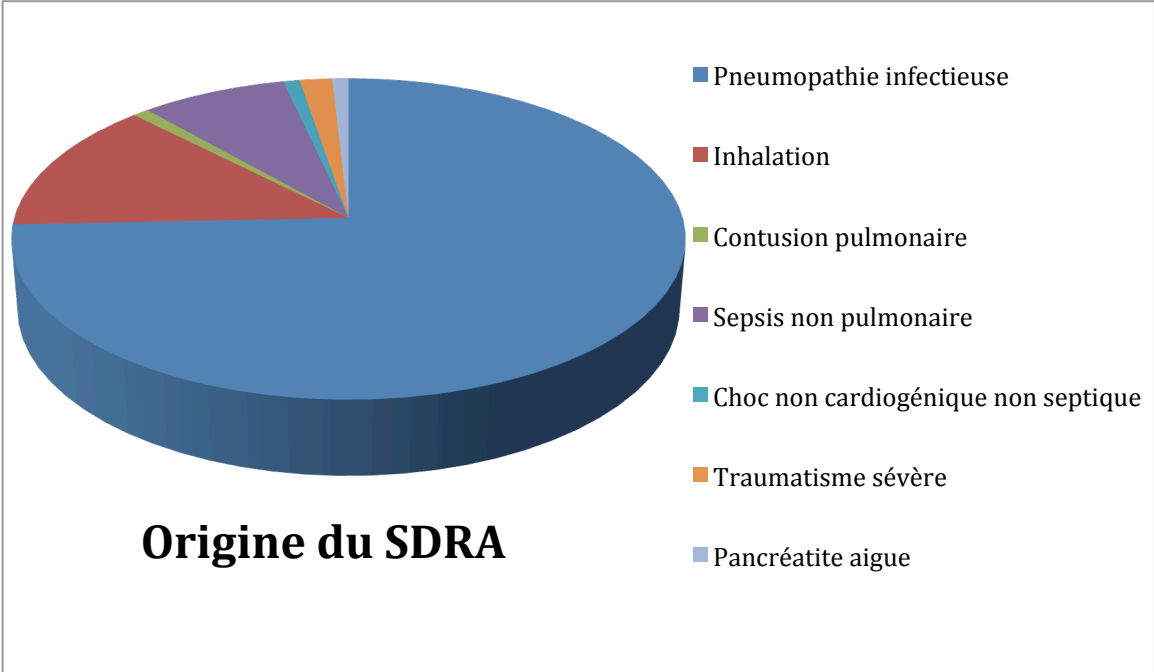


Figure 6 : Origine du SDRA

	SDRA	Léger	Modéré	Sévère
Nombre de patients, <i>n</i> (%)	113 (100)	10 (8,8)	42 (37,2)	61 (54)
Age (années)	63 (51-89)	66 (47-74)	64 (53-75)	60 (49-73)
Sexe Masculin, <i>n</i> (%)	74 (65,5)	5 (50)	31 (73,8)	38 (62,3)
IMC (kg/m²)	25 (32-62)	26 (22,5-34,8)	26 (22-30)	25 (21-32,8)
Antécédent HTA, <i>n</i> (%)	54 (47,8)	5 (50)	19 (45,2)	30 (49,2)
Antécédent BPCO, <i>n</i> (%)	27 (23,9)	3 (30)	12 (28,6)	12 (19,7)
Antécédent IC, <i>n</i> (%)	8 (7)	0	2 (4,8)	6 (9,8)
Antécédent diabète, <i>n</i> (%)	25 (22,1)	3 (30)	9 (21,4)	13 (21,3)
Antécédent néoplasique, <i>n</i> (%)	18 (15,9)	4 (40)	7 (16,7)	7 (11,5)
Antécédent cirrhose, <i>n</i> (%)	5 (4,4)	0	2 (4,8)	3 (4,9)
Ethylisme, <i>n</i> (%)	37 (33)	3 (30)	14 (33,3)	20 (33,3)
Tabagisme, <i>n</i> (%)	67 (60,4)	4 (40)	26 (61,9)	37 (62,7)
SAPS II ^{**}	55 (42-70)	47 (39-55)	55 (41-63)	61 (44-76)
SOFA score ^{**}	8 (6-11)	6 (3-9)	8 (5-10)	9 (7-12)
Radiographie thoracique : Nombre de quadrants atteints	4 (4-4)	4 (4-4)	4 (3-4)	4 (4-4)
ETT FeVG altérée, <i>n</i> (%) [£]	29 (25,7)	1 (10)	7 (16,7)	21 (34,4)
ETT pressions de remplissage élevées, <i>n</i> (%)	12 (10,7)	0	5 (12,2)	7 (11,5)
PAPO (mmHg)	12 (10-18)	ND	ND	12 (10-18)

Tableau 7 : Caractéristiques démographiques à l'admission en réanimation des patients en SDRA selon la définition de Berlin.

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë ; IMC : indice de masse corporelle ; HTA : hypertension artérielle ; BPCO : bronchopneumopathie obstructive ; IC : insuffisance cardiaque ; SAPS II : Simplified Acute Physiology Score ; SOFA : Sequential Organ Failure Assessment ; ETT : échographie cardiaque transthoracique ; FeVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; PAPO : pression artérielle pulmonaire d'occlusion

* : $p \leq 0,05$; ** : $p \leq 0,01$; *** : $p \leq 0,001$; **** : $p \leq 0,0001$ entre SDRA Léger, Modéré et Sévère

§ : $p \leq 0,05$ entre SDRA Léger et Modéré ; £ $p \leq 0,05$ entre SDRA Modéré et Sévère

	SDRA (n= 113)	Léger (n=10)	Modéré (n=42)	Sévère (n=61)
Cause pulmonaire, n (%)	100 (88,5)	9 (90)	39 (92,9)	52 (85,3)
Pneumonie bactérienne, n (%)	48 (42,5)	2 (20)	18 (42,9)	28 (45,9)
Pneumonie virale, n (%)	9 (8)	1 (10)	4 (9,5)	4 (6,6)
Pneumonie non documentée, n (%)	25 (22,1)	3 (30)	10 (23,8)	12 (19,7)
Pneumonie fongique, n (%)	2 (1,8)	0	1 (2,4)	1 (1,6)
Inhalation, n (%)	15 (13,3)	3 (30)	6 (14,3)	6 (9,8)
Contusion pulmonaire, n (%)	1 (0,9)	0	0	1 (1,6)
Noyade, n (%)	0	0	0	0
Inhalation toxique, n (%)	0	0	0	0
Cause extra-pulmonaire, n (%)	13 (11,5)	1 (10)	3 (7,1)	9 (14,8)
Sepsis non pulmonaire, n (%)	9 (8)	1 (10)	3 (7,1)	5 (8,2)
Choc non cardiogénique non septique, n (%)	1 (0,9)	0	0	1 (1,6)
Traumatisme sévère, n (%)	2 (1,8)	0	0	2 (3,3)
Pancréatite aiguë, n (%)	1 (0,9)	0	0	1 (1,6)

Tableau 8 : Facteurs de risques de SDRA

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

III.2. Traitements utilisés

L'utilisation de catécholamines, d'hémisuccinate d'hydrocortisone et d'albumine-diurétiques en traitement sur trois jours était plus importante dans le groupe Sévère ($p = 0,0002$, $p = 0,002$ et $p = 0,05$). Les curares en perfusion continue et le NO étaient plus fréquemment administrés dans le groupe Sévère et ce, pour une durée plus longue ($p < 0,001$ et $p < 0,0001$). Le recours au décubitus ventral (DV) n'était pas significativement différent entre les groupes. Le recours à l'ECMO était plus important dans le groupe Sévère ($p = 0,04$) (Tableau 9).

L'utilisation de la VNI était plus importante dans le groupe Léger ($p < 0,05$) (Tableau 3). 108 (95,6 %) patients étaient ventilés de manière invasive. La durée de ventilation invasive était respectivement de 7 (3-9), 9 (6-18) et 12 (6-20) dans les groupes Léger, Modéré et Sévère ($p = 0,0009$) (Tableau 9).

	SDRA (n = 113)	Léger (n = 10)	Modéré (n = 42)	Sévère (n = 61)
Catécholamines, n (%) ***	94 (83,2)	4 (40)	34 (81)	56 (91,8)
HSHC, n (%) **	53 (46,9)	1 (10)	15 (35,7)	37 (60,7)
Albumine-diurétiques, n (%) *	16 (14,2)	0	3 (7,1)	13 (21,3)
VMI, n (%) ****	108 (95,6)	5 (50)	42 (100)	61 (100)
Durée de VMI (jours) ***	9 (5-19)	7 (3-9)	9 (6-18)	12 (6-20)
OHD, n (%)	15 (13,3)	1 (10)	4 (9,5)	10 (16,4)
VNI, n (%) §	65 (57,5)	9 (90)	22 (52,4)	34 (55,7)
Durée VNI (jours) §	2 (1-3)	3 (3-11)	2 (1-2)	2 (1-3)
Curares, n (%) ****	66 (58,4)	1 (10)	18 (42,9)	47 (77,1)
Durée curares (jours) §£	3 (2-9)	2 (2-2)	2 (2-3)	4 (2-11)
DV, n (%)	20 (17,7)	0	5 (11,9)	15 (24,6)
Durée DV (jours)	2 (2-4)	0	2 (2-3)	2 (2-3)
NO, n (%) ****	37 (32,7)	0	5 (11,9)	32 (52,5)
Durée NO (jours) £	3 (2-5)	0	2 (2-4)	3 (2-6)
Corticothérapie, n (%)	12 (10,6)	0	3 (7,1)	9 (14,8)
ECMO, n (%) £	6 (5,3)	0	0	6 (9,8)

Tableau 9 : Traitements utilisés

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë ; HSHC : hémisuccinate d'hydrocortisone ; VMI : ventilation mécanique invasive ; OHD : oxygénothérapie à haut débit ; VNI ; ventilation non invasive ; DV : décubitus ventral ; NO : monoxyde d'azote ; ECMO : oxygénation par membrane extra-corporelle veino-veineuse

* : $p \leq 0,05$; ** : $p \leq 0,01$; *** : $p \leq 0,001$; **** : $p \leq 0,0001$ entre SDRA Léger, Modéré et Sévère

§ : $p \leq 0,05$ entre SDRA Léger et Modéré ; £ $p \leq 0,05$ entre SDRA Modéré et Sévère

III.3. Paramètres respiratoires

Le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ était respectivement de 236 (218-262), 134 (111-158) et 71 (61-82) dans les groupes Léger, Modéré et Sévère ($p < 0,0001$). La PaCO_2 était significativement plus élevée ($p = 0,003$) dans le groupe Sévère (Tableau 10). La ventilation minute et la ventilation minute corrigée étaient significativement plus basses dans le groupe Modéré que Sévère ($p = 0,02$ et $p = 0,0002$). La PEP était significativement plus élevée dans le groupe Sévère ($p < 0,0001$) (Tableau 10). La pression de plateau était respectivement de 26 (26-26) cmH_2O dans le groupe Léger, 19 (18-28) cmH_2O dans le groupe Modéré et 28 (24-31) cmH_2O dans le groupe Sévère ($p = 0,02$). La compliance du système respiratoire était respectivement de 34 (34-34) $\text{mL}/\text{cmH}_2\text{O}$ dans le groupe Léger, 40 (31-52) $\text{mL}/\text{cmH}_2\text{O}$ dans le groupe Modéré, et 27 (22-35) $\text{mL}/\text{cmH}_2\text{O}$ dans le groupe Sévère ($p = 0,02$) (Tableau 10).

	SDRA (n= 113)	Léger (n=10)	Modéré (n=42)	Sévère (n=61)
FiO₂ J0 (%) ****	90 (60-100)	40 (29-55)	60 (50-83)	100 (90-100)
PaCO₂ J0 (mmHg) **	45 (38-58)	38 (33-51)	42 (36-50)	48 (42-62)
PaO₂ J0 (mmHg) ****	74 (62-87)	92 (73-143)	84 (71-105)	67 (60-76)
PaO₂/FiO₂ J0 (mmHg) ****	92 (68-142)	236 (218-262)	134 (111-158)	71 (61-82)
PaO₂/FiO₂ H24 (mmHg) ****	127 (93-190)	231 (174-298)	160 (118-210)	100 (82-137)
PaO₂/FiO₂ J2 (mmHg) ****	147 (101-191)	217 (180-253)	173 (138-219)	113 (86-160)
PaO₂/FiO₂ J3 (mmHg) ****	150 (116-194)	240 (200-269)	168 (141-215)	122 (98-168)
PaO₂/FiO₂ J7 (mmHg)	129 (102-195)	ND	128 (113-209)	130 (94-187)
VT_{PBW} (mL/kgPBW)	7,1 (6,5-7,8)	11 (6,8-12,3)	7,2 (6,5-8)	7 (6,3-7,6)
PEP J0 (cmH₂O) ****	7 (5-10)	5 (5-7)	6 (5-8)	9 (7-10)
Pression de plateau J0 (cmH₂O) *	26 (21-30)	26 (26-26)	19 (18-28)	28 (24-31)
Crs J0 (mL/cmH₂O) *	31 (22-40)	34 (34-34)	40 (31-52)	27 (22-35)
Crs H24 (mL/cmH₂O) **	34 (27-42)	31 (31-31)	45 (32-60)	33 (25-37)
Crs J2 (mL/cmH₂O)	35 (27-45)	ND	44 (31-41)	35 (25-41)
Crs J3 (mL/cmH₂O)	22 (20-29)	ND	40 (24-45)	35 (22-46)
Crs J7 (mL/cmH₂O)	39 (17-47)	ND	31 (21-40)	40 (15-48)
VE J0 (L/min) *	9,9 (8,2-11,5)	11,7 (9,5-14,9)	9,1 (8-10,5)	10,5 (8,8-11,6)
VEcorr J0 (L/min) **	11,1 (8,5-14,8)	9,3 (7,8-12,8)	9,3 (7,3-11)	12,6 (9,7-17,3)
VEcorr H24 (L/min) **	10,9 (8,9-13,8)	5,8 (5,1-6,5)	10,2 (8,9-11,4)	12,1 (9,1-16,3)

Tableau 10 : Paramètres respiratoires

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë ; FiO₂ : fraction inspirée en oxygène ; PaO₂ : pression artérielle en oxygène (PaO₂) ; PaCO₂ : pression artérielle en dioxyde de carbone ; VT_{PBW} : Volume courant cible par kg de poids prédit ; PEP : pression expiratoire positive ; Crs : compliance su système respiratoire ; VE : ventilation minute ; VEcorr : ventilation minute corrigée

* : p ≤ 0,05 ; ** : p ≤ 0,01 ; *** : p ≤ 0,001 ; **** : p ≤ 0,0001 entre SDRA Léger, Modéré et Sévère

^s : p ≤ 0,05 entre SDRA Léger et Modéré ; ^t p ≤ 0,05 entre SDRA Modéré et Sévère

III.4. Evolution et Mortalité par groupe

La durée de séjour en réanimation était respectivement de 12 (7-21) jours tous SDRA confondus et 12 (4-15), 12 (7-24) et 14 (6-22) jours dans les groupes Léger, Modéré et Sévère ($p = 0,01$ entre les trois groupes) (Tableau 11). Le nombre de jours vivant sans ventilation invasive à J28 était respectivement de 10 (0-21) jours tous SDRA confondus et 27 (21-28), 17 (2-21) et 0 (0-14) jours dans les groupes Léger, Modéré et Sévère ($p < 0,00001$ entre les trois groupes).

La survenue de complications (pneumothorax, dysfonction ventriculaire droite) n'était pas significativement différente selon la sévérité du SDRA, bien qu'il n'était pas rapporté de pneumothorax dans les groupes Léger et Modéré, ni de dysfonction du ventricule droit dans le groupe Léger (Tableau 11).

La mortalité en réanimation était de 31% (35 patients), nulle dans le groupe Léger, 14,3 % dans le groupe Modéré (6 patients), 47,5 % dans le groupe Sévère (29 patients) ($p < 0,0001$) (Tableau 11).

10 (8,9 %) patients, appartenant tous au groupe Sévère, décédaient dans les premières 24 heures d'évolution du SDRA ($p = 0,009$) (Tableau 11).

La mortalité globale à J28 était de 29,2 % (33 patients), nulle dans le groupe Léger, 11,9 % dans le groupe Modéré (5 patients), 45,9 % dans le groupe Sévère (28 patients) ($p < 0,0001$) (Tableau 11).

La mortalité globale à J90 était de 35,4 % (40 patients), 10 % dans le groupe Léger (1 patient), 19,1 % dans le groupe Modéré (8 patients), 50,8 % dans le groupe Sévère (31 patients) ($p = 0,0002$) (Tableau 11).

La mortalité à J28 et à J90 n'était pas significativement différente entre les groupes Léger et Modéré ($p = 0,59$ et $p = 0,4$), mais significativement plus élevée dans le groupe sévère ($p = 0,005$ et $p = 0,02$ avec le groupe Léger ; $p = 0,0002$ et $p = 0,002$ avec le groupe Modéré).

