

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTÉ DE MÉDECINE

\*\*\*\*\*

ANNEE 2012

BIOPSIE PULMONAIRE CHIRURGICALE EN RÉANIMATION CHEZ LES  
PATIENTS HYPOXÉMIQUES ET VENTILÉS MÉCANIQUEMENT :  
ETUDE RÉTROSPECTIVE SUR QUATORZE ANS.

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 8 Octobre 2012

par Elodie VANDEIX

née le 11 Janvier 1983, à LIMOGES (87)

Examineurs de la thèse

M. le Professeur MELLONI Boris .....Président  
M. le Professeur BONNAUD François .....Juge  
M. le Professeur VERGNENEGRE Alain.....Juge  
M. le Professeur VIGNON Philippe .....Juge  
M. le Docteur CLAVEL Marc .....Membre invité  
M. le Docteur PESTEIL Francis .....Membre invité



UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTÉ DE MÉDECINE

\*\*\*\*\*

ANNEE 2012

BIOPSIE PULMONAIRE CHIRURGICALE EN RÉANIMATION CHEZ LES  
PATIENTS HYPOXÉMIQUES ET VENTILÉS MÉCANIQUEMENT :  
ETUDE RÉTROSPECTIVE SUR QUATORZE ANS.

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 8 Octobre 2012

par Elodie VANDEIX

née le 11 Janvier 1983, à LIMOGES (87)

Examineurs de la thèse

M. le Professeur MELLONI Boris .....Président  
M. le Professeur BONNAUD François .....Juge  
M. le Professeur VERGNENEGRE Alain.....Juge  
M. le Professeur VIGNON Philippe .....Juge  
M. le Docteur CLAVEL Marc .....Membre invité  
M. le Docteur PESTEIL Francis .....Membre invité



Université  
de Limoges

FACULTÉ  
DE MÉDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

ASSESEURS :  
Monsieur le Professeur Marc LASKAR  
Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU  
Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS** :

|  |   |
|--|---|
| <b>ABOYANS</b> Victor                      | CARDIOLOGIE                               |
| <b>ACHARD</b> Jean-Michel                  | PHYSIOLOGIE                               |
| <b>ADENIS</b> Jean-Paul<br>(CS)            | OPHTALMOLOGIE                             |
| <b>ALAIN</b> Sophie                        | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE                   |
| <b>ALDIGIER</b> Jean-Claude                | NEPHROLOGIE                               |
| <b>ARCHAMBEAUD</b> Françoise<br>(CS)       | MEDECINE INTERNE                          |
| <b>ARNAUD</b> Jean-Paul<br>TRAUMATOLOGIQUE | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET                 |
| <b>AUBARD</b> Yves<br>(CS)                 | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE                   |
| <b>BEDANE</b> Christophe                   | DERMATOLOGIE-VENERELOGIE                  |
| <b>BERTIN</b> Philippe<br>(CS)             | THERAPEUTIQUE                             |
| <b>BESSEDE</b> Jean-Pierre<br>(CS)         | O.R.L.                                    |
| <b>BONNAUD</b> François                    | PNEUMOLOGIE                               |
| <b>BONNETBLANC</b> Jean-Marie<br>(CS)      | DERMATOLOGIE - VENERELOGIE                |
| <b>BORDESSOULE</b> Dominique<br>(CS)       | HEMATOLOGIE                               |
| <b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis               | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE |

|  |   |
|--|---|
| <b>CLAVERE</b> Pierre<br>(CS)                    | RADIOTHERAPIE                             |
| <b>CLEMENT</b> Jean-Pierre<br>(CS)               | PSYCHIATRIE D'ADULTES                     |
| <b>COGNE</b> Michel<br>(CS)                      | IMMUNOLOGIE                               |
| <b>COLOMBEAU</b> Pierre <b>(SUR. 31.08.2014)</b> | UROLOGIE                                  |
| <b>CORNU</b> Elisabeth                           | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE |
| <b>COURATIER</b> Philippe<br>(CS)                | NEUROLOGIE                                |
| <b>DANTOINE</b> Thierry                          | GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT   |
| <b>DARDE</b> Marie-Laure<br>(CS)                 | PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE                |
| <b>DAVIET</b> Jean-Christophe                    | MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION      |
| <b>DESCAZEAUD</b> Aurélien                       | UROLOGIE                                  |
| <b>DESSPORT</b> Jean-Claude                      | NUTRITION                                 |
| <b>DRUET-CABANAC</b> Michel<br>(CS)              | MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL              |
| <b>DUMAS</b> Jean-Philippe<br>(CS)               | UROLOGIE                                  |
| <b>DUMONT</b> Daniel <b>(SUR. 31.08.2012)</b>    | MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL              |
| <b>ESSIG</b> Marie                               | NEPHROLOGIE                               |
| <b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure                       | MEDECINE INTERNE                          |
| <b>FEISS</b> Pierre <b>(SUR. 31.08.2013)</b>     | ANESTHESIOLOGIE- REANIMATION              |
| <b>FEUILLARD</b> Jean<br>(CS)                    | HEMATOLOGIE                               |
| <b>FOURCADE</b> Laurent<br>(CS)                  | CHIRURGIE INFANTILE                       |
| <b>FUNALOT</b> Benoît                            | BIOCHIMIE et BILOGIE MOLECULAIRE          |
| <b>GAINANT</b> Alain<br>(CS)                     | CHIRURGIE DIGESTIVE                       |
| <b>GUIGONIS</b> Vincent                          | PEDIATRIE                                 |
| <b>JACCARD</b> Arnaud                            | HEMATOLOGIE                               |
| <b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile               | IMMUNOLOGIE                               |