La principale cause de mortalité était le syndrome de défaillance multiviscérale. Les causes de mortalités ne différaient pas entre les groupes, en dehors de l'hypoxémie réfractaire, présente uniquement dans le groupe Sévère. Lors du décès, 75% des patients présentaient un SDRA persistant (Tableau 12).

10 (25 %) patients décédaient suite à une décision collégiale de limitation et arrêt des thérapeutiques (LAT). Il n'y avait pas de différence significative de nombre de LAT parmi les groupes. Après exclusion de tous les patients pour lesquels une LAT avait été décidée, la mortalité en réanimation était de 24,3 % tous SDRA confondus : nulle dans le groupe Léger, 10 % dans le groupe Modéré et 39,6 % dans le groupe Sévère ($p = 0,00073$). La mortalité à J28 était de 25,2 % tous SDRA confondus, nulle dans le groupe Léger, 10 % dans le groupe Modéré et 41,5 % dans le groupe Sévère ($p = 0,0004$). La mortalité à J90 était de 29,1 % tous SDRA confondus, 10 % dans le groupe Léger, 15 % dans le groupe Modéré et 43,4 % dans le groupe Sévère ($p = 0,004$).

La probabilité de survie à J90 était significativement différente entre les trois groupes ($p = 0,0006$) (Figure 7). La probabilité de survie était plus faible dans le groupe Sévère par rapport au groupe Modéré ($p = 0,0007$) (Figure 8) mais n'était pas significativement différente entre les groupes Léger et Modéré ($p = 0,4996$) (Figure 9).

En analyse multivariée, l'âge, le SAPS II et le SOFA score étaient des facteurs de risque indépendants de mortalité à J28 et à J90. Le groupe Sévère tel que défini par la définition de Berlin n'était pas un facteur de risque indépendant de mortalité à J28 ($p = 0,149$) ni à J90 ($p = 0,796$) (Tableau 13).

	SDRA (n= 113)	Léger (n=10)	Modéré (n=42)	Sévère (n=61)
Durée séjour en réanimation (jours)	12 (7-21)	12 (4-15)	12 (7-24)	14 (6-22)
VFDJ28 (jours) ****	10 (0-21)	27 (21-28)	17 (2-21)	0 (0-14)
Pneumothorax, n (%)	4 (3,5)	0	0	4 (6,6)
Dysfonction VD, n (%)	18 (15,9)	0	7 (16,7)	11 (18)
Mortalité en réanimation, n (%) ****	35 (31)	0	6 (14,3)	29 (47,5)
Mortalité H24, n (%) **	10 (8,9)	0	0	10 (16,4)
Mortalité à J28, n (%) ****	33 (29,2)	0	5 (11,9)	28 (45,9)
Mortalité à J90, n (%) ***	40 (35,4)	1 (10)	8 (19,1)	31 (50,8)

Tableau 11 : Durées de séjour, complications et mortalité

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë ; VD : ventricule droit ; VFDJ28 : Nombre de jours vivant sans ventilation mécanique invasive à J28.

* : $p \leq 0,05$; ** : $p \leq 0,01$; *** : $p \leq 0,001$; **** : $p \leq 0,0001$ entre SDRA Léger, Modéré et Sévère

§ : $p \leq 0,05$ entre SDRA Léger et Modéré ; † $p \leq 0,05$ entre SDRA Modéré et Sévère

	SDRA (n= 113)	Léger (n=10)	Modéré (n=42)	Sévère (n=61)
Hypoxémie réfractaire, <i>n</i> (%)[‡]	6 (15)	0	0	6 (19,3)
Défaillance multiviscérale, <i>n</i> (%)	14 (35)	0	3 (37,5)	11 (35,5)
Choc réfractaire, <i>n</i> (%)	8 (20)	0	2 (25)	6 (19,4)
Arrêt cardio-respiratoire, <i>n</i> (%)	4 (10)	0	1 (12,5)	3 (9,7)
Autres, <i>n</i> (%)	8 (20)	1 (100)	2 (25)	5 (16,1)
SDRA au moment du décès, <i>n</i> (%)	30 (75)	0	5 (62,5)	25 (80,6)

Tableau 12: Causes de mortalité

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

* : $p \leq 0,05$; ** : $p \leq 0,01$; *** : $p \leq 0,001$; **** : $p \leq 0,0001$ entre SDRA Léger, Modéré et Sévère

^s : $p \leq 0,05$ entre SDRA Léger et Modéré ; [‡] $p \leq 0,05$ entre SDRA Modéré et Sévère

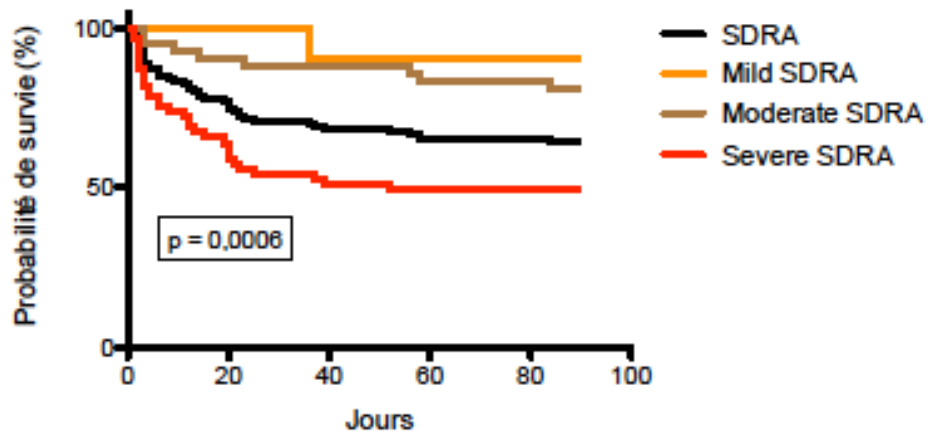


Figure 7 : Courbes de survie à J90

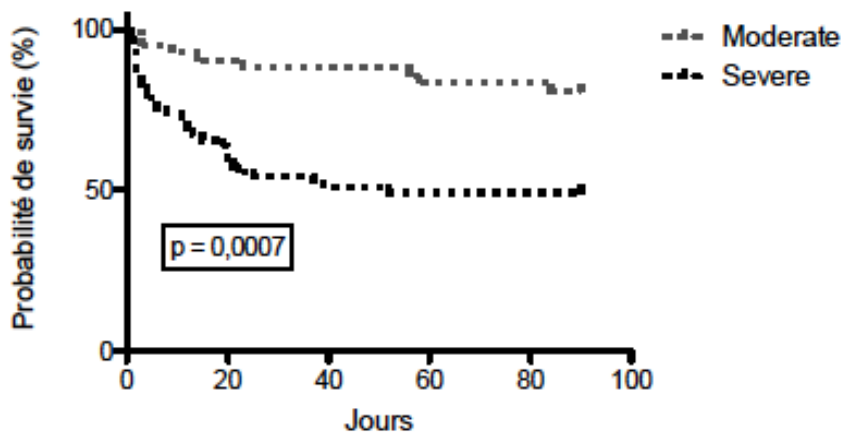


Figure 8 : Courbes de survie à J90 des groupes Modéré et Sévère

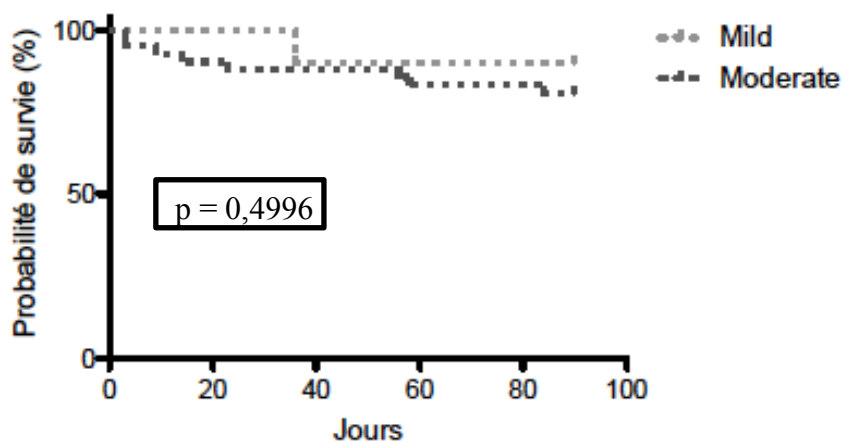


Figure 9 : Courbes de survie à J90 entre les groupes Léger et Modéré

Variable		Standard Error	Chi ²	p value	Odds Ratio (95%CI)
Age	Q2	1.269	1.611	0.2043	4,913 (0,42-57,4)
	Q3	1.217	1.480	0.2238	5,557 (0,35-88,09)
	Q4	2.629	6.910	0.0086	54,942 (2,77-1089,77)
SAPS II	Q2	1.779	3.165	0.0752	57,002 (0,66-4904,36)
	Q3	2.424	5.847	0.0154	612,336 (3,41-109916)
	Q4	2.144	4.596	0.0320	193,345 (1,57-23809)
SOFA score	Q2	-1.438	2.068	0.1504	0,076 (0,002-2,552)
	Q3	1.310	4,014	0.045	0,072 (0,006-0,945)
	Q4	-1.827	3.339	0.0677	0,046 (0,002-1,25)
HTA		0.877	0.504	0.4778	1,864 (0,33-10,41)
Cause extra-pulmonaire de SDRA		1.099	1.207	0.2718	3,631 (0,36-36,23)
Dysfonction ventriculaire gauche		0.479	0.229	0.6320	1,502 (0,28-7,95)
Dysfonction ventriculaire droite		0.176	0.031	0.8606	0,303 (0,02-4,85)
Catécholamines		1.587	2.519	0.1125	21,057 (0,49-907,7)
HSHC		0.912	0.831	0.3619	2,135 (0,42-10,91)
Curares		1.215	1.475	0.2245	3,881 (0,44-34,62)
NO inhalé		-0.377	0.142	0.7061	0,678 (0,09-5,10)
VNI		-2.153	4.638	0.0313	0,107 (0,01-0,82)
FiO ₂ J0	Q2	0.519	0.270	0.6035	2,133 (0,122-37,23)
	Q3	0.722	0.522	0.4700	6,166 (0,04-858,26)
	Q4	0.086	0.007	0.9316	1,160 (0,04-34,14)
PaO ₂ /FiO ₂ J0	Q2	-0.769	0.591	0.4421	0,327 (0,02-5,66)
	Q3	0.633	0.400	0.5269	2,918 (0,11-80,51)
	Q4	1.290	1.664	0.1971	10,762 (0,29-398,19)
Modéré		-0.906	0.821	0.3648	0,293 (0,02-4,16)
Sévère		1.443	2.082	0.149	13,726 (0,391-481,59)

Tableau 13 : Facteurs de risque indépendants de mortalité à J28. Régression linéaire multiple (Analyse multivariée). "Q" : Quartile; Age : Q2 = 51-63 ans ; Q3 = 63-73 ans ; Q4 = 73-89 ans; SAPS II : Q2 = 42-55 ; Q3 = 55-67; Q4 = 67-117; SOFA score : Q2 = 6-8 ; Q3 = 8-10 ; Q4 = 10-17; FiO₂ J0 : Q2 = 0,6-0,9 ; Q3 = 0,9-1 ; Q4 = 1; PaO₂/FiO₂ J0 : Q2 = 91-142 mmHg ; Q3 = 68-91 mmHg ; Q4 = 45-68 mmHg; R² = 0.498

III.5. Survivants/non-survivants à J28

A J28, 33 (29,2 %) patients étaient décédés. Parmi les non-survivants, 28 (84,8 %) patients étaient Sévères ($p < 0,0001$). Les patients étaient plus âgés dans le groupe non-survivants ($p = 0,003$) et avaient plus d'antécédents d'hypertension artérielle ($p = 0,01$). Le score SAPS II était respectivement de 52 (39-63) et 64 (59-81) chez les survivants et non-survivants à J28 ($p < 0,0001$). Le score SOFA était respectivement de 8 (5-10) et 9 (7-12) chez les survivants et les non-survivants à J28 ($p = 0,04$). L'origine du SDRA était plus fréquemment une cause extra-pulmonaire dans le groupe non-survivants à J28 ($p = 0,04$). L'utilisation de catécholamines, d'hémisuccinate d'hydrocortisone et de NO inhalé était significativement plus élevée chez les non-survivants ($p = 0,01$, $p = 0,003$, $p = 0,002$) (Tableau 14 et 15).

La durée de séjour en réanimation était respectivement de 14 (9-23) et 6 (3-17) jours chez les survivants et non-survivants ($p = 0,0002$). Le nombre de jours vivant sans ventilation invasive à J28 était respectivement de 19 (8-22) et 0 (0-0) jours chez les survivants et non-survivants à J28 ($p < 0,000001$). La survenue d'une dysfonction ventriculaire droite était plus fréquente chez les non-survivants à J28 ($p = 0,04$) (Tableau 14 et 15).

Le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ était respectivement de 110 (78-153,5) et 72 (60-86,5) ($p < 0,0001$) chez les survivants et les non-survivants à J28. Le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ à H24, J2 et J3 était significativement plus faible chez les non-survivants ($p = 0,003$, $p = 0,009$ et $p = 0,03$). La pression de plateau et la ventilation minute corrigée étaient plus élevés chez les non-survivants ($p = 0,01$ et $p = 0,04$). La compliance du système respiratoire était significativement plus basse à J0 et H24 chez les non-survivants ($p = 0,02$ et $p = 0,05$) (Tableau 16).

	Survivants J28 (n = 80)	Non-survivants J28 (n = 33)	p
Age (années)	59 (48-72)	67 (60-79)	0,003
Sexe Masculin, n (%)	54 (67,5)	24 (60)	0,58
IMC (kg/m²)	26 (21-30,5)	25 (21-33,8)	0,29
Antécédent HTA, n (%)	32 (40)	22 (66,7)	0,01
Antécédent BPCO, n (%)	16 (20)	11 (33,3)	0,13
Antécédent IC, n (%)	4 (5)	4 (12,1)	0,35
Antécédent de diabète, n (%)	16 (20)	9 (27,3)	0,4
Antécédent néoplasique, n (%)	13 (16,3)	5 (15,2)	0,89
Antécédent cirrhose, n (%)	3 (3,8)	2 (6,1)	0,97
Ethylisme, n (%)	29 (36,3)	8 (25)	0,22
Tabagisme, n (%)	49 (62)	18 (56,3)	0,51
SAPS II	52 (39-63)	64 (59-81)	< 0,0001
SOFA score	8 (5-10)	9 (7-12)	0,04
Durée séjour en réanimation (jours)	14 (9-23)	6 (3-17)	0,0002
Cause pulmonaire, n (%)	74 (92,5)	26 (78,8)	0,04
Pneumonie bactérienne, n (%)	32 (40)	16 (48,5)	0,71
Pneumonie virale, n (%)	8 (10)	1 (3)	0,4
Pneumonie non documentée, n (%)	18 (22,5)	7 (21,2)	0,88
Pneumonie fongique, n (%)	2 (2,5)	0	0,9
Inhalation, n (%)	13 (16,3)	2 (6,1)	0,25
Contusion pulmonaire, n (%)	1 (1,3)	0	0,65
Cause extrapulmonaire, n (%)	6 (7,5)	7 (21,2)	0,04
Sepsis non pulmonaire, n (%)	5 (6,3)	5 (15,2)	0,2
Choc septique, n (%)	5 (6,3)	5 (15,2)	0,2
Choc non cardiogénique non septique, n (%)	0	1 (3)	0,65
Traumatisme sévère, n (%)	1 (1,3)	1 (3)	0,9
Pancréatite aiguë, n (%)	1 (1,3)	0	0,65
Léger, n (%)	10 (12,5)	0	0,03
Modéré, n (%)	37 (46,3)	5 (15,2)	0,002
Sévère, n (%)	33 (41,2)	28 (84,8)	<0,0001
Radiographie thoracique : Nombre de quadrants atteints	4 (4-4)	4 (3-4)	0,84

Tableau 14 : Caractéristiques démographiques survivants / non-survivants à J28

IMC : indice de masse corporelle ; HTA : hypertension artérielle ; BPCO : bronchopneumopathie obstructive ; IC : insuffisance cardiaque ; SAPS II : Simplified Acute Physiology Score ; SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

	Survivants J28 (n = 80)	Non-survivants J28 (n = 33)	p
VMI, n (%)	75 (93,8)	33 (100)	0,33
Durée de VMI (jours)	12 (7-20)	5 (2-12)	0,0007
VFDJ28 (jours)	19 (8-22)	0 (0-0)	<0,0001
OHD, n (%)	14 (17,5)	1 (3)	0,04
VNI, n (%)	50 (62,5)	15 (45,5)	0,1
Catécholamines, n (%)	62 (77,5)	32 (97)	0,01
HSHC, n (%)	30 (37,5)	23 (69,7)	0,003
Albumine-diurétiques, n (%)	11 (13,8)	5 (15,2)	0,9
Curares, n (%)	43 (53,8)	23 (69,7)	0,12
NO, n (%)	19 (23,8)	18 (54,6)	0,002
DV, n (%)	13 (16,3)	7 (21,2)	0,53
ECMO, n (%)	4 (5)	2 (6,1)	0,8
Corticothérapie, n (%)	8 (10)	4 (12,1)	0,7
ETT FeVG altérée, n (%)	17 (21,3)	12 (36,4)	0,1
ETT pressions de remplissage élevées, n (%)	7 (8,9)	5 (15,2)	0,5
PAP0 (mmHg)	14 (11-17)	11 (9-18)	0,8
Dysfonction VD, n (%)	9 (11,3)	9 (27,3)	0,04
Pneumothorax, n (%)	3 (3,8)	1 (3)	0,9

Tableau 15 : Traitements utilisés chez les survivants/non-survivants à J28

VFDJ28 : nombre de jours vivant sans ventilation mécanique invasive à J28 ; HSHC : hémisuccinate d'hydrocortisone ; VMI : ventilation mécanique invasive ; OHD : oxygénothérapie à haut débit ; VNI : ventilation non invasive ; DV : décubitus ventral ; NO : monoxyde d'azote ; ECMO : oxygénation par membrane extra-corporelle veino-veineuse ; ETT : échographie cardiaque transthoracique ; FeVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; PAP0 : pression artérielle pulmonaire d'occlusion ; VD : ventricule droit.