|   |  |
|---|--|
| <b>LABROUSSE</b> François<br>(CS)                 | ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES                  |
| <b>LACROIX</b> Philippe                           | MEDECINE VASCULAIRE                                  |
| <b>LASKAR</b> Marc<br>(CS)                        | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE            |
| <b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne<br>(CS)             | PEDIATRIE  |
| <b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique                   | HEPATOLOGIE  |
| <b>MABIT</b> Christian<br>(CS)                    | ANATOMIE   |
| <b>MAGY</b> Laurent                               | NEUROLOGIE   |
| <b>MARQUET</b> Pierre                             | PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE                           |
| <b>MATHONNET</b> Muriel                           | CHIRURGIE DIGESTIVE                                  |
| <b>MAUBON</b> Antoine<br>(CS)                     | RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE                      |
| <b>MELLONI</b> Boris<br>(CS)                      | PNEUMOLOGIE  |
| <b>MERLE</b> Louis<br>(CS)                        | PHARMACOLOGIE CLINIQUE                               |
| <b>MONTEIL</b> Jacques<br>(CS)                    | BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE                    |
| <b>MOREAU</b> Jean-Jacques<br>(CS)                | NEUROCHIRURGIE                                       |
| <b>MOULIES</b> Dominique <b>(SUR. 31.08.2013)</b> | CHIRURGIE INFANTILE                                  |
| <b>MOUNAYER</b> Charbel                           | RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE                      |
| <b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie<br>(CS)            | ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION                          |
| <b>PARAF</b> François                             | MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE                 |
| <b>PLOY</b> Marie-Cécile<br>(CS)                  | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE                              |
| <b>PREUX</b> Pierre-Marie                         | EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE<br>ET PREVENTION |
| <b>ROBERT</b> Pierre-Yves                         | OPHTALMOLOGIE  |
| <b>SALLE</b> Jean-Yves<br>(CS)                    | MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION                 |

|  |  |
|--|--|
| <b>SAUTEREAU</b> Denis<br>(CS)                     | GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE                     |
| <b>STURTZ</b> Franck<br>(CS)                       | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE                    |
| <b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre               | ENDOCRINOLOGIE , DIABETE ET MALADIES<br>METABOLIQUES |
| <b>TREVES</b> Richard                              | RHUMATOLOGIE   |
| <b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole<br>(CS)              | CANCEROLOGIE   |
| <b>VALLAT</b> Jean-Michel <b>(SUR. 31.08.2014)</b> | NEUROLOGIE   |
| <b>VALLEIX</b> Denis                               | ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE                          |
| <b>VERGNENEGRE</b> Alain<br>(CS)                   | EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE<br>DE LA SANTE et PREVENTION |
| <b>VIDAL</b> Elisabeth<br>(CS)                     | MEDECINE INTERNE                                     |
| <b>VIGNON</b> Philippe                             | REANIMATION  |
| <b>VIROT</b> Patrice<br>(CS)                       | CARDIOLOGIE  |
| <b>WEINBRECK</b> Pierre<br>(CS)                    | MALADIES INFECTIEUSES                                |
| <b>YARDIN</b> Catherine<br>(CS)                    | CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE                              |

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

|                                       |                                   |
|---------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>AJZENBERG</b> Daniel               | PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE        |
| <b>ANTONINI</b> Marie-Thérèse<br>(CS) | PHYSIOLOGIE                       |
| <b>BOURTHOUMIEU</b> Sylvie            | CYTOLOGIE et HISTOLOGIE           |
| <b>BOUTEILLE</b> Bernard              | PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE        |
| <b>CHABLE</b> Hélène                  | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE |
| <b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine      | ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)    |
| <b>ESCLAIRE</b> Françoise             | BIOLOGIE CELLULAIRE               |
| <b>FUZIER</b> Régis                   | ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION       |
| <b>HANTZ</b> Sébastien                | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE           |

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b>LAROCHE</b> Marie-Laure     | PHARMACOLOGIE CLINIQUE                            |
| <b>LE GUYADER</b> Alexandre    | CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE         |
| <b>MARIN</b> Benoît            | EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION |
| <b>MOUNIER</b> Marcelle        | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE    |
| <b>PICARD</b> Nicolas          | PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE                        |
| <b>QUELVEN-BERTIN</b> Isabelle | BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE                 |
| <b>TERRO</b> Faraj             | BIOLOGIE CELLULAIRE                               |
| <b>VERGNE–SALLE</b> Pascale    | THERAPEUTIQUE                                     |
| <b>VINCENT</b> François        | PHYSIOLOGIE                                       |

#### **PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

|                       |                |
|-----------------------|----------------|
| <b>CAIRE</b> François | NEUROCHIRURGIE |
|-----------------------|----------------|

#### **P.R.A.G**

|                       |         |
|-----------------------|---------|
| <b>GAUTIER</b> Sylvie | ANGLAIS |
|-----------------------|---------|

#### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS**

|                             |                   |
|-----------------------------|-------------------|
| <b>BUCHON</b> Daniel        | MEDECINE GENERALE |
| <b>BUISSON</b> Jean-Gabriel | MEDECINE GENERALE |

#### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS**

|                           |                   |
|---------------------------|-------------------|
| <b>DUMOITIER</b> Nathalie | MEDECINE GENERALE |
| <b>MENARD</b> Dominique   | MEDECINE GENERALE |
| <b>PREVOST</b> Martine    | MEDECINE GENERALE |



# REMERCIEMENTS

A notre maître et juge,

Monsieur le Professeur MELLONI Boris

Professeur des Université de Pneumologie

Pour me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie pour votre confiance durant toutes ces longues années d'apprentissage.

A notre maître et juge,

Monsieur le Professeur BONNAUD François

Professeur des Université de Pneumologie

Pour me faire l'honneur de participer à ce jury. Vous m'avez enseigné la pneumologie et m'avez fait découvrir la richesse de cette spécialité, veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A notre maître et juge,

Monsieur le Professeur VERGNENEGRE Alain

Professeur des Université d'Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention

Pour me faire l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie pour votre confiance durant toutes ces longues années à travailler ensemble.

A notre maître et juge,

Monsieur le Professeur VIGNON Philippe

Professeur des Université de Réanimation

Pour avoir accepté sans hésitation de juger ma thèse. Je vous remercie de m'avoir reçue dans votre service et de m'avoir permise de parfaire ma formation.

A notre maître et juge,

Monsieur le Docteur CLAVEL Marc

Praticien hospitalier

Service de Réanimation Polyvalente

Qui est à l'origine de ce projet et qui a dirigé ce travail. Merci pour tes conseils et ton aide précieuse pour la rédaction de ce manuscrit. Merci pour ta confiance tout au long de ce travail. Merci pour ta gentillesse et ton soutien constant.

A notre maître et juge,

Monsieur le Docteur PESTEIL

Praticien hospitalier

Service de Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire

Pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail et votre participation à ce jury. Pour votre relecture et vos conseils éclairés.

A ma famille, mes parents, mon frère Frédéric, ma belle-sœur pour votre présence et votre affection.

A ma sœur, Aurélie, merci pour tes encouragements et ton écoute durant ces longues années. Tu as toujours cru en moi et tu m'as toujours soutenu dans mes choix. C'est toi qui me manqueras le plus en ce jour, mais ta place restera réservée au premier rang.

A Mickaël, pour ta présence, ton soutien et ton affection.

A mes amis, Céline, Mathieu, Romain, Paul et les autres, pour leur soutien sans faille.

A tous mes co-internes pour leur bonne humeur.

Aux personnels médicaux et paramédicaux que j'ai côtoyés pendant ces nombreuses années, pour leur accueil.

# SOMMAIRE

|  |    |
|--|----|
| REMERCIEMENTS .....                              | 7  |
| SOMMAIRE .....                                   | 10 |
| PRINCIPALES ABREVIATIONS.....                    | 11 |
| INTRODUCTION .....                               | 13 |
| PREMIERE PARTIE: .....                           | 14 |
| GENERALITES .....                                | 14 |
| 1. SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE AIGUE ..... | 15 |
| 2. PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES .....  | 25 |
| 3. OUTILS DIAGNOSTIQUES .....                    | 32 |
| DEUXIEME PARTIE: .....                           | 48 |
| ETUDE CLINIQUE .....                             | 48 |
| 1. INTRODUCTION .....                            | 49 |
| 2. MATERIELS ET METHODES.....                    | 50 |
| 3. RESULTATS .....                               | 58 |
| 4. DISCUSSION .....                              | 67 |
| CONCLUSION.....                                  | 73 |
| ANNEXES .....                                    | 74 |
| BIBLIOGRAPHIE .....                              | 80 |
| TABLES DES MATIERES.....                         | 89 |
| TABLES DES ILLUSTRATIONS.....                    | 91 |
| TABLES DES TABLEAUX.....                         | 92 |