	Survivants J28 (n = 80)	Non-survivants J28 (n = 33)	<i>p</i>
FiO₂ J0 (%)	80 (51-100)	100 (85-100)	0,001
PaCO₂ J0 (mmHg)	44 (37-57)	46 (41-58)	0,21
PaO₂ J0 (mmHg)	77 (64-91)	67 (60-77)	0,009
PaO₂/FiO₂ J0 (mmHg)	110 (78-154)	72 (60-87)	< 0,0001
PaO₂/FiO₂ H24 (mmHg)	147 (102-197)	93 (85-134)	0,003
PaO₂/FiO₂ J2 (mmHg)	151 (109-193)	101 (80-158)	0,009
PaO₂/FiO₂ J3 (mmHg)	160 (118-200)	124 (78-165)	0,03
PaO₂/FiO₂ J7 (mmHg)	133 (108-197)	104 (95-186)	0,33
Volume courant (mL/kg poids idéal)	7,1 (6,5-7,9)	7,1 (6,5-7,8)	0,86
PEP J0 (cmH₂O)	7 (5-10)	7 (6-10)	0,46
Pression de plateau J0 (cmH₂O)	25 (19-28)	30 (26-31)	0,01
Compliance J0 (mL/cmH₂O)	34 (26-43)	23 (19-37)	0,02
Compliance H24 (mL/cmH₂O)	36 (30-51)	33 (23-36)	0,05
Compliance J2 (mL/cmH₂O)	34 (27-44)	38 (27-48)	0,53
Compliance J3 (mL/cmH₂O)	34 (23-47)	36 (15-45)	0,68
Compliance J7 (mL/cmH₂O)	37 (16-47)	40 (20-65)	0,79
Ventilation minute J0 (mL/min)	9,5 (8,1-11,2)	10,5 (9,3-12)	0,12
Ventilation minute corrigée J0 (mL/min)	10,5 (8,2-14)	12,1 (9,4-18,5)	0,04
Ventilation minute corrigée H24 (mL/min)	10,7 (8,8-13,4)	12,5 (8,9-16,3)	0,35

Tableau 16 : Paramètres respiratoires chez les survivants / non-survivants à J28

III.6. Survivants/non-survivants à J90

A J90, 40 (35,4 %) patients étaient décédés. Parmi les non-survivants à J90, 31 (77,5 %) patients appartenait au groupe Sévère ($p = 0,0002$). Les patients étaient plus âgés dans le groupe non-survivants ($p = 0,005$) et avaient plus d'antécédents d'hypertension artérielle ($p = 0,05$). Le SAPS II, l'utilisation de catécholamines, d'hémisuccinate d'hydrocortisone et de NO inhalé étaient significativement plus élevés chez les non-survivants ($p = 0,0004$, $p = 0,05$, $p = 0,003$ et $p = 0,002$). Le nombre de jours vivant sans ventilation invasive à J28 était significativement plus faible chez les non-survivants ($p < 0,0001$) (Tableau 17 et 18).

Le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ et la compliance de système respiratoire à J0 étaient significativement plus basses ($p < 0,0001$ et $p = 0,03$) chez les non-survivants. La pression de plateau et la ventilation minute corrigée étaient significativement plus élevées ($p = 0,007$ et $p = 0,02$) chez les non-survivants. Le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ à H24 et J2 restait significativement plus faible chez les non-survivants ($p = 0,004$ et $p = 0,003$) (Tableau 19).

	Survivants J90 (n = 73)	Non-survivants J90 (n = 40)	p
Age (années)	55 (48-72)	69 (59-78)	0,005
Sexe Masculin, n (%)	50 (68,5)	24 (60)	0,36
IMC (kg/m²)	26 (21-31)	25 (21-33)	0,79
Antécédent HTA, n (%)	30 (41,1)	24 (60)	0,05
Antécédent BPCO, n (%)	16 (21,9)	11 (27,5)	0,5
Antécédent IC, n (%)	4 (5,5)	4 (10)	0,37
Antécédent de diabète, n (%)	13 (17,8)	12 (30)	0,14
Antécédent néoplasique, n (%)	11 (6,7)	7 (17,5)	0,74
Antécédent cirrhose, n (%)	2 (2,7)	3 (7,5)	0,24
Ethylisme, n (%)	27 (37)	10 (25,6)	0,19
Tabagisme, n (%)	45 (62,5)	22 (56,4)	0,49
SAPS II	52 (39-64)	63 (53-76)	0,0004
SOFA score	8 (6-10)	9 (6-12)	0,24
Durée séjour en réanimation (jours)	13 (9-21)	10 (3-21)	0,04
Cause pulmonaire, n (%)	67 (91,8)	33 (82,5)	0,14
Pneumonie bactérienne, n (%)	31 (42,5)	17 (42,5)	1
Pneumonie virale, n (%)	8 (11)	1 (2,5)	0,22
Pneumonie non documentée, n (%)	15 (20,6)	10 (25)	0,59
Pneumonie fongique, n (%)	0	2 (5)	0,23
Inhalation, n (%)	13 (17,8)	2 (5)	0,1
Contusion pulmonaire, n (%)	0	1 (2,5)	0,76
Cause extrapulmonaire, n (%)	6 (8,2)	7 (17,5)	0,14
Sepsis non pulmonaire, n (%)	5 (6,8)	5 (12,5)	0,5
Choc non cardiogénique non septique, n (%)	0	1 (2,5)	0,76
Traumatisme sévère, n (%)	1 (1,4)	1 (2,5)	0,76
Pancréatite aiguë, n (%)	1 (1,4)	0	0,76
Léger, n (%)	9 (12,3)	1 (2,5)	0,08
Modéré, n (%)	34 (46,6)	8 (20)	0,005
Sévère, n (%)	30 (41,1)	31 (77,5)	0,0002
Radiographie thoracique : Nombre de quadrants atteints	4 (4-4)	4 (4-4)	0,8

Tableau 17: Caractéristiques démographiques chez les survivants / non-survivants à J90

IMC : indice de masse corporelle ; HTA : hypertension artérielle ; BPCO : bronchopneumopathie obstructive ; IC : insuffisance cardiaque ; SAPS II : Simplified Acute Physiology Score ; SOFA : Sequential Organ Failure Assessment ;

	Survivants J90 (n = 73)	Non-survivants J90 (n = 40)	<i>p</i>
VMI, <i>n</i> (%)	69 (94,5)	39 (97,5)	0,46
Durée de VMI (jours)	9 (7-19)	8 (2-21)	0,56
VFDJ28 (jours)	19 (11-22)	0 (0-0)	< 0,0001
OHD, <i>n</i> (%)	13 (17, 8)	2 (5)	0,05
VNI, <i>n</i> (%)	45 (61,6)	20 (50)	0,23
Catécholamines, <i>n</i> (%)	57 (78,1)	37 (92,5)	0,05
HSHC, <i>n</i> (%)	27 (37)	26 (65)	0,003
Albumine-diurétiques, <i>n</i> (%)	8 (11)	8 (20)	0,19
Curares, <i>n</i> (%)	38 (52,1)	28 (70)	0,06
NO, <i>n</i> (%)	15 (20,6)	22 (55)	0,0002
DV, <i>n</i> (%)	10 (13,7)	10 (25)	0,13
ECMO, <i>n</i> (%)	3 (4,1)	3 (7,5)	0,44
Corticothérapie, <i>n</i> (%)	5 (6,8)	7 (17,5)	0,08
ETT FeVG altérée, <i>n</i> (%)	16 (21,9)	13 (32,5)	0,22
ETT pressions de remplissage élevées, <i>n</i> (%)	7 (9,7)	5 (12,5)	0,63
PAPO (mmHg)	11 (11-11)	12 (10-19)	0,3
Dysfonction VD, <i>n</i> (%)	9 (12,3)	9 (22,5)	0,16
Pneumothorax, <i>n</i> (%)	2 (2,7)	2 (5)	0,53

Tableau 18 : Traitements utilisés chez les survivants et non survivants à J90

VFDJ28 : Nombre de jours vivant sans ventilation mécanique invasive à J28 ; HSHC : hémisuccinate d'hydrocortisone ; VMI : ventilation mécanique invasive ; OHD : oxygénothérapie à haut débit ; VNI ; ventilation non invasive ; DV : décubitus ventral ; NO : monoxyde d'azote ; ECMO : oxygénation par membrane extra-corporelle veino-veineuse ; ETT : échographie cardiaque transthoracique ; FeVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; PAPO : pression artérielle pulmonaire d'occlusion ; VD : ventricule droit.

	Survivants J90 (n = 73)	Non-survivants J90 (n = 40)	<i>p</i>
FiO₂ J0 (%)	80 (53-100)	100 (80-100)	0,005
PaCO₂ J0 (mmHg)	44 (37-58)	46 (40-58)	0,25
PaO₂ J0 (mmHg)	77 (63-91)	70 (60-79)	0,04
PaO₂/FiO₂ J0 (mmHg)	110 (78-155)	76 (61-94)	< 0,0001
PaO₂/FiO₂ H24 (mmHg)	147 (105-198)	97 (87-150)	0,004
PaO₂/FiO₂ J2 (mmHg)	157 (116-194)	101 (76-160)	0,003
PaO₂/FiO₂ J3 (mmHg)	162 (117-202)	129 (84-168)	0,06
PaO₂/FiO₂ J7 (mmHg)	133 (112-197)	104 (85-192)	0,24
Volume courant (mL/kg poids idéal)	7,1 (6,5-7,9)	7 (6,6-7,8)	0,87
PEP J0 (cmH₂O)	7 (5-10)	8 (6-10)	0,26
Pression de plateau J0 (cmH₂O)	25 (19-29)	28 (26-31)	0,007
Compliance J0 (mL/cmH₂O)	35 (26-45)	24 (19-37)	0,03
Compliance H24 (mL/cmH₂O)	35 (30-52)	34 (24-37)	0,1
Compliance J2 (mL/cmH₂O)	34 (29-45)	38 (24-45)	0,86
Compliance J3 (mL/cmH₂O)	35 (23-46)	36 (17-45)	0,69
Compliance J7 (mL/cmH₂O)	40 (18-46)	38 (14-73)	1
Ventilation minute J0 (mL/min)	9,2 (8-11,2)	10,5 (9,5 -12)	0,05
Ventilation minute corrigée J0 (mL/min)	10,2 (8,1-14)	12 (9,7-18,2)	0,02
Ventilation minute corrigée H24 (mL/min)	10,7 (8,8-13,2)	12,5 (8,8-16,2)	0,39

Tableau 19 : Paramètres respiratoires chez les survivants / non-survivants J90

III.7. Evolution à 24 heures

Après 24 heures de prise en charge, le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ restait significativement différent entre les groupes : 231 (174-298), 160 (118-210) et 100 (82-137) dans les groupes Léger, Modéré et Sévère ($p < 0,0001$) (Tableau 10). A J1, le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ et la compliance du système respiratoire restaient significativement plus bas dans le groupe Sévère ($p < 0,0001$ et $p < 0,01$) (Tableau 10).

En reclassant les patients selon les trois stades de la définition de Berlin à partir du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ à 24 heures (Tableau 20 et Figure 10) :

- 4 (3,5 %) patients évoluaient en non-SDRA : 2 patients du groupe Léger, 1 patient du groupe Modéré et 1 patient du groupe Sévère,
- 18 (15,9 %) patients pouvaient être classés dans le groupe Léger,
- 50 (44,3 %) patients dans le groupe Modéré,
- 31 (27,4 %) patients dans le groupe Sévère.

	SDRA (n=113)	Léger J0 (n=10/8,8%)	Modéré J0 (n=42/37,2%)	Sévère J0 (n=61/54%)
SDRA guéri : $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$ mmHg H24, n (%)	4 (3,5)	2 (20)	1 (2,4)	1 (1,6)
Léger H24, n (%)	18 (15,9)	6 (60)	10 (23,8)	2 (3,3)
Modéré H24, n (%)	50 (44,3)	1 (10)	27 (64,3)	22 (36,1)
Sévère H24, n (%)	31 (27,4)	1 (10)	4 (9,5)	26 (42,6)
Décès H24, n (%)	10 (8,9)	0	0	10 (16,4)

Tableau 20 : Evolution à H24, reclassification des patients à partir du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ à H24

La mortalité à J28 était alors égale à 11,1 %, 16 % et 41,9 % dans les 3 groupes ainsi redéfinis ($p = 0,01$) et la mortalité à J90 égale à 22,2 %, 22 % et 48,4 % dans ces 3 groupes ($p = 0,03$). La mortalité à J28 et J90 n'était pas significativement différente entre les groupes Léger et Modéré ($p = 1$). La probabilité de survie à J90 n'était pas significativement différente entre les groupes Léger et Modéré ($p = 0,82$), mais était plus faible pour le groupe Sévère ($p = 0,0151$).

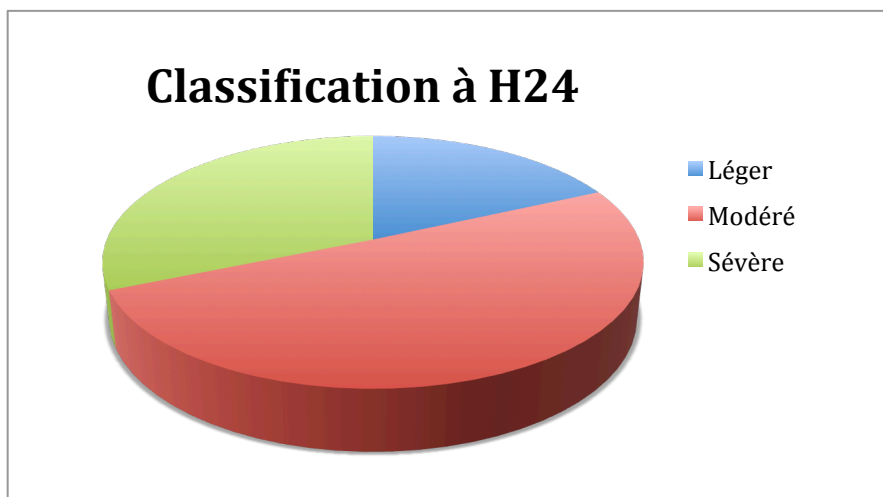


Figure 10: Classification des patients selon la définition de Berlin à partir du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ calculé à 24 heures d'évolution

III.8. Evolution à 48 et 72 heures

A J2 et J3, le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ restait plus bas dans le groupe Sévère ($p < 0,0001$ et $p = 0,0002$) (Tableau 10).

L'évolution des patients des patients classés dans le groupe Sévère à J0 restant dans le groupe Sévère à 24 heures d'évolution est détaillée dans la Figure 11.