# PRINCIPALES ABREVIATIONS

ALAT: Latin American Thoracic Association

ALI: Acute Lung Injury

APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II

ATS: American Thoracic Society

BPC: Biopsie Pulmonaire Chirurgicale

BTB: Biopsie Trans-Bronchique

CBA: Carcinome Bronchiolo-Alvéolaire

CMV: Cytomégalovirus

CO: monoxyde d'azote

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure

DAD: Dommage Alvéolaire Diffus

DCD : Décédé

ERS: European Respiratory Society

FiO<sub>2</sub>: Fraction inspirée en Oxygène

FPI: Fibrose Pulmonaire Idiopathique

HTAP: Hypertension Artérielle Pulmonaire

HES: Hématéine-Eosine-Safran

IL-1: Interleukine-1

IL-1ra: Antagoniste au Récepteur de l'Interleukine-1

IL-10: Interleukine-10

JRS: Japan Respiratory Society

LBA: Lavage Bronchiolo-Alvéolaire

LIS: Lung Injury Score

NS: Non Significatif

OSF: Organ Score Failure

PaCO<sub>2</sub>: Pression partielle en dioxyde de carbone

PaO<sub>2</sub>: Pression partielle d'Oxygène dans le sang artérielle

PAP0: Pression Artérielle Pulmonaire d'Occlusion

PAVM: Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

PCR: Polymerase Chain Reaction

PEP: Pression Expiratoire Positive

PID: Pneumopathie Interstitielle Diffuse

PINS: Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique

PO: Pneumopathie Organisée

SaO<sub>2</sub>: Saturation Artérielle en Oxygène

SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II

SDRA: Syndrome Détresse Respiratoire Aiguë

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

TGF- $\beta$ : Transforming Growth Factor- $\beta$

TNF- $\alpha$ : Tumor Necrosis Factor- $\alpha$

UFC/ml: Unité Formant Colonie par millilitre

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine

# INTRODUCTION

Le diagnostic étiologique d'infiltrats pulmonaires bilatéraux chez les patients hypoxémiques et ventilés mécaniquement ou la persistance d'infiltrats diffus dont la cause demeure inexpliquée reste un problème majeur et quotidien en réanimation. Parmi les patients admis en réanimation pour une détresse respiratoire aiguë, le diagnostic étiologique, dans cette population hétérogène, peut s'avérer difficile. Les outils d'investigation présentent malheureusement un rendement diagnostique très limité dans beaucoup de situations. La prescription de traitements empiriques potentiellement délétères est parfois effectuée, sans diagnostic de certitude.

La biopsie pulmonaire chirurgicale a été reconnue comme sûre chez les patients intubés sous ventilation mécanique dans de nombreuses études. En pratique, ce geste invasif est redouté et sa réalisation est loin d'être systématique. La balance entre le bénéfice et les risques chez ces patients hypoxémiques et ventilés n'est pas clairement définie. Par conséquent, de nombreux cliniciens hésitent à réaliser cet examen dans ces conditions. Cependant, la décision de réaliser une biopsie pulmonaire chirurgicale chez un patient intubé hypoxémique repose sur la volonté d'obtenir un diagnostic spécifique et des informations sur le pronostic, et par conséquent de proposer au patient la prise en charge et le traitement les plus adaptés, sans ignorer une pathologie potentiellement curable non diagnostiquée par les techniques habituelles.

La question reste de savoir si la biopsie pulmonaire chirurgicale est utile au patient et si les complications qu'elle peut engendrer sont acceptables.

Après quelques généralités, nous rapporterons une étude rétrospective de biopsies pulmonaires chirurgicales à thorax ouvert, en réanimation, menée au CHU de Limoges d'août 1998 à janvier 2012.

PREMIERE PARTIE:

GENERALITES



# 1. SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE AIGUE

## 1.1 Epidémiologie

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est une affection sévère, pour laquelle la compréhension physiopathologique ainsi que la prise en charge ventilatoire ont beaucoup progressé.

De nombreux travaux ont évalué l'incidence du SDRA parmi les patients admis en réanimation. L'incidence rapportée du SDRA est variable selon les études entre 5 et 59 pour 100 000 habitants par an (1-5). Les séries européennes retrouvent des taux plus bas que les séries américaines. Dans une étude prospective multicentrique, Esteban a analysé les caractéristiques de 5183 patients admis en réanimation pour une détresse respiratoire aiguë (6). La cause était dans 4,5% des cas un SDRA.

Malgré une amélioration des connaissances de la physiopathologie de SDRA, le taux de mortalité reste élevé, entre 35 et 55% selon les travaux (1-5). Une revue systématique des 89 études prospectives observationnelles ou randomisées publiées entre 1984 et 2006 sur le SDRA, incluant au moins 50 patients et analysant la mortalité, a été menée (7). Les données épidémiologiques ont été extraites d'études randomisées qui portaient sur d'autres problématiques (prise en charge ventilatoire, sédation, corticothérapie, remplissage vasculaire). Pour les 18 218 patients recensés, la mortalité globale était de 43,6%. Cette mortalité était retrouvée plus élevée pour les études observationnelles (48,2%) comparativement aux études randomisées (37,5%) pour l'ensemble de la période d'étude.