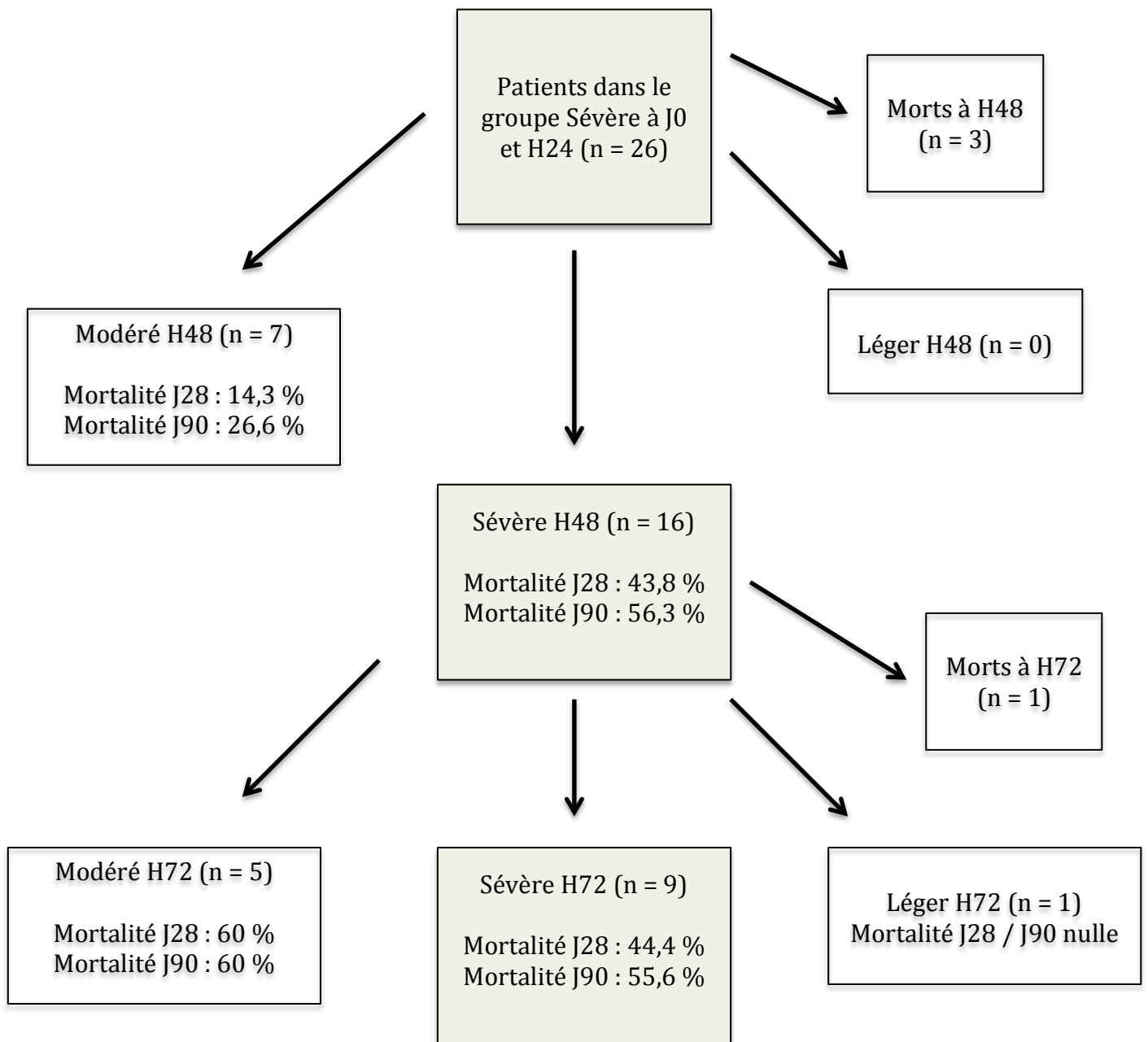


Figure 11 : Evolution des patients classé dans le groupe Sévère à J0 restant dans le groupe Sévère à 24 heures d'évolution

III.9. Evolution à 7 jours

L'évolution des patients à 7 jours est détaillée dans le Tableau 21 et la Figure 12.

	Léger J0 (n=10)	Modéré J0 (n=42)	Sévère J0 (n=61)
SDRA guéri : PaO₂/FiO₂ > 300 mmHg J7, n (%)	9 (90 %)	22 (52,4 %)	5 (8,2 %)
Léger J7, n (%)	1 (10 %)	4 (9,5 %)	5 (8,2 %)
Modéré J7, n (%)	0	12 (28,5 %)	24 (39,3 %)
Sévère J7, n (%)	0	2 (4,8 %)	11 (18,1 %)
Décès J7, n (%)	0	2 (4,8 %)	16 (26,2 %)

Tableau 21 : Evolution des patients à J7 selon la classification de Berlin

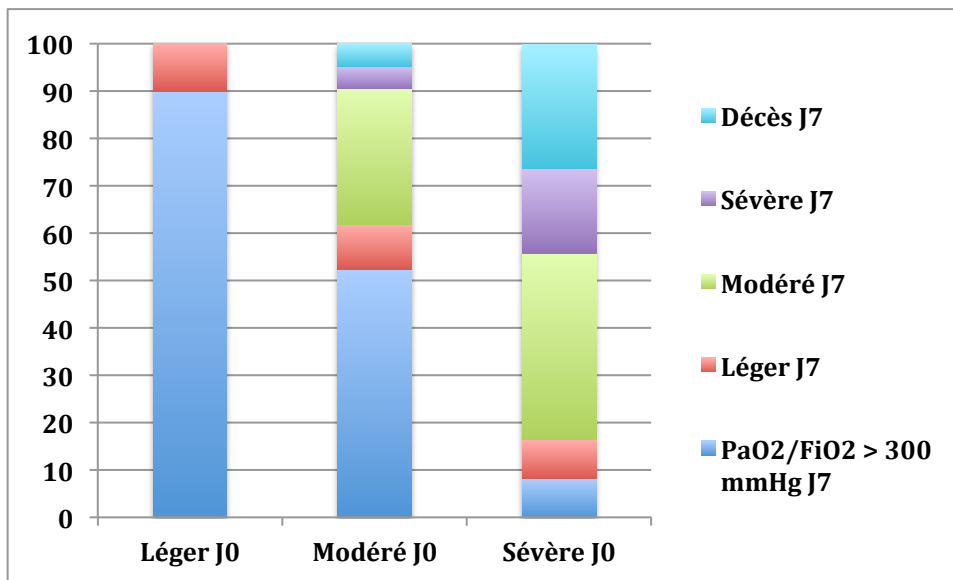


Figure 12 : Evolution des patients à J7 selon la classification de Berlin

III.10. Comparaison Légers / Non-classables

Les patients du groupe Léger et les patients non classables (NC) selon la définition de Berlin n'étaient pas significativement différents en terme d'âge, de sexe, d'IMC, d'antécédents, de facteurs de risques de SDRA. Les patients du groupe Léger avaient un SAPS II plus élevé ($p = 0,004$). Tous les patients du groupe Léger correspondaient à des patients ALI non-SDRA selon la définition de l'AECC alors que 91,7 % des patients non classables correspondaient à des SDRA selon la définition de l'AECC ($p < 0,0001$). Il n'était pas observé de différence significative dans les traitements entrepris, et aucune complication n'était observée dans les deux groupes (Tableau 22). La FiO_2 était significativement plus élevé ($p = 0,03$) et le rapport PaO_2/FiO_2 plus bas ($p = 0,0001$) parmi les patients non classables (Tableau 23).

Le taux de mortalité n'était pas significativement différent entre les deux groupes.

	Léger (n = 10)	Non classable (n = 12)	p
Age (années)	66 (47-74)	54 (41-70)	0,51
Sexe Masculin, n (%)	5 (50)	6 (50)	1
IMC (kg/m²)	26 (22,5-34,8)	27 (21-29)	0,75
Antécédent HTA, n (%)	5 (50)	5 (41,7)	1
Antécédent BPCO, n (%)	3 (30)	3 (25)	1
Antécédent IC, n (%)	0	0	1
Antécédent de diabète, n (%)	3 (30)	3 (25)	1
Antécédent néoplasique, n (%)	4 (40)	1 (8,3)	0,14
Antécédent cirrhose, n (%)	0	0	1
Ethylisme, n (%)	3 (30)	2 (16,7)	0,62
Tabagisme, n (%)	4 (40)	7 (58,3)	0,67
SAPS II	47 (39-55)	30 (26-39)	0,004
SOFA score	6 (3-9)	3 (2-5)	0,08
Cause pulmonaire, n (%)	9 (90)	11 (91,7)	1
Pneumonie bactérienne, n (%)	2 (20)	4 (33,3)	1
Pneumonie virale, n (%)	1 (10)	0	0,45
Pneumonie non documentée, n (%)	3 (30)	7 (41,7)	0,23
Inhalation, n (%)	3 (30)	3 (25)	1
Cause extrapulmonaire, n (%)	1 (10)	1 (8,3)	1
Sepsis non pulmonaire, n (%)	1 (10)	1 (8,3)	1
Choc septique, n (%)	1 (10)	1 (8,3)	1
SDRA AECC, n (%)	0	11 (91,7)	<0,0001
ALI-non SDRA AECC, n (%)	10 (100)	1 (8,3)	<0,0001
Radiographie thoracique : Nombre de quadrants atteints	4 (3,8-4)	3 (2,3-4)	0,10
Amines, n (%)	4 (40)	3 (25)	0,65
Utilisation HSHC, n (%)	1 (10)	0	0,45
Utilisation Albumine-diurétiques, n (%)	0	0	
Durée séjour en réanimation (jours)	12 (4-15)	5 (1-10)	0,07
VMI, n (%)	5 (50)	2 (16,7)	0,17
Durée de VMI (jours)	7 (3-9)	8 (8-8)	0,55
VFDJ28 (jours)	27 (21-28)	28 (28-28)	0,16
OHD, n (%)	1 (10)	5 (41,7)	0,16
Durée OHD (jours)	4 (4-4)	6 (5-19)	0,23
VNI, n (%)	9 (90)	9 (75)	0,59
Durée VNI (jours)	3 (3-11)	5 (4-8)	0,35
Curares, n (%)	1 (10)	0	1
Corticothérapie, n (%)	0	2 (16,7)	0,48
ETT FeVG altérée, n (%)	1 (10)	0	0,45
ETT pressions de remplissage élevées, n (%)	0	0	1
Dysfonction VD, n (%)	0	0	1
Pneumothorax, n (%)	0	0	1

Tableau 22 : Caractéristiques démographiques des patients non classables selon la définition de Berlin et du groupe Léger

	Léger (n = 10)	Non classables (n = 12)	p
FiO₂ J0 (%)	40 (29-55)	60 (50-70)	0,03
PaCO₂ J0 (mmHg)	38 (33-51)	46 (33-56)	0,60
PaO₂ J0 (mmHg)	92 (73-143)	80 (62-90)	0,34
PaO₂/FiO₂ J0 (mmHg)	236 (218-262)	141 (117-190)	0,0001
PaO₂/FiO₂ H24 (mmHg)	231 (174-298)	174 (120-214)	0,16
PaO₂/FiO₂ J2 (mmHg)	217 (180-253)	165 (115-259)	0,12
PaO₂/FiO₂ J3 (mmHg)	240 (200-269)	170 (97-250)	0,14
Volume courant (mL/kg poids idéal)	11,6 (6,8-12,3)	7,7 (7,7-7,7)	ND
PEP J0 (cmH₂O)	5 (5-7)	3 (4-6)	0,14
Pression de plateau J0 (cmH₂O)	26 (26-26)	28 (28-28)	ND
Compliance J0 (mL/cmH₂O)	34 (34-34)	20 (20-20)	ND
Compliance H24 (mL/cmH₂O)	31 (31-31)	19 (19-19)	ND
Compliance J2 (mL/cmH₂O)	ND	17 (17-17)	ND
Compliance J3 (mL/cmH₂O)	ND	20 (20-20)	ND
Ventilation minute J0 (mL/min)	11,7 (9,5-14,9)	6,5 (6,2-6,9)	0,2
Ventilation minute corrigée J0 (mL/min)	9,3 (7,8-12,8)	7,4 (6,8-8)	0,55

Tableau 23 : Paramètres respiratoires des patients non classables selon la définition de Berlin et du groupe Léger

III.11. ALI/SDRA selon la définition de l'AECC

Dans notre cohorte, 11 (8,8 %) patients pouvaient être classé en ALI non-SDRA et 114 (91,2 %) patients en SDRA selon la définition de l'AECC. La mortalité en réanimation était nulle dans le groupe ALI et égale à 30,7 % (35 patients) dans le groupe SDRA AECC ($p = 0,03$). La mortalité à J28 était nulle dans le groupe ALI non-SDRA et égale à 28,9 % (33 patients) dans le groupe SDRA AECC ($p = 0,04$). A J90, le taux de mortalité de ces 2 groupes n'étaient pas statistiquement différentes (9.1% versus 35.1%, $p = 0.1$). De même, la probabilité de survie à J90 n'était pas significativement différente entre les deux groupes ($p = 0,09$).

IV. Discussion

Ce travail présente la seconde évaluation prospective de la définition de Berlin. La définition de Berlin permet de distinguer trois stades de SDRA de sévérité croissante. Notre étude retrouve une mortalité croissante selon la sévérité du SDRA. Cependant, après ajustement sur les facteurs confondants, le groupe Sévère tel que défini par la définition de Berlin n'apparaît pas comme facteur de risque indépendant de mortalité.

IV.1. Origine du SDRA

Dans notre cohorte, la majorité de SDRA était d'origine pulmonaire directe, notamment secondaire à des pneumonies bactériennes, comme décrit dans la littérature [15]. Les patients avec une pneumonie non documentée (22,1 % de notre cohorte) correspondaient aux patients traités par antibiothérapie en raison d'une pneumopathie infectieuse présumée d'origine bactérienne, sans preuve microbiologique. Un œdème hydrostatique était formellement exclu par la réalisation d'une échographie cardiaque trans-thoracique systématique.

La particularité de notre cohorte est de ne pas comporter de SDRA sans facteur de risque identifié. Si la notion de facteur de risque n'était pas formellement incluse dans la définition de l'AECC [12], elle est réintégrée dans les critères diagnostiques de Berlin [10]. En cas de facteur de risque de SDRA non clairement identifié, un œdème hydrostatique nécessite d'être formellement éliminé par la réalisation d'une échocardiographie [10].

Récemment, un travail rétrospectif bicentrique [68] s'est intéressé au SDRA sans facteur de risque identifié. Les auteurs identifiaient 10,2 % patients sans facteur de risque commun identifié. Parmi eux, 24 (32 %) étaient secondaire à une maladie auto-immune (vascularite ou connectivite), 24 (32 %) à une pneumopathie d'origine médicamenteuse et 14 (18,6 %) à une atteinte pulmonaire néoplasique. 13 (17,3 % soit 1,7 % de leur cohorte totale de SDRA) étaient considérés comme idiopathiques [68].

Notre étude ne s'est pas intéressée aux atteintes néoplasiques avec suspicion de lymphangite carcinomateuse (qui présentaient, de plus, une durée d'évolution supérieure à 7

jours) car le substratum anatomopathologique du SDRA est le dommage alvéolaire diffus (DAD) [18]. Par ailleurs, 3 pneumopathies d'origine médicamenteuse (amiodarone, bléomycine et daptomycine) n'étaient pas incluses en raison d'un délai d'apparition des symptômes supérieur à 7 jours.

Lors d'études d'autopsies, Thille et al. [27] se sont intéressés à la corrélation entre le SDRA selon la définition de Berlin et la présence d'un DAD à l'analyse anatomopathologique. Si la sensibilité et la spécificité du SDRA selon la définition de l'AECC pour le DAD étaient modérées [56], celles de la définition de Berlin pour le DAD sont meilleures [27]. Ainsi, la sensibilité du SDRA pour le DAD passe de 75 % à 89 %, et la spécificité de 84 % à 63 % tous SDRA confondus. En présence de facteurs de risques, la sensibilité du SDRA pour le DAD passe de 76 % à 98 %, et la spécificité de 75 % à 31 % [27], [56]. Dans l'étude de Thille et al. [27], cancer, pneumopathie interstitielle et fibrose n'étaient pas considérés comme DAD et étaient considérés comme faux positifs.

Le pourcentage de corrélation au DAD dans notre cohorte n'est pas connu car le recours à la biopsie pulmonaire n'était pas systématique.

IV.2. Patients non classables

En raison d'un niveau de PEP non connu ou inférieur à 5 cmH₂O, les patients non classables selon la définition de Berlin lors de son élaboration représentent 12 % de la population étudiée [10]. Ces patients avaient un taux de mortalité de 35 %, comparable au taux de mortalité du SDRA selon la définition de l'AECC, mais supérieur à celui des groupes Léger et Modéré selon la définition de Berlin [10]. Cette mortalité importante imposait donc de s'intéresser également à cette population particulière. Comment considérer ces patients ? Quels traitements leur appliquer ?

L'étude prospective de Hernu et al. [14] relevait 13,7 % de patients non classables, sans renseignement sur leur devenir. Notre étude retrouve 9,6 % de patients non classables, et est la seule étude prospective qui s'intéresse à leur devenir. Dans notre étude, ces patients non classables n'étaient pas significativement différents du groupe Léger en terme de caractéristiques démographiques, mais étaient plus sévères avec un niveau de FiO₂ plus élevé

et un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ plus bas à l'admission. La mortalité était cependant nulle en réanimation ou à 28 jours.

Lors de l'élaboration de la définition de Berlin [10], le taux de mortalité observé dans ce groupe était bien plus élevé. Ceci peut être expliqué par les caractéristiques de la population de leur cohorte rétrospective provenant de plusieurs études (Tableau 26 en annexe). D'une part, peu de patients étaient sous VNI ou OHD dans ces études. D'autre part, une PEP manquante ne permettait pas de classer les patients selon la définition de Berlin et désignait ainsi les patients comme non classables. Si la PEP avait été renseignée, les patients auraient peut être été classés dans le groupe Sévère [10].

Ces patients n'étant pas considérés en SDRA selon la définition de Berlin [10], aucune prise en charge spécifique de SDRA ne leur est recommandée [13]. La faible mortalité parmi cette population décrite dans notre cohorte semble confirmer l'absence de nécessité de les identifier en tant que SDRA.

L'inclusion de la VNI dans la définition de Berlin permet d'inclure davantage de patients dans les essais cliniques, et reflète les pratiques actuelles [69]. La VNI n'est pourtant actuellement pas recommandée dans la prise en charge des hypoxémies sévères. De plus, plusieurs études ont démontré son inefficacité dans la prise en charge de la défaillance respiratoire aiguë des patients en ALI [70]-[73]. Les facteurs de risque d'échec étaient l'hypoxémie sévère, l'acidose métabolique, un état de choc [73], un SAPS II > 34 et un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 175$ mmHg après la première heure de VNI [74].

Cependant, le rôle de la VNI dans la prise en charge du SDRA reste encore indéterminé. Aucune étude randomisée n'a, à ce jour, étudié, la place exacte de la VNI dans la prise en charge du SDRA. Les résultats de l'étude FLORALI sont en attente.

IV.3. Groupe Léger et Modéré

Contrairement aux études précédemment décrites [10], [14], nous rapportons peu de patients dans le groupe Léger. Ceci peut être expliqué par la durée d'inclusion comportant deux périodes d'épidémies grippales avec une plus grande sévérité des patients, par le caractère médical de notre service de réanimation et par l'atteinte radiologique sévère (≥ 3

quadrants chez tous les patients dont 87.6 % avec 4 quadrants). L'étude de Hernu et al. [14] était réalisée sur une courte période non épidémique, dans des réanimations médicales et chirurgicales, et dans des hôpitaux spécialisés en neurologie ou cardiologie. Bien que le critère radiologique de la définition de Berlin [10] autorise une atteinte de 2 quadrants, plusieurs patients n'étaient pas inclus dans notre étude car ils présentaient une atteinte radiologique sur deux quadrants, attribuée après relecture, à une atélectasie bi-basale ou une pneumonie bi-lobaire.

Le taux de mortalité à 90 jours dans le groupe Léger était de 27 % dans la définition de Berlin [10], significativement inférieur à celui des groupes Modéré (32 %) et Sévère (45 %). L'étude de Hernu et al. [14] retrouvait un taux de mortalité à 28 jours de 30,9 % dans le groupe Léger, non significativement différent du taux de mortalité du groupe Modéré (27,9 %). Notre étude ne retrouve également pas de différence significative de mortalité ou de probabilité de survie à J90 entre les groupes Léger et Modéré. Montrant un pronostic comparable entre les groupes Léger et Modéré, il n'est peut être pas nécessaire de séparer ces deux groupes. En revanche, la gravité du groupe Léger ne doit pas être sous estimée et leur identification comme SDRA permet de débiter de manière précoce une stratégie thérapeutique adaptée [13].

Dans notre cohorte, les patients du groupe Modéré semblent avoir un volume courant par poids prédit élevé. Or, la ventilation protectrice à faible volume pulmonaire a montré une réduction significative de la mortalité [30]-[35] et est fortement recommandée dans la prise en charge du SDRA quelle que soit sa sévérité [13]. Dans ce groupe, 50 % des patients sont uniquement ventilés par VNI comme proposé par Ferguson et al. [13]. En dépit d'un faible niveau d'assistance ventilatoire, leur volume courant spontané était élevé. De plus, parmi les 5 patients sous ventilation invasive, 2 patients avaient des poids théoriques calculés à 35 et 40 kg sur lesquels le volume courant n'était malheureusement pas adapté dès l'admission, témoignant d'une sous reconnaissance possible de ce groupe lors des premières heures de prise en charge.

IV.4. SDRA sévères

En analyse univariée, les résultats de notre étude concernant le taux de mortalité du groupe Sévère plus élevé que les autres groupes, sont concordants avec l'étude de Hernu et al. [14], et la définition de Berlin [10].

Cependant, une fois les facteurs confondants écartés, en analyse multivariée, le groupe Sévère n'est pas un facteur de risque indépendant de mortalité contrairement à l'âge, au SAPS II et au score SOFA. L'interprétation de cette analyse peut être nuancée compte tenu du faible nombre de patients inclus dans notre cohorte. Cependant, ces résultats corroborent ceux de Hernu et al. [14]. Une méta-analyse récente [75] montre pourtant après analyse multivariée ajustée sur l'âge, le score Apache et le pH que le groupe Sévère, le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ et la compliance du système respiratoire sont des facteurs de risque indépendants de mortalité (Odd ratio (95 % IC) : 1,58 (1,07-2,34), $p = 0.03$ et $p = 0.04$ respectivement). Cependant, il est important de souligner que les études utilisées dans cette méta-analyse sont différentes de celles utilisées lors de l'élaboration de la définition de Berlin et sont anciennes (exceptée une étude, toutes les études utilisées ont une date de publication antérieure à 2000).

Le nombre de jours vivant sans ventilation invasive à J28 (VFDJ28) est une variable clinique directement corrélée au taux de mortalité [76], qui permet des échantillons d'étude plus faibles. La définition de Berlin retrouvait une diminution significative du VFDJ28 selon la sévérité du SDRA selon les trois stades [10]. L'étude prospective de Hernu et al. [14] n'étudiait pas ce paramètre. Dans notre étude, le VFDJ28 est directement corrélé à la sévérité du SDRA selon les trois stades de la définition de Berlin ($p \leq 0,0001$) (Tableau 24). L'utilisation du VFDJ28 n'est cependant pas intégré dans l'analyse multivariée, mais un seuil de VFDJ28 serait peut être un objectif intéressant dans l'évaluation des différents stades de sévérité de la définition de Berlin.

	Léger	Modéré	Sévère	<i>p</i>
Proportion de patients (%)				
Définition de Berlin [10] Clinical Database	22 %	50 %	28 %	
Définition de Berlin [10] Physiological Database	25 %	59 %	16 %	
Hernu et al. [14]	17,5 %	51,3 %	31,3 %	
Notre étude	8,8 %	37,2 %	54 %	
Mortalité à J28 (%)				
Hernu et al. [14]	30,9 %	27,9 %	49,3 %	0,008
Notre étude	0	11,9 %	45,9 %	< 0,0001
Mortalité à J90 (%)				
Définition de Berlin [10] Clinical Database	27 %	32 %	45 %	< 0,001
Définition de Berlin [10] Physiological Database	20 %	41 %	52 %	0,001
Notre étude	10 %	19,1 %	50,8 %	< 0,001
VFDJ28 (jours)				
Définition de Berlin [10] Clinical Database	20 (1-25)	16 (0-23)	1 (0-20)	< 0,001
Définition de Berlin [10] Physiological Database	8,5 (0-23,5)	0 (0-6,5)	0 (0-6,5)	0,003
Hernu et al. [14]	ND	ND	ND	
Notre étude	27 (21-28)	17 (2-21)	0 (0-14)	≤0,0001

Tableau 24: Comparaison des 3 groupes selon la Définition de Berlin [10]

IV.5. Identification des patients les plus graves

Le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ est le plus couramment utilisé pour évaluer la gravité des patients en SDRA. Il est simple à mesurer pour un clinicien. Cependant, le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ est variable selon le niveau de PaO_2 , de FiO_2 [63] et le niveau de PEP réglé [61], [62]. Ainsi, même si le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ isolé apparaît parfois comme un facteur prédictif de mortalité [75], ce n'est pas toujours le cas. En effet, Britos et al. [77] montraient dans leur étude que si le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ pris isolément ne permettait pas de prédire la mortalité, l'addition de la FiO_2 à l'admission au rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ était prédictif de mortalité. Ces résultats confirment le rôle majeur de la FiO_2 dans le calcul du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Après modification de la FiO_2 de 0,5 à 1, un tiers des patients passe du stade SDRA au stade ALI-non SDRA selon la définition de l'AECC [63].

Trois questions restent donc en suspens afin d'améliorer la sensibilité et la spécificité du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: à quelle FiO_2 le mesurer ? Avec quelle PEP le mesurer ? Quand le mesurer ?

Le niveau de PEP modifie l'oxygénation et le calcul du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ [61], [62]. Cependant la PEP extrinsèque ne semble pas jouer de rôle prédictif dans la mortalité [75], [77] et la présence du niveau de PEP comme variable ancillaire de définition du groupe Sévère n'avait finalement pas été retenu lors de la version finale de la définition de Berlin [10].

Le moment le plus pertinent pour calculer le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ reste à définir. Un minimum de prise en charge préalable du SDRA semble nécessaire (ventilation protectrice, recrutement alvéolaire, posturage...) afin d'identifier les hypoxémies réfractaires, sans retarder toutefois l'inclusion dans un essai clinique ou la décision d'escalade thérapeutique (ECMO veino-veineuse par exemple).

La littérature s'est intéressée aux délais de 24 heures et 72 heures. Ainsi, le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ calculé à J0 ne montrait pas de différence de mortalité entre les groupes Léger et Modéré dans la méta-analyse de Costa et Amato publiée en 2013 [75]. En revanche, calculé à H24, le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ montrait une différence significative de mortalité entre ces 2 groupes ainsi redéfinis [75]. L'étude anatomopathologique de Thille et al. [27] montrait une

amélioration du taux de corrélation du SDRA à son substratum anatomopathologique (DAD) lorsque l'évolution du SDRA était égale ou supérieure à 72 heures et plus particulièrement lorsque les patients restaient dans le groupe Sévère pendant une durée ≥ 72 heures.

La Définition de Berlin ne précise pas le moment où doit être calculé ce rapport. En effet, les études utilisées pour la rédaction de la définition de Berlin avaient des critères d'inclusion très différents (Tableau 26 en annexe). Le délai d'évolution était limité dans 4 des 7 études de la *Clinical database* et 2 des 3 études de la *Physiological database* [10] : à 36 heures (The ARDS network, NEJM 2000 [34], Brower, NEJM 2004 [38]), 48 heures (Wiedemann, NEJM 2006 [49], Wheeler, NEJM 2006 [78]), 72 heures (Terragni, AJRCCM 2007 [79], Terragni, Anesthesiology 2009 [80]) ou 96 heures (Needham, CC 2006 [81]). De plus, il n'était pas précisé si le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ choisi pour inclure les patients devait être le plus bas lors des dernières 24, 48, 72 ou 96 heures.

Dans notre cohorte, il n'était pas retrouvé de différence significative de mortalité entre les groupes Léger et Modéré, définis par le ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ calculé à J0 ou à H24. Une classification des patients à 48 ou 72 heures d'évolution n'apportait pas davantage de bénéfice à l'identification des patients les plus sévères dans notre cohorte.

Villar et al. [82] ont travaillé sur le rôle des 3 variables FiO_2 , PEP, et délai de mesure du rapport PO_2/FiO_2 . Leur travail prospectif récemment publié, montre qu'un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ bas ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg) avec une $\text{FiO}_2 \geq 0,5$ et une PEP ≥ 10 cmH₂O 24 heures après le début du SDRA est le plus prédictif de mortalité en réanimation.

Le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ n'est cependant pas la seule variable utilisée pour identifier les patients les plus graves.

Dans notre cohorte, ni les critères de mécanique ventilatoire pris isolément, ni l'atteinte radiographique n'apportaient de bénéfice sur la prédiction de la mortalité.

Même si la compliance du système respiratoire n'était pas pris en compte dans la définition du groupe Sévère selon la définition de Berlin [10], une compliance ≤ 20 mL/cmH₂O ou une ventilation minute corrigée ≥ 13 L/min permettaient l'identification du sous groupe le plus à risque de mortalité parmi les patients du groupe Sévère avec 52 % de mortalité à J90. Dans leur méta-analyse, Costa et Amato [75] montraient que la compliance

du système respiratoire était un facteur prédictif de mortalité qui, ajouté au rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, améliorait la valeur prédictive de mortalité de la classification de Berlin.

Basée sur la formule ($\text{VD} = \text{VT} \times (\text{PaCO}_2 - \text{PeCO}_2) / \text{PaCO}_2$), l'évaluation de l'espace mort nécessite d'avoir à disposition la pression expirée en dioxyde de carbone (PeCO_2). Lors de la réalisation de notre étude, la PeCO_2 n'était pas utilisée en routine au lit des patients. Le calcul de la ventilation minute corrigée était utilisé comme substitut [83]. Dans notre cohorte, le calcul de la ventilation minute corrigée n'apportait aucun bénéfice à la valeur prédictive de mortalité. Ce résultat est en accord avec l'étude de Kallet et al. [84]. En revanche, ses auteurs montrent que l'espace mort à J1 et J2 est plus important chez les non-survivants et qu'un rapport $\text{VD}/\text{VT} \geq 0,60$ à J1 et J2 est prédictif de mortalité.

Bien que les experts réunis lors de la définition de Berlin [10] aient exclu les 4 variables ancillaires initialement incluses (gravité radiologique, PEP élevée, compliance du système respiratoire abaissée, espace mort élevé) de la version définitive, la recherche d'un sous groupe de patients les plus sévères avait été réalisée à l'aide de plusieurs critères composites (Tableau 25 et Figure 13).

- **Dans la définition de Berlin** [10] : L'association d'un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg + Crs ≤ 20 mL/cmH₂O ou $\text{VE}_{\text{corr}} \geq 13$ L/min identifiait le sous groupe de patients le plus à risque de mortalité avec un taux de mortalité de 52 %, tandis que les patients du groupe Sévère ne présentant pas ces critères avaient un taux de mortalité de 37 % ($p < 0,001$)
- **Dans notre cohorte** : Les patients les plus à risque de mortalité étaient les patients du groupe Sévère ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg à J0) + Crs < 25 mL/cmH₂O à J0 + $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg à H24 avec un taux de mortalité de 83 %. Les patients du groupe Sévère dont la compliance était ≥ 25 mL/cmH₂O à J0 et qui n'appartenaient plus au groupe Sévère à H24 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 100$ mmHg à H24) avaient un taux de mortalité de 27 % à J28. Les patients du groupe Sévère avec une compliance du système respiratoire basse (Crs < 25 mL/cmH₂O à J0) restant dans le groupe Sévère à 24 heures d'une prise en charge optimale avaient une valeur prédictive positive de décès à J28 de 88,2 % et une valeur prédictive négative de 70,5 %. A l'inverse, les patients du

groupe Sévère avec une Crs ≥ 25 mL/cmH₂O à J0 n'étant plus dans le groupe Sévère à H24 de traitement optimal avaient une valeur prédictive positive de survie à J28 de 72,7 % et une valeur prédictive négative de 50 %.

	Définition de Berlin [10]	Notre étude
Patients les plus à risque de mortalité à J28	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg J0 + Crs ≤ 20 mL/cmH ₂ O ou V _E corr ≥ 13 L/min J0 Mortalité J28 52 %	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg J0 + Crs < 25 mL/cmH ₂ O J0 + $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg à H24 Mortalité J28 83 %
	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg J0 + Crs > 20 mL/cmH ₂ O ou V _E corr > 13 L/min J0 Mortalité J28 : 37 %	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg J0 + Crs ≥ 25 mL/cmH ₂ O J0 + $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 100$ mmHg à H24 Mortalité J28 27 %

Tableau 25 : Identification des patients les plus sévères à l'aide de critères composites

Identification de sous groupes à risque

Critères composites de prédiction de décès à J28

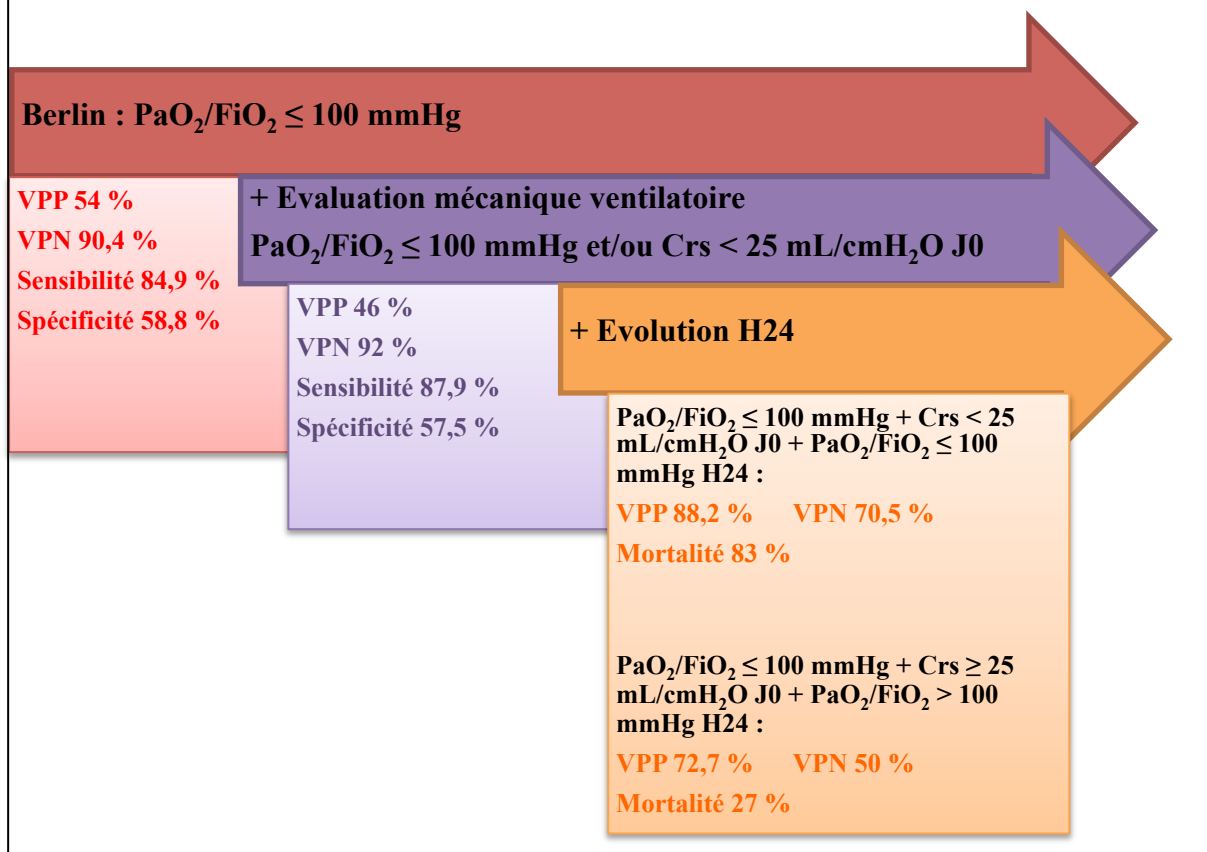


Figure 13: Identification de sous groupes à risque, critères composites de prédiction de décès à J28

IV.6. Limitations

Notre travail comporte plusieurs limitations.