Il existe plusieurs facteurs de risque de mortalité en fonction du contexte et des signes cliniques et biologiques (Tableau I).

Tableau I : Ensemble des facteurs de risque de mortalité au cours du SDRA

| <b>FACTEURS DE RISQUES DE MORTALITE DANS LE SDRA</b>  |
|---|
| <b>Contexte</b><br>Âge élevé<br>Score de gravité élevé à l'admission<br>Présence d'une immunosuppression<br>Durée d'hospitalisation avant le SDRA |
| <b>Signes clinico-biologiques</b><br>Défaillance hémodynamique à l'admission<br>Acidose avec pH <7,30<br>Survenue d'un pneumothorax               |

## 1.2 Définition

La Conférence de consensus américano-européenne de 1994 a eu pour but d'harmoniser les critères diagnostiques (8). Le consensus, actuellement accepté, inclut les critères suivants :

- une insuffisance respiratoire aiguë,
- la présence d'un infiltrat pulmonaire bilatéral,
- un rapport de pression partielle artérielle d'oxygène sur fraction inspirée d'oxygène ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )  $\leq 200$  mmHg,
- l'absence d'évidence clinique d'hypertension auriculaire gauche ou une PAPO  $\leq 18$  mmHg.

Une entité clinique proche du SDRA appelée « acute lung injury » (ALI) pour « agression pulmonaire aiguë », mais moins sévère en termes d'hypoxémie ( $200 < \text{rapport } \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  mmHg), est également définie par le consensus.

La définition, à laquelle ce groupe d'experts européens et américains a abouti, n'a pas été testée en termes de pertinence et d'épidémiologie dans beaucoup d'essais et ne reflète en aucune manière la gravité de la maladie. Cette définition, qui a le mérite de la simplicité, a cependant l'inconvénient

d'identifier une population de patients relativement hétérogènes et de ne pas inclure les comorbidités de chaque patient inclus.

Récemment, une nouvelle définition, dite « Définition de Berlin » a été proposée pour pallier aux limites de l'ancienne définition (9). Celle-ci introduit la notion de délai de survenue plus large que précédemment et la notion d'ALI disparaît donc au profit d'une forme minime du SDRA (Tableau II).

Tableau II : Ensemble des critères de SDRA de la définition de Berlin

| <b>Définition de Berlin du Syndrome de détresse respiratoire aiguë</b> |   |
|--|---|
| Délai de survenue  | Moins d'1 semaine   |
| Imagerie thoracique  | Opacités bilatérales (autres que des épanchements, nodules ou collapsus)  |
| Origine de l'œdème   | Détresse respiratoire non expliquée par une décompensation cardiaque ou une surcharge hydrique<br><br>Nécessité d'une évaluation objective (échographie) pour exclure un œdème hydrostatique  |
| Oxygénation<br>Léger<br>Modéré<br>Sévère                               | 200 mmHg < PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 300 mmHg avec Pep ou CPAP ≥ 5 cmH <sub>2</sub> O<br>100 mmHg < PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 200 mmHg avec Pep ≥ 5 cmH <sub>2</sub> O<br>100 mmHg < PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> avec Pep ≥ 5 cmH <sub>2</sub> O |

Trois niveaux de sévérité de SDRA sont proposés : léger, modéré et sévère. Ils sont associés à un taux accru de mortalité, respectivement 27%, 32% et 45%, et une plus grande durée moyenne de ventilation mécanique, respectivement 5 (2-11) jours 7 (4-14) jours et 9 (5-17) jours.

## 1.3 Etiologies

Les patients atteints de SDRA constituent une population très hétérogène.

On distingue deux types de SDRA :

- primaire, liée à une agression directe de l'alvéole,
- secondaire, liée à une agression indirecte systémique. (Tableau III)

Tableau III : Ensemble des causes de SDRA

| <b>CAUSES PULMONAIRES DIRECTES</b>  | <b>CAUSES EXTRA-PULMONAIRES INDIRECTES</b>                    |
|---|---|
| <b>Pneumopathies</b> bactérienne<br>virale<br>fongique<br>parasitaire       | <b>Choc</b> polytraumatisme<br>Anoxie<br>Ischémie/reperfusion |
| <b>Inhalations</b> liquide gastrique<br>noyade<br>fumées                    | <b>Sepsis</b>   |
| <b>Embolies</b> graisseuse<br>gazeuse<br>amniotique                         | <b>Polytransfusion</b><br><b>Circulation extra-corporelle</b> |
| <b>Infiltration</b> vascularite<br>hémopathie<br>lymphangite carcinomateuse | <b>Toxiques</b>   |
| <b>Contusion pulmonaire</b>   | <b>Divers</b>   |

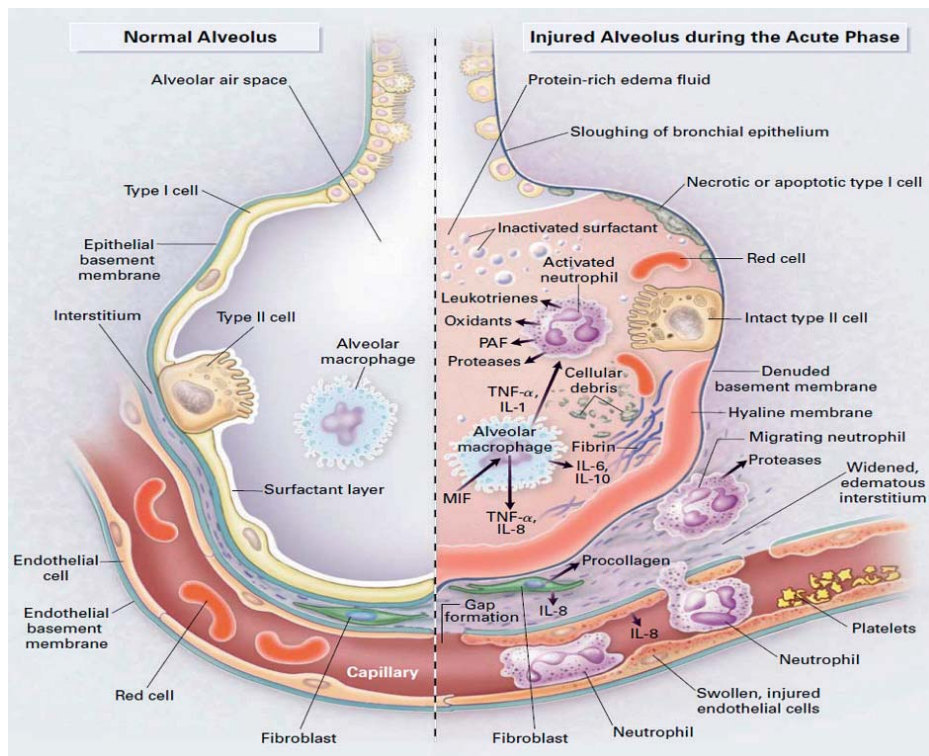
Dans une étude prospective et multicentrique européenne (10), portant sur 401 patients admis en réanimation pour un SDRA, 56% étaient secondaires à une cause directe, 20% à une cause indirecte, 21% à une cause mixte et 3% des cas étaient de cause inconnue. La première étiologie était représentée par les pneumopathies infectieuses (45%), puis les sepsis sévères (24%), les inhalations (15%), les contusions pulmonaires (11%), et les polytransfusions (5%). Il n'y aurait pas de différence de mortalité entre SDRA liés à une atteinte directe ou indirecte (11).

Malgré des investigations extensives, incluant des techniques d'imageries et microbiologiques, l'étiologie du SDRA reste non déterminée chez 5 à 10% des malades.

## 1.4 Anatomopathologie

Le SDRA résulte d'une agression qui enclenche une cascade inflammatoire, assortie d'un dommage des alvéoles et de l'endothélium capillaire pulmonaire. Au cours du SDRA, vont se succéder, voire coexister, trois phases que l'on peut distinguer d'un point de vue anatomopathologique. Elles peuvent être à l'origine d'une grande hétérogénéité des lésions pulmonaires chez un même patient.

Dans la phase exsudative, des lésions de la membrane alvéolo-capillaire sont observées, déclenchées par une pathologie pulmonaire ou extra-pulmonaire (12). Un exsudat intra-alvéolaire et interstitiel composé de protéines plasmatiques, de fibrine, de cytokines et de cellules de l'inflammation, notamment polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, va apparaître par rupture de cette barrière. Les surfaces alvéolaires sont recouvertes de membranes hyalines. Au cours de cette phase, le surfactant alvéolaire est altéré. La lésion histologique typique à ce stade est le dommage alvéolaire diffus. (Figure 1)



**Figure 1** : Mécanismes de lésion de la membrane alvéolo-capillaire au cours de la phase aiguë de SDRA (d'après Ware M. The acute respiratory distress syndrome. NEJM. 2000) (12)

Dans la phase proliférative, on remarque un remodelage de l'interstitium et des espaces alvéolaires sous le contrôle de nombreux médiateurs (comme le TNF- $\alpha$ , l'IL-1, le TGF- $\beta$ , la fibronectine). On note une prolifération des fibroblastes, conduisant à la formation d'un tissu conjonctif immature qui remplit les espaces aériens distaux. Il existe une prolifération des pneumocytes de type II, des cellules endothéliales, des fibroblastes et des macrophages. Un collapsus alvéolaire a lieu dans les zones les plus lésées. Cette étape est indispensable à la régénération épithéliale.