La première limitation de notre travail est son caractère monocentrique et ainsi le faible nombre de sujets inclus. Malgré une durée d'inclusion de presque 2 ans, et une prévalence du SDRA légèrement supérieure à celle de la littérature (9% contre 2 à 7 % selon la définition de l'AECC [1]-[3], [5], [6] ou la définition de Berlin [14]), l'effectif de notre cohorte était limité. La réalisation d'une analyse multivariée dans de telles conditions peut être discutable. Cependant, les résultats de notre analyse multivariée sont comparables à ceux de l'étude multicentrique prospective précédemment publiée [14]. Une étude multicentrique avec le réseau REVA est en cours (LUNGSAFE), et il est possible qu'une analyse multivariée sur un large effectif permette d'identifier le groupe Sévère comme un facteur indépendant de mortalité.

La deuxième limitation de notre travail est l'absence de standardisation des traitements utilisés. Notre étude était réalisée en condition réelle. Ainsi, les propositions thérapeutiques de Ferguson et al. [13] adaptées à la sévérité du SDRA selon la définition de Berlin n'étaient pas systématiquement appliquées. Cependant, il s'agit d'une étude monocentrique menée dans un service de réanimation où les dossiers de chaque patient sont quotidiennement discutés en staff constitué des médecins titulaires du service appliquant les mêmes démarches thérapeutiques.

Réalisée en condition réelle, notre étude reflète une application thérapeutique propre à notre service de réanimation.

Ainsi, les niveaux de PEP sont peu élevés dans notre cohorte. Cependant, ils étaient adaptés à la pression de plateau, à la présence d'une défaillance ventriculaire droite, et à l'état hémodynamique (83,2 % de nos patients recevaient un support vasopresseur) [42], [43], [85].

L'utilisation du DV était peu fréquente avec 17,7 % d'utilisation tous SDRA confondus et 24,6 % d'utilisation chez les patients du groupe Sévère. Aucune corrélation entre fréquence d'utilisation et sévérité du SDRA n'était mise en évidence comme suggérée par Ferguson et al. [13]. Pendant la période de réalisation de l'étude, aucune étude n'avait prouvé un bénéfice du DV en terme de survie. Récemment, Guérin et al. [6] ont montré dans un essai multicentrique randomisé une diminution significative de la mortalité à 28 et 90 jours avec une réalisation précoce de séance de DV prolongée chez les patients avec un rapport

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg calculé avec une $\text{FiO}_2 \geq 0,6$ et une $\text{PEP} \geq 5$ cmH₂O. L'application du DV a augmenté depuis lors dans cette sous population.

32,7 % de patients recevaient un traitement par NO inhalé dont 52,5 % des patients du groupe Sévère. Le NO inhalé était utilisé chez chaque patient présentant une défaillance cardiaque droite. Bien que non intégré aux propositions thérapeutiques adaptées aux stades de sévérité du SDRA selon la définition de Berlin [13], le NO était également utilisé afin d'améliorer l'oxygénation des patients du groupe Sévère en cas d'hypoxémie réfractaire [48].

La troisième limitation de notre travail est l'absence de recueil de tous les patients ALI non-SDRA et SDRA selon la définition de l'AECC. Les patients présentant une défaillance respiratoire pour laquelle aucune assistance ventilatoire n'était utilisée, n'étaient pas inclus. Certains SDRA ou ALI non-SDRA selon l'ancienne définition n'ont ainsi pas été étudiés. Notre classification ALI non-SDRA / SDRA selon la définition de l'AECC n'est donc pas comparable aux études antérieures. Par conséquent, notre étude ne permet pas de comparer la valeur prédictive de mortalité du SDRA selon l'ancienne et la nouvelle définition.

Quatrièmement, nous regrettons plusieurs données manquantes. Le faible nombre de valeurs de PAPO est expliqué par le faible nombre de patients monitorés par cathéter artériel pulmonaire ($n = 6$; 5,3 %). Largement utilisé dans la prise en charge des patients de réanimation, le monitoring direct de la fonction cardiaque par cathéter artériel pulmonaire a longuement été débattu après l'étude de Connors et al. [86]. Bien que ce travail ait été largement critiqué, la présence d'un cathéter artériel pulmonaire expose à de nombreuses complications : arythmies, thrombose sur cathéter, infection, rupture de l'artère pulmonaire ou lésions intracardiaques [87]. N'ayant montré aucun bénéfice dans la prise en charge du SDRA, le cathétérisme cardiaque droit n'est pas recommandé de manière systématique [87], [88]. De plus, devant la coexistence possible entre SDRA et élévation de PAPO [65], la valeur de PAPO n'est plus nécessaire au diagnostic de SDRA [10]. Dans notre cohorte, 6 patients, appartenant tous au groupe Sévère, bénéficiaient d'un monitoring cardiaque droit. Tous avaient un SDRA d'origine directe et un seul patient avait une $\text{PAPO} > 18$ mmHg. Par ailleurs, tous nos patients bénéficiaient d'un monitoring par échocardiographie trans-thoracique. Les données manquantes concernent également certaines pressions de plateau et compliances du système respiratoire pour le groupe Léger, et dans l'évolution, de rares patients du groupe Modéré. Ceci s'explique, d'une part, par le faible nombre de patients traités par ventilation invasive (50 %) dans le groupe Léger, d'autre part, par la faible

utilisation de curares dans ces deux groupes (10 et 42,9 %). Ainsi, la réalisation de pause télé-inspiratoire chez des patients non curarisés, faiblement ou non sédatés, était souvent perturbée par des auto-déclenchements qui rendaient impossible le recueil fiable des mesures de pression de plateau et de compliance.

La cinquième limitation est l'absence de réalisation de scanner systématique dans cette étude. Rouby et al. [41] ont montré que la présence d'opacités diffuses au cours du SDRA est corrélée à un taux de mortalité plus élevé (en comparaison au SDRA avec opacités lobaires). La morphologie des SDRA n'étant pas renseignée, ce critère pronostique n'a pu être évalué.

V. Conclusion

La définition du SDRA a été récemment révisée en 3 groupes afin de mieux définir cette entité, identifier les patients les plus graves et mieux prédire la mortalité [10]. Le groupe ALI non-SDRA de la définition de l'AECC devient ainsi SDRA Léger dans la définition de Berlin. Notre étude montre un pronostic comparable entre les groupes Léger et Modéré. Ainsi, l'identification de ces patients comme SDRA évite une sous identification de ce groupe et permet de débiter de manière précoce une stratégie thérapeutique adaptée [13]. De plus, l'appartenance ou non au groupe Sévère semble être l'élément le plus pertinent.

Notre étude prospective retrouve une mortalité significativement plus élevée dans le groupe Sévère par rapport aux groupes Léger et Modéré. Cependant, après ajustement aux facteurs confondants, le groupe Sévère tel que défini par la définition de Berlin n'est pas un facteur de risque indépendant de mortalité à J28 et J90. Ces résultats corroborent ceux d'une première étude prospective menée sur un plus large effectif [14].

Bien que la définition de Berlin ne soit pas une classification à visée pronostique exclusive, de nouvelles études sur une plus large cohorte de patients (étude LUNG SAFE en cours) semblent nécessaires afin de valider cette nouvelle définition. Si le groupe Sévère n'apparaît pas comme un facteur indépendant de mortalité, peut être sera-t-il important de redéfinir ce groupe. L'utilisation du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ semble pertinente, mais sa mesure devra éventuellement être mieux précisée : Après quel délai de prise en charge spécifique ? Sous quelle FiO_2 ? Avec quel niveau de PEP ? Sous quels traitements ?

VI. Bibliographie

- [1] M. Ferring and J. L. Vincent, “Is outcome from ARDS related to the severity of respiratory failure?,” *Eur. Respir. J.*, vol. 10, no. 6, pp. 1297–1300, Jun. 1997.
- [2] E. Roupie, E. Lepage, M. Wysocki, J. Y. Fagon, J. Chastre, D. Dreyfuss, H. Mentec, J. Carlet, C. Brun-Buisson, F. Lemaire, and L. Brochard, “Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation. Société de Réanimation de Langue Française.,” *Intensive Care Medicine*, vol. 25, no. 9, pp. 920–929, Sep. 1999.
- [3] W. A. Knaus, X. Sun, R. B. Hakim, and D. P. Wagner, “Evaluation of definitions for adult respiratory distress syndrome.,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 150, no. 2, pp. 311–317, Aug. 1994.
- [4] A. D. Bersten, C. Edibam, T. Hunt, J. Moran, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, “Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States.,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 165, no. 4, pp. 443–448, Feb. 2002.
- [5] C. Brun-Buisson, C. Minelli, G. Bertolini, L. Brazzi, J. Pimentel, K. Lewandowski, J. Bion, J.-A. Romand, J. Villar, A. Thorsteinsson, P. Damas, A. Armaganidis, F. Lemaire, ALIVE Study Group, “Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study.,” *Intensive Care Medicine*, vol. 30, no. 1, pp. 51–61, Jan. 2004.
- [6] C. Guérin, J. Reignier, J.-C. Richard, P. Beuret, A. Gacouin, T. Boulain, E. Mercier, M. Badet, A. Mercat, O. Baudin, M. Clavel, D. Chatellier, S. Jaber, S. Rosselli, J. Mancebo, M. Sirodot, G. Hilbert, C. Bengler, J. Richecoeur, M. Gainnier, F. Bayle, G. Bourdin, V. Leray, R. Girard, L. Baboi, L. Ayzac, PROSEVA Study Group, “Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, no. 23, pp. 2159–2168, Jun. 2013.
- [7] D. G. Ashbaugh, D. B. Bigelow, T. L. Petty, and B. E. Levine, “Acute respiratory distress in adults.,” *Lancet*, vol. 2, no. 7511, pp. 319–323, Aug. 1967.
- [8] G. D. Rubenfeld, E. Caldwell, E. Peabody, J. Weaver, D. P. Martin, M. Neff, E. J. Stern, and L. D. Hudson, “Incidence and outcomes of acute lung injury.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 353, no. 16, pp. 1685–1693, Oct. 2005.
- [9] R. G. Spragg, G. R. Bernard, W. Checkley, J. R. Curtis, O. Gajic, G. Guyatt, J. Hall, E. Israel, M. Jain, D. M. Needham, A. G. Randolph, G. D. Rubenfeld, D. Schoenfeld, B. T. Thompson, L. B. Ware, D. Young, and A. L. Harabin, “Beyond mortality: future clinical research in acute lung injury.,” presented at the American journal of respiratory and critical care medicine, 2010, vol. 181, no. 10, pp. 1121–1127.
- [10] The ARDS Definition Task Force, “Acute Respiratory Distress SyndromeThe Berlin DefinitionThe Berlin Definition of ARDS,” *JAMA*, vol.307, no.23, p.2526, Jun. 2012.

- [11] J. F. Murray, M. A. Matthay, J. M. Luce, and M. R. Flick, "An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome.," *Am. Rev. Respir. Dis.*, vol. 138, no. 3, pp. 720–723, Sep. 1988.
- [12] G. R. Bernard, A. Artigas, K. L. Brigham, J. Carlet, K. Falke, L. Hudson, M. Lamy, J. R. Legall, A. Morris, and R. Spragg, "Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee.," *Intensive care medicine*, 1994, vol. 20, no. 3, pp. 225–232.
- [13] N. D. Ferguson, E. Fan, L. Camporota, M. Antonelli, A. Anzueto, R. Beale, L. Brochard, R. Brower, A. Esteban, L. Gattinoni, A. Rhodes, A. S. Slutsky, J.-L. Vincent, G. D. Rubenfeld, B. T. Thompson, and V. M. Ranieri, "The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material," *Intensive Care Medicine*, vol. 38, no. 10, pp. 1573–1582, Aug. 2012.
- [14] R. Hernu, F. Wallet, F. Thiollière, O. Martin, J. C. Richard, Z. Schmitt, G. Wallon, B. Delannoy, T. Rimmelé, C. Démaret, C. Magnin, H. Vallin, A. Lepape, L. Baboi, L. Argaud, V. Piriou, B. Allaouchiche, F. Aubrun, O. Bastien, J. J. Lehot, L. Ayzac, and C. Guérin, "An attempt to validate the modification of the American-European consensus definition of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition in a university hospital.," *Intensive Care Medicine*, Oct. 2013.
- [15] L. B. Ware and M. A. Matthay, "The acute respiratory distress syndrome.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 342, no. 18, pp. 1334–1349, May 2000.
- [16] M. A. Matthay, L. B. Ware, and G. A. Zimmerman, "The acute respiratory distress syndrome," *J. Clin. Invest.*, vol. 122, no. 8, pp. 2731–2740, Aug. 2012.
- [17] W. Y. Park, R. B. Goodman, K. P. Steinberg, J. T. Ruzinski, F. Radella, D. R. Park, J. Pugin, S. J. Skerrett, L. D. Hudson, and T. R. Martin, "Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome.," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 164, no. 10, pp. 1896–1903, Nov. 2001.
- [18] A. L. Katzenstein, C. M. Bloor, and A. A. Leibow, "Diffuse alveolar damage--the role of oxygen, shock, and related factors. A review.," *Am. J. Pathol.*, vol. 85, no. 1, pp. 209–228, Oct. 1976.
- [19] F. Jardin, P. Gueret, O. Dubourg, J. C. Farcot, A. Margairaz, and J. P. Bourdarias, "Two-dimensional echocardiographic evaluation of right ventricular size and contractility in acute respiratory failure.," *Critical Care Medicine*, vol. 13, no. 11, pp. 952–956, Nov. 1985.
- [20] A. Vieillard-Baron, J. M. Schmitt, R. Augarde, J. L. Fellahi, S. Prin, B. Page, A. Beauchet, and F. Jardin, "Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation: incidence, clinical implications, and prognosis.," *Critical Care Medicine*, vol. 29, no. 8, pp. 1551–1555, Aug. 2001.

- [21] D. Osman, X. Monnet, V. Castelain, N. Anguel, J. Warszawski, J.-L. Teboul, C. Richard, French Pulmonary Artery Catheter Study Group, “Incidence and prognostic value of right ventricular failure in acute respiratory distress syndrome.,” *Intensive Care Medicine*, vol. 35, no. 1, pp. 69–76, Jan. 2009.
- [22] A. Vieillard-Baron, L. C. Price, and M. A. Matthay, “Acute cor pulmonale in ARDS.,” *Intensive Care Medicine*, vol. 39, no. 10, pp. 1836–1838, Oct. 2013.
- [23] A. Vieillard-Baron, C. Charron, V. Caille, G. Belliard, B. Page, and F. Jardin, “Prone positioning unloads the right ventricle in severe ARDS.,” *CHEST*, vol. 132, no. 5, pp. 1440–1446, Nov. 2007.
- [24] J. Orme, J. S. Romney, R. O. Hopkins, D. Pope, K. J. Chan, G. Thomsen, R. O. Crapo, and L. K. Weaver, “Pulmonary function and health-related quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome.,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 167, no. 5, pp. 690–694, Mar. 2003.
- [25] M. S. Herridge, A. M. Cheung, C. M. Tansey, A. Matte-Martyn, N. Diaz-Granados, F. Al-Saidi, A. B. Cooper, C. B. Guest, C. D. Mazer, S. Mehta, T. E. Stewart, A. Barr, D. Cook, A. S. Slutsky, Canadian Critical Care Trials Group, “One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 348, no. 8, pp. 683–693, Feb. 2003.
- [26] R. D. Stapleton, B. M. Wang, L. D. Hudson, G. D. Rubenfeld, E. S. Caldwell, and K. P. Steinberg, “Causes and timing of death in patients with ARDS.,” *CHEST*, vol. 128, no. 2, pp. 525–532, Aug. 2005.
- [27] A. W. Thille, A. Esteban, P. Fernández-Segoviano, J.-M. Rodriguez, J. A. Aramburu, O. Peñuelas, I. Cortés-Puch, P. Cardinal-Fernández, J. A. Lorente, and F. Frutos-Vivar, “Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy.,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 187, no. 7, pp. 761–767, Apr. 2013.
- [28] D. Dreyfuss and G. Saumon, “Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies.,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 157, no. 1, pp. 294–323, Jan. 1998.
- [29] A. S. Slutsky and V. M. Ranieri, “Ventilator-induced lung injury.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 369, no. 22, pp. 2126–2136, Nov. 2013.
- [30] M. B. Amato, C. S. Barbas, D. M. Medeiros, R. B. Magaldi, G. P. Schettino, G. Lorenzi-Filho, R. A. Kairalla, D. Deheinzelin, C. Munoz, R. Oliveira, T. Y. Takagaki, and C. R. Carvalho, “Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 338, no. 6, pp. 347–354, Feb. 1998.

- [31] T. E. Stewart, M. O. Meade, D. J. Cook, J. T. Granton, R. V. Hodder, S. E. Lapinsky, C. D. Mazer, R. F. McLean, T. S. Rogovein, B. D. Schouten, T. R. Todd, and A. S. Slutsky, "Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 338, no. 6, pp. 355–361, Feb. 1998.
- [32] L. Brochard, F. Roudot-Thoraval, E. Roupie, C. DELCLAUX, J. Chastre, E. Fernandez-Mondéjar, E. Clémenti, J. Mancebo, P. Factor, D. Matamis, M. Ranieri, L. Blanch, G. Rodi, H. Mentec, D. Dreyfuss, M. Ferrer, C. Brun-Buisson, M. Tobin, and F. Lemaire, "Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS.," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 158, no. 6, pp. 1831–1838, Dec. 1998.
- [33] R. G. Brower, C. B. Shanholtz, H. E. Fessler, D. M. Shade, P. White, C. M. Wiener, J. G. Teeter, J. M. Dodd-o, Y. Almog, and S. Piantadosi, "Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients.," *Critical Care Medicine*, vol. 27, no. 8, pp. 1492–1498, Aug. 1999.
- [34] "Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 342, no. 18, pp. 1301–1308, May 2000.
- [35] J. Villar, R. M. Kacmarek, L. Pérez-Méndez, and A. Aguirre-Jaime, "A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial.," *Critical Care Medicine*, vol. 34, no. 5, pp. 1311–1318, May 2006.
- [36] M. Briel, M. Meade, A. Mercat, R. G. Brower, D. Talmor, S. D. Walter, A. S. Slutsky, E. Pullenayegum, Q. Zhou, D. Cook, L. Brochard, J.-C. M. Richard, F. Lamontagne, N. Bhatnagar, T. E. Stewart, and G. Guyatt, "Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis.," *JAMA*, vol. 303, no. 9, pp. 865–873, Mar. 2010.
- [37] G. D. Rubenfeld, "How much PEEP in acute lung injury.," *JAMA*, vol. 303, no. 9, pp. 883–884, Mar. 2010.
- [38] R. G. Brower, P. N. Lanken, N. MacIntyre, M. A. Matthay, A. Morris, M. Ancukiewicz, D. Schoenfeld, B. T. Thompson, National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network, "Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 351, no. 4, pp. 327–336, Jul. 2004.
- [39] N. Petrucci and W. Iacovelli, "Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome.," *Cochrane Database Syst Rev*, no. 3, p. CD003844, 2007.

- [40] M. Boussarsar, G. Thierry, S. Jaber, F. Roudot-Thoraval, F. Lemaire, and L. Brochard, "Relationship between ventilatory settings and barotrauma in the acute respiratory distress syndrome.," *Intensive Care Medicine*, vol. 28, no. 4, pp. 406–413, Apr. 2002.
- [41] J. J. Rouby, L. Puybasset, P. Cluzel, J. Richecoeur, Q. Lu, and P. Grenier, "Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. II. Physiological correlations and definition of an ARDS Severity Score. CT Scan ARDS Study Group.," *Intensive Care Medicine*, vol. 26, no. 8, pp. 1046–1056, Aug. 2000.
- [42] F. Jardin and A. Vieillard-Baron, "Right ventricular function and positive pressure ventilation in clinical practice: from hemodynamic subsets to respirator settings.," *Intensive Care Medicine*, vol. 29, no. 9, pp. 1426–1434, Sep. 2003.
- [43] F. Jardin and A. Vieillard-Baron, "Is there a safe plateau pressure in ARDS? The right heart only knows.," *Intensive Care Medicine*, vol. 33, no. 3, pp. 444–447, Mar. 2007.
- [44] L. Papazian, J.-M. Forel, A. Gacouin, C. Penot-Ragon, G. Perrin, A. Loundou, S. Jaber, J.-M. Arnal, D. Perez, J.-M. Seghboyan, J.-M. Constantin, P. Courant, J.-Y. Lefrant, C. Guérin, G. Prat, S. Morange, A. Roch, ACURASYS Study Investigators, "Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 363, no. 12, pp. 1107–1116, Sep. 2010.
- [45] S. Sud, J. O. Friedrich, P. Taccone, F. Polli, N. K. J. Adhikari, R. Latini, A. Pesenti, C. Guérin, J. Mancebo, M. A. Q. Curley, R. Fernandez, M.-C. Chan, P. Beuret, G. Voggenreiter, M. Sud, G. Tognoni, and L. Gattinoni, "Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis.," *Intensive Care Medicine*, vol. 36, no. 4, pp. 585–599, Apr. 2010.
- [46] G. U. Meduri, E. Golden, A. X. Freire, E. Taylor, M. Zaman, S. J. Carson, M. Gibson, and R. Umberger, "Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial.," *CHEST*, vol. 131, no. 4, pp. 954–963, Apr. 2007.
- [47] K. P. Steinberg, L. D. Hudson, R. B. Goodman, C. L. Hough, P. N. Lanke, R. Hyzy, B. T. Thompson, M. Ancukiewicz, National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, "Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 354, no. 16, pp. 1671–1684, Apr. 2006.
- [48] N. K. J. Adhikari, K. E. A. Burns, J. O. Friedrich, J. T. Granton, D. J. Cook, and M. O. Meade, "Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis.," *BMJ*, vol. 334, no. 7597, p. 779, Apr. 2007.

- [49] National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, H. P. Wiedemann, A. P. Wheeler, G. R. Bernard, B. T. Thompson, D. Hayden, B. deBoisblanc, A. F. Connors, R. D. Hite, and A. L. Harabin, "Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 354, no. 24, pp. 2564–2575, Jun. 2006.
- [50] G. S. Martin, M. Moss, A. P. Wheeler, M. Mealer, J. A. Morris, and G. R. Bernard, "A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury.," *Critical Care Medicine*, vol. 33, no. 8, pp. 1681–1687, Aug. 2005.
- [51] G. J. Peek, M. Mugford, R. Tiruvoipati, A. Wilson, E. Allen, M. M. Thalanany, C. L. Hibbert, A. Truesdale, F. Clemens, N. Cooper, R. K. Firmin, D. Elbourne, CESAR trial collaboration, "Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial.," *Lancet*, vol. 374, no. 9698, pp. 1351–1363, Oct. 2009.
- [52] L. Papazian and M. Herridge, "Outcomes and risk stratification for severe ARDS treated with ECMO.," *Intensive Care Medicine*, vol. 39, no. 10, pp. 1857–1860, Oct. 2013.
- [53] T. L. Petty and D. G. Ashbaugh, "The adult respiratory distress syndrome. Clinical features, factors influencing prognosis and principles of management.," *CHEST*, vol. 60, no. 3, pp. 233–239, Sep. 1971.
- [54] G. D. Rubenfeld, E. Caldwell, J. Granton, L. D. Hudson, and M. A. Matthay, "Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS.," *CHEST*, vol. 116, no. 5, pp. 1347–1353, Nov. 1999.
- [55] M. O. Meade, R. J. Cook, G. H. Guyatt, R. Groll, J. R. Kachura, M. Bedard, D. J. Cook, A. S. Slutsky, and T. E. Stewart, "Interobserver variation in interpreting chest radiographs for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome.," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 161, no. 1, pp. 85–90, Jan. 2000.
- [56] A. Esteban, P. Fernández-Segoviano, F. Frutos-Vivar, J. A. Aramburu, L. Nájera, N. D. Ferguson, I. Alía, F. Gordo, and F. Ríos, "Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings.," *Ann. Intern. Med.*, vol. 141, no. 6, pp. 440–445, Sep. 2004.
- [57] N. D. Ferguson, A. M. Davis, A. S. Slutsky, and T. E. Stewart, "Development of a clinical definition for acute respiratory distress syndrome using the Delphi technique," *Journal of Critical Care*, vol. 20, no. 2, pp. 147–154, Jun. 2005.
- [58] N. D. Ferguson, F. Frutos-Vivar, A. Esteban, P. Fernández-Segoviano, J. A. Aramburu, L. Nájera, and T. E. Stewart, "Acute respiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions.," *Critical Care Medicine*, vol. 33, no. 10, pp. 2228–2234, Oct. 2005.

- [59] J. Villar, J. Blanco, and R. M. Kacmarek, "Acute respiratory distress syndrome definition: do we need a change?," *Current Opinion in Critical Care*, vol. 17, no. 1, pp. 13–17, Feb. 2011.
- [60] L. D. Hudson, J. A. Milberg, D. Anardi, and R. J. Maunder, "Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome.," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 151, no. 2, pp. 293–301, Feb. 1995.
- [61] J. Villar, L. Perez-Mendez, and R. M. Kacmarek, "Current definitions of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome do not reflect their true severity and outcome.," *Intensive Care Medicine*, vol. 25, no. 9, pp. 930–935, Sep. 1999.
- [62] E. Estensoro, A. Dubin, E. Laffaire, H. C. S. Canales, G. S enz, M. Moseinco, and P. Bachetti, "Impact of positive end-expiratory pressure on the definition of acute respiratory distress syndrome," *Intensive Care Medicine*, vol. 29, no. 11, pp. 1936–1942, Nov. 2003.
- [63] J. Allardet-Servent, J.-M. Forel, A. Roch, C. Guervilly, L. Chiche, M. Castanier, N. Embriaco, M. Gannier, and L. Papazian, "FIO₂ and acute respiratory distress syndrome definition during lung protective ventilation.," *Critical Care Medicine*, vol. 37, no. 1, pp. 202–7– e4–6, Jan. 2009.
- [64] A. J. Bindels, J. G. van der Hoeven, and A. E. Meinders, "Pulmonary artery wedge pressure and extravascular lung water in patients with acute cardiogenic pulmonary edema requiring mechanical ventilation.," *Am. J. Cardiol.*, vol. 84, no. 10, pp. 1158–1163, Nov. 1999.
- [65] N. Ferguson, M. Meade, D. Hallett, and T. Stewart, "High values of the pulmonary artery wedge pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome," *Intensive Care Medicine*, vol. 28, no. 8, pp. 1073–1077, Aug. 2002.
- [66] R. L. Doyle, N. Szaflarski, G. W. Modin, J. P. Wiener-Kronish, and M. A. Matthay, "Identification of patients with acute lung injury. Predictors of mortality.," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 152, no. 6, pp. 1818–1824, Dec. 1995.
- [67] P. Krafft, P. Fridrich, T. Pernerstorfer, R. D. Fitzgerald, D. Koc, B. Schneider, A. F. Hammerle, and H. Steltzer, "The acute respiratory distress syndrome: definitions, severity and clinical outcome. An analysis of 101 clinical investigations.," *Intensive Care Medicine*, vol. 22, no. 6, pp. 519–529, Jun. 1996.
- [68] A. Gibelin, N. de Prost, A. Parrot, B. Maitre, C. Brun-Buisson, A. Mekontso Dessap, M. Fartoukh, SDRA sans facteurs de risque classiques: incidence, présentation clinique et pronostic, 42ieme congrès SRLF Paris 2014
- [69] A. Demoule, E. Girou, J.-C. Richard, S. Taillé, and L. Brochard, "Increased use of noninvasive ventilation in French intensive care units.," *Intensive Care Medicine*, vol. 32, no. 11, pp. 1747–1755, Nov. 2006.

- [70] M. Antonelli, G. Conti, M. Moro, A. Esquinas, G. Gonzalez-Diaz, M. Confalonieri, P. Pelaia, T. Principi, C. Gregoretti, F. Beltrame, M. Pennisi, A. Arcangeli, R. Proietti, M. Passariello, and G. Meduri, “Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study,” *Intensive Care Medicine*, vol. 27, no. 11, pp. 1718–1728, Oct. 2001.
- [71] M. Ferrer, A. Esquinas, M. Leon, G. Gonzalez, A. Alarcon, and A. Torres, “Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial.,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 168, no. 12, pp. 1438–1444, Dec. 2003.
- [72] G. M. Rocker, M. G. Mackenzie, B. Williams, and P. M. Logan, “Noninvasive positive pressure ventilation: successful outcome in patients with acute lung injury/ARDS.,” *CHEST*, vol. 115, no. 1, pp. 173–177, Jan. 1999.
- [73] S. Rana, H. Jenad, P. C. Gay, C. F. Buck, R. D. Hubmayr, and O. Gajic, “Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study.,” *Crit Care*, vol. 10, no. 3, p. R79, 2006.
- [74] M. Antonelli, G. Conti, A. Esquinas, L. Montini, S. M. Maggiore, G. Bello, M. Rocco, R. Maviglia, M. A. Pennisi, G. González-Díaz, and G. U. Meduri, “A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome.,” *Critical Care Medicine*, vol. 35, no. 1, pp. 18–25, Jan. 2007.
- [75] E. L. V. Costa and M. B. P. Amato, “The new definition for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: is there room for improvement?,” *Current Opinion in Critical Care*, vol. 19, no. 1, pp. 16–23, Feb. 2013.
- [76] D. A. Schoenfeld, G. R. Bernard, ARDS Network, “Statistical evaluation of ventilator-free days as an efficacy measure in clinical trials of treatments for acute respiratory distress syndrome.,” *Critical Care Medicine*, vol. 30, no. 8, pp. 1772–1777, Aug. 2002.
- [77] M. Britos, E. Smoot, K. D. Liu, B. T. Thompson, W. Checkley, R. G. Brower, National Institutes of Health Acute Respiratory Distress Syndrome Network Investigators, “The value of positive end-expiratory pressure and Fio₂ criteria in the definition of the acute respiratory distress syndrome.,” *Critical Care Medicine*, vol. 39, no. 9, pp. 2025–2030, Sep. 2011.
- [78] National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, A. P. Wheeler, G. R. Bernard, B. T. Thompson, D. Schoenfeld, H. P. Wiedemann, B. deBoisblanc, A. F. Connors, R. D. Hite, and A. L. Harabin, “Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 354, no. 21, pp. 2213–2224, May 2006.

- [79] P. P. Terragni, G. Rosboch, A. Tealdi, E. Corno, E. Menaldo, O. Davini, G. Gandini, P. Herrmann, L. Mascia, M. Quintel, A. S. Slutsky, L. Gattinoni, and V. M. Ranieri, "Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome.," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 175, no. 2, pp. 160–166, Jan. 2007.
- [80] P. P. Terragni, L. Del Sorbo, L. Mascia, R. Urbino, E. L. Martin, A. Birocco, C. Faggiano, M. Quintel, L. Gattinoni, and V. M. Ranieri, "Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal.," *Anesthesiology*, vol. 111, no. 4, pp. 826–835, Oct. 2009.
- [81] D. M. Needham, C. R. Dennison, D. W. Dowdy, P. A. Mendez-Tellez, N. Ciesla, S. V. Desai, J. Sevransky, C. Shanholtz, D. Scharfstein, M. S. Herridge, and P. J. Pronovost, "Study protocol: The Improving Care of Acute Lung Injury Patients (ICAP) study.," *Crit Care*, vol. 10, no. 1, p. R9, Feb. 2006.
- [82] J. Villar, L. Pérez-Méndez, J. Blanco, J. M. Añón, L. Blanch, J. Belda, A. Santos-Bouza, R. L. Fernández, R. M. Kacmarek, Spanish Initiative for Epidemiology, Stratification, and Therapies for ARDS (SIESTA) Network, "A universal definition of ARDS: the PaO₂/FiO₂ ratio under a standard ventilatory setting--a prospective, multicenter validation study.," *Intensive Care Medicine*, vol. 39, no. 4, pp. 583–592, Apr. 2013.
- [83] H. R. Wexler and P. Lok, "A simple formula for adjusting arterial carbon dioxide tension.," *Can Anaesth Soc J*, vol. 28, no. 4, pp. 370–372, Jul. 1981.
- [84] R. H. Kallet, H. Zhuo, K. D. Liu, C. S. Calfee, M. A. Matthay, for the National Heart Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Network Investigators., "The association between physiologic dead-space fraction and mortality in patients with acute the acute respiratory distress syndrome enrolled into a prospective multicentered clinical trial" *Respir Care*, Dec. 2013.
- [85] F. Jardin, J. C. Farcot, L. Boisante, N. Curien, A. Margairaz, and J. P. Bourdarias, "Influence of positive end-expiratory pressure on left ventricular performance.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 304, no. 7, pp. 387–392, Feb. 1981.
- [86] A. F. Connors, T. Speroff, N. V. Dawson, C. Thomas, F. E. Harrell, D. Wagner, N. Desbiens, L. Goldman, A. W. Wu, R. M. Califf, W. J. Fulkerson, H. Vidaillet, S. Broste, P. Bellamy, J. Lynn, and W. A. Knaus, "The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators.," *JAMA*, vol. 276, no. 11, pp. 889–897, Sep. 1996.
- [87] D. Payen and E. Gayat, "Which general intensive care unit patients can benefit from placement of the pulmonary artery catheter?," *Crit Care*, vol. 10, p. S7, 2006.
- [88] C. Richard, J. Warszawski, N. Anguel, N. Deye, A. Combes, D. Barnoud, T. Boulain, Y. Lefort, M. Fartoukh, F. Baud, A. Boyer, L. Brochard, J.-L. Teboul, French Pulmonary Artery Catheter Study Group, "Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial.," *JAMA*, vol. 290, no. 20, pp. 2713–2720, Nov. 2003.