Pendant ces deux phases, il existe une augmentation de la perméabilité capillaire pulmonaire. Une diminution du nombre et du volume de ces capillaires est retrouvée ainsi que des microthrombi.

Dans la phase de fibrose, il existe une résorption de l'œdème. Les espaces alvéolaires et les capillaires vont alors s'obstruer par un dépôt anarchique endo-alvéolaire et septal de collagène de type III puis I et une angiogénèse intra-alvéolaire. (Figure 2)

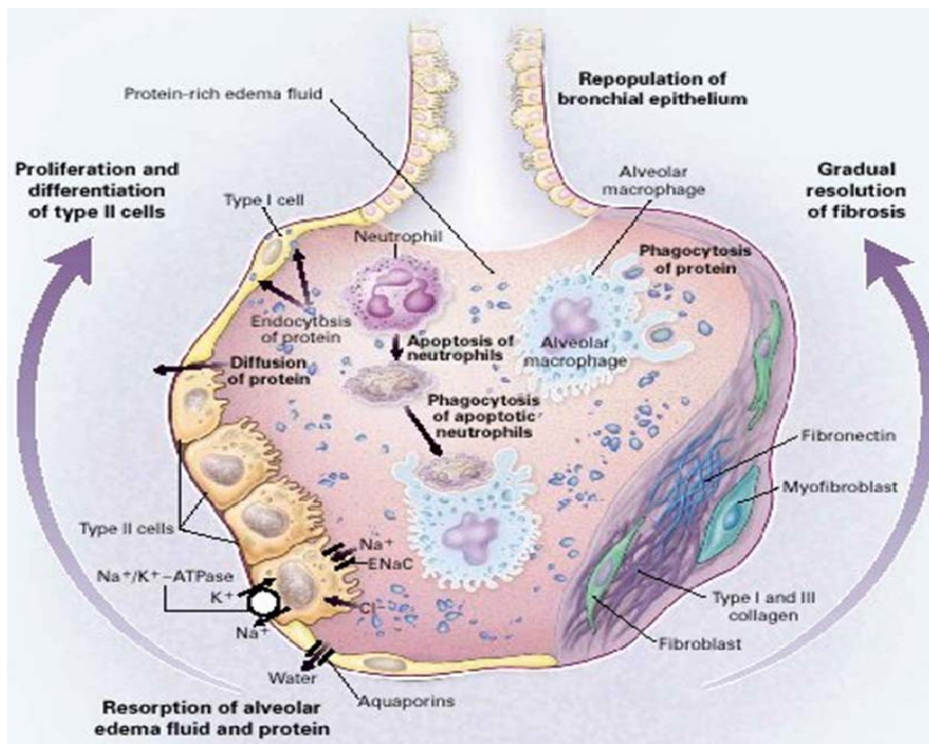


Figure 2 : Mécanismes lésionnels de la phase de fibrose (d'après Ware M. The acute respiratory distress syndrome. NEJM. 2000) (12)

## 1.5 Prise en charge

### 1.5.1 Prise en charge ventilatoire

Le SDRA requiert le plus souvent une ventilation mécanique prolongée, dite protectrice (13). Il s'agit de limiter les volumes et les pressions d'insufflation, afin de limiter les lésions pulmonaires associées aux vols-et barotraumatismes. Il est reconnu que la ventilation mécanique en elle-même engendre des lésions de cisaillement, associées à un processus inflammatoire (14). Les recommandations actuelles préconisent un volume courant compris entre 6 et 8 ml/kg, calculé en fonction du poids idéal théorique prédit par la taille (15, 16).

Il ne faut pas dépasser une pression de plateau de 28 à 30 cmH<sub>2</sub>O (17). Inversement, la diminution trop importante de la pression de plateau est à l'origine d'un dérecrutement et d'un risque accru d'atélectasie.

La pression expiratoire positive (Pep) s'oppose au dérecrutement alvéolaire. Le niveau de la Pep doit permettre d'obtenir une SaO<sub>2</sub> au moins égale à 90%. Il est recommandé qu'elle soit supérieure à 5 cmH<sub>2</sub>O (18, 19). Cependant, la Pep ne génère pas directement de recrutement des zones collabées. Ce recrutement repose davantage sur des manœuvres de recrutement alvéolaire. Elles ne doivent pas être proposées à tous les patients. En effet, seuls les patients présentant une atteinte diffuse sont répondeurs à ces manœuvres.

La ventilation posturale est souvent proposée. Le décubitus ventral améliore les échanges gazeux, et donc l'oxygénation, de la plupart des patients en SDRA. L'étude récente PROSEVA, soumise à publication, montre une amélioration du pronostic des SDRA sévères (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <150) et persistant, et notamment de la survie, des patients ayant bénéficié de décubitus ventral prolongé (16h).