- [89] J. R. Le Gall, S. Lemeshow, and F. Saulnier, "A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study.," *JAMA*, vol. 270, no. 24, pp. 2957–2963, Dec. 1993.
- [90] J. L. Vincent, R. Moreno, J. Takala, S. Willatts, A. De Mendonça, H. Bruining, C. K. Reinhart, P. M. Suter, and L. G. Thijs, "The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine.," presented at the Intensive care medicine, 1996, vol. 22, no. 7, pp. 707–710.
- [91] G. Bellani, L. Guerra, G. Musch, A. Zanella, N. Patroniti, T. Mauri, C. Messa, and A. Pesenti, "Lung regional metabolic activity and gas volume changes induced by tidal ventilation in patients with acute lung injury.," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 183, no. 9, pp. 1193–1199, May 2011.

VII. Annexes

Variable	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18
Age												<40						40-59				60-69	70-74	75-79		>80
Fréquence cardiaque				<40							40-69	70-119				120-159		>160								
P. artérielle systolique		<70						70-99				100-199		≥200												
Température												<39			≥39											
PaO ₂ /FIO ₂ (si VA)				<100	100-199	≥200																				
Débit urinaire				<0,5					0,5-0,9			≥1,0														
Urée sanguine												<10,0					10,0-29,9								≥30,0	
Leucocytose			<1,0									1,0-19,9			≥20,0											
Kaliémie										<3,0		3,0-4,9			≥5,0											
Natrémie								<125				125-144	≥145													
HCO ₃ sérique						<15				15-19		≥20														
Bilirubine												<68				68-102,			>102							
Glasgow Coma Score	<6	6-8					9-10	11-13				14-15														
Affection chronique																				Cancer + Métastase	Hémopath maligne					SIDA
Type d'admission												Chirurgie réglée					Médecine		Chirurgie urgente							
Totaux des colonnes																										

Figure 14 : Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) [89]

SOFA score	1	2	3	4
<i>Respiration</i>				
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	< 400	< 300	< 200 —— with respiratory support ——	< 100
<i>Coagulation</i>				
Platelets × 10 ³ /mm ³	< 150	< 100	< 50	< 20
<i>Liver</i>				
Bilirubin, mg/dl (μmol/l)	1.2 – 1.9 (20 – 32)	2.0 – 5.9 (33 – 101)	6.0 – 11.9 (102 – 204)	> 12.0 (> 204)
<i>Cardiovascular</i>				
Hypotension	MAP < 70 mmHg	Dopamine ≤ 5 or dobutamine (any dose) ^a	Dopamine > 5 or epinephrine ≤ 0.1 or norepinephrine ≤ 0.1	Dopamine > 15 or epinephrine > 0.1 or norepinephrine > 0.1
<i>Central nervous system</i>				
Glasgow Coma Score	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6
<i>Renal</i>				
Creatinine, mg/dl (μmol/l) or urine output	1.2 – 1.9 (110 – 170)	2.0 – 3.4 (171 – 299)	3.5 – 4.9 (300 – 440) or < 500 ml/day	> 5.0 (> 440) or < 200 ml/day

Figure 15 : Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score [90]

	Objectif de l'étude	Type d'étude	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Modalités
<i>Clinical database</i>					
14 Rubinfeld, NEJM 2005 [8]	Etude incidence et devenir patients ALI	Prospective Multicentrique	<ul style="list-style-type: none"> - Patients intubés ou au masque facial - ALI selon AECC définition - Hypoxémie aigue avec $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ ou ≤ 200 mmHg (ALI / SDRA) - Infiltrats bilatéraux sur la Rx thoracique concordant avec de l'œdème pulmonaire - absence de signes clinique de surcharge cardiaque gauche ou $\text{PAPO} \leq 18$ mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> - Non habitants du King county - Patients ≤ 6 mois - VMI ≤ 24 heures en post opératoire 	Recueil quotidien du $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ le plus bas sans tenir compte de la PEP J0 quand $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg avec $\text{FiO}_2 \geq 0,4$
15 Bersten, AJRCCM 2002 [4]	Etude incidence, étiologies et mortalité ALI et ARDS en Australie	Prospective Multicentrique	<ul style="list-style-type: none"> - VMI, VNI ou CPAP > 12 heures - ALI selon AECC définition - Hypoxémie aigue avec $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ ou ≤ 200 mmHg (ALI / SDRA) - Infiltrats bilatéraux sur la Rx thoracique concordant avec de l'œdème pulmonaire - absence de signes clinique de surcharge cardiaque gauche ou $\text{PAPO} \leq 18$ mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> - Défaillance cardiaque gauche comme première cause de défaillance respiratoire aigue - Maladie respiratoire chronique comme cause de défaillance respiratoire - Admission antérieure pour ALI au cours de l'hospitalisation actuelle - Shunt extrapulmonaire 	
16 Needham CC 2006 [81]	Etude du devenir à 24 mois des patients ALI/SDRA selon les traitements employés et particulièrement Vt faible	Prospective Multicentrique	<ul style="list-style-type: none"> - Patients sous ventilation mécanique - ALI selon AECC définition - Hypoxémie aigue avec $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ ou ≤ 200 mmHg (ALI / SDRA) - Infiltrats bilatéraux sur la Rx thoracique concordant avec de l'œdème pulmonaire - Absence de signes clinique de surcharge cardiaque gauche ou $\text{PAPO} \leq 18$ mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> - ALI/SDRA > 96 heures avant inclusion - VMI > 5 jours avant inclusion - ALI/SDRA préexistant à l'admission - Espérance de vie ≤ 6 mois - Limitation thérapeutique - Résection pulmonaire - incapacité à parler ou comprendre l'anglais - Sans domicile fixe 	
17 Britos, CCM 2011 [77]	Etude de la valeur prédictive sur la mortalité de la FiO_2 et de la PEP à l'admission en plus du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	Rétrospective 4 Etudes cliniques déjà publiées -ARDS Network 2000 -Brower, 2004 -Weidemann 2006 -Wheeler,2006			

<p>ARDS Network, NEJM 2000 [34]</p>	<p>Comparaison faible volume courant et volume courant traditionnel dans la prise en charge ventilatoire du SDRA</p>	<p>Prospective Multicentrique</p>	<p>- Patients intubés ventilés - Hypoxémie aigue avec $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg - Apparition récente d'infiltrats bilatéraux sur la Rx thoracique concordant avec de l'œdème pulmonaire - Absence de signes clinique de surcharge cardiaque gauche ou PAPO ≤ 18 mmHg</p>	<p>- SDRA > 36 heures - Age > 18 ans - Inclusion dans un autre protocole < 30 jours - Femme enceinte - Hypertension intracrânienne - Pathologie neuromusculaire - Drépanocytose - Insuffisance respiratoire chronique - Poids > 1 kg/cm de taille - Brûlure > 30 % surface corporelle - Espérance de vie < 6 mois - Transplantation de moelle ou transplantation - Maladie hépatique avec Child-Pugh C - Patient refusant réanimation invasive - Refus d'inclusion par le praticien</p>	<p>- Ventilation mécanique en VAC - Algorithme de ventilation reliant le réglage de la FiO_2 et de la PEP</p>
<p>Brower, NEJM 2004 [38]</p>	<p>Etude PEP élevée</p>	<p>Prospective Multicentrique</p>	<p>- Patients intubés ventilés - Hypoxémie aigue avec $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg - Apparition récente d'infiltrats bilatéraux sur la Rx thoracique concordant avec de l'œdème pulmonaire - Absence de signes clinique de surcharge cardiaque gauche ou PAPO ≤ 18 mmHg</p>	<p>- SDRA > 36 heures - Age > 13 ans - Inclusion dans un autre protocole < 30 jours - Femme enceinte - Pathologie neuromusculaire - Hypertension intracrânienne - Insuffisance respiratoire chronique - Poids > 1 kg/cm de taille - Brûlure > 40 % surface corporelle - Insuffisance hépatique - Espérance de vie < 6 mois - Drépanocytose - Transplantation de moelle ou pulmonaire - Refus d'inclusion par le praticien</p>	<p>- Ventilation mécanique en VAC avec volume courant de 6 mL/kg de poids prédit avec pression de plateau ≤ 30 cmH₂O - Algorithme de ventilation reliant le réglage de la FiO_2 et de la PEP</p>
<p>Wiedemann, NEJM 2006 [49]</p>	<p>Evaluation du fluid management chez les patients en SDRA</p>	<p>Prospective Multicentrique</p>	<p>- Patients intubés ventilés - Hypoxémie aigue avec $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg - Apparition récente d'infiltrats bilatéraux sur la Rx thoracique concordant avec de l'œdème pulmonaire - Absence de signes clinique de surcharge cardiaque gauche - Voie veineuse centrale</p>	<p>- ALI > 48 heures - Refus d'inclusion par le praticien - Présence d'un cathéter artériel pulmonaire antérieur au début de l'ALI - Insuffisance respiratoire chronique - Infarctus du myocarde récent - Espérance de vie < 6 mois - Indication de dialyse - Transplantation de moelle ou pulmonaire - Insuffisance hépatique - Vasculature avec hémorragie intra-alvéolaire</p>	<p>Ventilation mécanique en mode VAC avec faible volume pulmonaire Pose voie veineuse centrale et monitoring par cathéter artériel pulmonaire</p>

				<ul style="list-style-type: none"> - Consentement impossible à recueillir ou refus de consentement - Pathologie neuromusculaire - Obésité morbide - Accès à voie veineuse centrale non possible 	
<p>Wheeler, NEJM 2006 [78]</p>	<p>Etude de l'intérêt des cathéters artériel pulmonaire dans la prise en charge du SDRA</p>	<p>Prospective Multicentrique</p>	<p>- Patients intubé et ventilés</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypoxémie aigue < 28 jours avec PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg - Apparition récente d'infiltrats bilatéraux sur la Rx thoracique concordant avec de l'œdème pulmonaire - Absence de signes clinique de surcharge cardiaque gauche - Evolution du SDRA < 24 heures - Voie veineuse centrale 	<ul style="list-style-type: none"> - Refus d'inclusion par le praticien - Refus de pose de voie veineuse centrale ou de cathéter artériel pulmonaire - Refus ou impossibilité de ventiler à bas volume courant (6 mL/kg de poids prédit) - Présence d'un cathéter artériel pulmonaire antérieur au début de l'ALI - ALI > 48 heures d'évolution - Age < 13 ans - Brûlure > 40 % surface corporelle - Infarctus du myocarde < 30 jours - Transplantation de moelle ou pulmonaire - Pathologie respiratoire sévère - Refus de réanimation invasive - Pathologie neuromusculaire - Obésité morbide (Poids > 1 kg/cm de taille) - Vascularite avec hémorragie intra-alvéolaire - Femme enceinte - Allergie au furosémide - Défaillance rénale avec indication de dialyse - Maladie hépatique avec Child-Pugh C 10-15 - Espérance de vie < 6 mois 	<p>Ventilation mécanique en mode VAC avec faible volume pulmonaire (6 mL/kg de poids prédit)</p>
<p><i>Physiological database</i></p>					
<p>18 Bellani AJRCCM, 2011 [91]</p>	<p>Evaluation de la relation entre la mobilisation de volume gazeux induit par le volume courant et activité pulmonaire métabolique</p>	<p>Prospective Monocentrique</p>	<p>- Patients intubés et ventilés</p> <ul style="list-style-type: none"> - PEP ≥ 8 cmH₂O - ALI selon AECC définition - Hypoxémie aigue avec PaO₂/FiO₂ ≤ 300 ou 200 mmHg (ALI / SDRA) - Infiltrats bilatéraux sur la Rx thoracique concordant avec de l'œdème pulmonaire - absence de signes clinique de surcharge cardiaque gauche ou PAPO ≤ 18 mmHg - TDM thoracique réalisée 	<ul style="list-style-type: none"> - Age < 18 ans - Femme enceinte - scanner thoracique non réalisable ou contre-indiqué - Chirurgie pulmonaire dans les 4 mois précédents l'étude - Oligurie/anurie - Cancer connu ou suspecté - BPCO 	

<p>19 Terragni, AJRCCM 2007 [79]</p>	<p>Etude de l'hyperinflation ventilatoire</p>	<p>Prospective Monocentrique</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Age \geq 18 ans - Patients intubés et ventilés - Diagnostique de SDRA selon l'AECC définition 	<ul style="list-style-type: none"> - SDRA > 72 heures - PAPO > 18 mmHg - Antécédents d'arythmie - Angor, Infarctus du myocarde < 1 mois - BPCO - Anomalies de la cage thoracique - Drainage thoracique - Distension abdominale - Anomalies intracrânienne - Inclusion dans autre protocole d'étude 	
<p>20 Terragni Anesthesiolog y 2009 [80]</p>	<p>Etude d'un volume courant < 6 ml/kg</p>	<p>Prospective Multicentrique</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Age \geq 18 ans - Patients intubés et ventilés - Diagnostique de SDRA selon l'AECC définition 	<ul style="list-style-type: none"> - SDRA > 72 heures - PAPO > 18 mmHg - Antécédents d'arythmie - Angor, Infarctus du myocarde > 1 mois - BPCO - Anomalies de la cage thoracique - Drainage thoracique - Distension abdominale - Anomalies intracrânienne - Femme enceinte - IMC > 30 kg/m² 	

Tableau 26 : Tableau descriptif des différentes études utilisées lors de l'élaboration de la définition de Berlin. [10]

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction : La nouvelle définition de Berlin du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) a été récemment établie dans le but de mieux définir cette entité, définir un sous groupe de SDRA grave et mieux prédire la mortalité. Le but de ce travail est d'évaluer prospectivement la mortalité à 28 et 90 jours des patients en SDRA selon les trois stades de la définition de Berlin.

Matériels et méthodes : Une étude prospective monocentrique a été réalisée dans un service de réanimation médicale de Novembre 2011 à Juillet 2013. Les critères d'inclusion étaient : patient admis en réanimation ≥ 18 ans présentant une défaillance respiratoire aiguë < 7 jours avec un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg nécessitant une assistance ventilatoire, des opacités bilatérales à la radiographie thoracique non complètement expliquées par une atélectasie, une pleurésie ou un nodule. Les critères d'exclusion étaient : œdème d'origine exclusivement cardiogénique, limitation des thérapeutiques antérieure à l'inclusion.

Résultats : Durant la période étudiée, 1252 patients étaient admis. 125 (10 %) remplissaient les critères d'inclusion. Parmi eux, 12 (9,6 %) étaient non classables. 113 (90,4 %) étaient classés selon la définition de Berlin : 10 (8,8 %) patients dans le groupe Léger, 42 (37,2 %) dans le groupe Modéré et 61 (54 %) dans le groupe Sévère. Le groupe Sévère avait un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ et une compliance pulmonaire plus bas ainsi qu'un espace mort plus élevé. La mortalité était plus élevée dans le groupe Sévère à 28 et 90 jours. La mortalité entre les groupes Léger et Modéré n'était pas significativement différente. En analyse multivariée, l'âge, le SAPS II et le score SOFA étaient des facteurs indépendants de mortalité à J28 et J90. En revanche, le groupe Sévère n'était pas un facteur indépendant de mortalité à J28 et à J90.

Conclusion : Le groupe Sévère selon la définition de Berlin n'est pas un facteur de risque indépendant de mortalité à J28 ni à J90.

TITRE EN ANGLAIS

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) : Does the ARDS Berlin definition better predict clinical outcomes ?

THÈSE DE MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2014

MOTS CLEFS : Syndrome de détresse respiratoire aiguë ; SDRA ; Définition de Berlin ; Définition de l'*American-European Consensus Conference*; Epidémiologie ; Facteurs prédictifs de mortalité

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