### 1.5.2 Prise en charge générale

Il est recommandé une sédation des patients à la phase aiguë du SDRA ; la priorité étant une adaptation parfaite du patient au ventilateur. Elle permet une réduction des besoins ventilatoires et de la consommation globale en O<sub>2</sub> directement liée à une mise au repos du système respiratoire lors de la sédation. Une sédation minimale efficace est conseillée.

La curarisation est fréquemment utilisée dans la prise en charge des SDRA sévère. La paralysie musculaire peut faciliter l'adaptation à la ventilation mécanique en empêchant les phénomènes d'asynchronisme ventilatoire. La paralysie musculaire induite par les curares permet de diminuer la consommation d'oxygène liée au travail des muscles respiratoires. Par ailleurs, les modifications de compliance de la paroi thoracique secondaire à la paralysie musculaire peuvent améliorer la ventilation mécanique lors du SDRA. Une étude récente randomisée, contre placebo, multicentrique montre que l'utilisation précoce des curares chez les patients atteints d'un



SDRA sévère diminue la durée de ventilation mécanique et augmente la survie au 90<sup>ème</sup> jour, sans augmenter le taux de parésie acquise en réanimation (20). L'effet bénéfique de la curarisation sur la survie a été uniquement constaté pour le sous-groupe de patients présentant un SDRA sévère avec un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <120.

Un point important à soulever est que l'incidence de la pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM), d'origine nosocomiale, durant le SDRA semble être plus élevée (55% contre 28%) que dans le reste de la population ventilée, ce qui engendre de nouveaux épisodes inflammatoires, qui eux-mêmes mènent à la persistance du SDRA (21).

De plus, une prise en charge des complications de décubitus et une nutrition entérale précoce sont indispensables.

### 1.5.3 Prise en charge étiologique

Lors d'un SDRA en aggravation, sans aucune cause identifiée, de nombreux cliniciens combinent de manière empirique un traitement par antibiothérapie à large spectre avec un traitement potentiellement immunosuppresseur (corticostéroïdes). L'impact d'une telle stratégie potentiellement contradictoire peut contribuer à assombrir le pronostic.

Le SDRA est caractérisé par une réaction inflammatoire majeure. La corticothérapie est donc apparue très tôt comme une thérapeutique attrayante. De nombreuses études ont essayé d'évaluer son utilisation : des posologies importantes ou restreintes de corticoïdes, à la phase aiguë ou à la phase tardive du SDRA, chez des patients avec une insuffisance surrénale relative ou non. Les résultats sont contradictoires.

Lors de la phase fibro-proliférative du SDRA, un bénéfice potentiel apporté par l'emploi des corticostéroïdes avait été suggéré par Meduri (22). Les patients qui présentaient un SDRA depuis moins de 72h, étaient randomisés

pour recevoir soit de la méthylprednisolone (63 patients) à la dose de 1mg/kg/j pendant 14 jours suivie d'une décroissance progressive jusqu'à J28, soit du placebo (28 patients). Les résultats de cette étude monocentrique sont à première vue intéressants puisqu'ils suggèrent que la corticothérapie permet une réduction de la durée de ventilation mécanique (5j contre 9,5j,  $p=0,002$ ), une diminution de la durée de séjour en réanimation (7j contre 14,5j,  $p=0,007$ ) et une diminution de la mortalité en réanimation (20,6% contre 42,9%,  $p=0,03$ ), une amélioration significative de la fonction respiratoire et une amélioration significative du score LIS à J7. Une étude multicentrique, randomisée a remis en question ces données, suggérant un bénéfice limité (23). Elle incluait 180 patients atteints de SDRA persistant, depuis 7 à 28 jours. La dose administrée de méthylprednisolone était de 2 mg/kg/j pendant 14 jours, puis 1 mg/kg/j pendant 7 jours, suivie d'une décroissance progressive. Cette étude de Steinberg ne montre pas de bénéfice de survie à 60 jours (29,2% pour le groupe méthylprednisolone contre 28,6% pour le groupe placebo,  $p=1$ ) et ni à 180 jours (31,5% pour le groupe méthylprednisolone contre 31,9% pour le groupe placebo,  $p=1$ ) chez les patients traités par corticothérapie en cas de SDRA persistant. L'analyse en sous-groupes révélait même une surmortalité dans le groupe méthylprednisolone lorsque les patients étaient inclus après 14 jours d'évolution du SDRA.

Aujourd'hui, la question de l'utilité des corticoïdes dans le SDRA est toujours débattue. La difficulté pour le clinicien reste à individualiser les sous-groupes pour lesquels la corticothérapie peut apporter un bénéfice compte tenu du risque accru de sensibilités aux infections.

## 2. PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES

### 2.1 Epidémiologie

Les pneumopathies interstitielles diffuses représentent une partie importante de la pathologie pulmonaire avec une incidence de 26 à 32/100000/an et une prévalence de 65 à 80/100000/an (24-27). Les formes idiopathiques représentent une proportion importante des PID, jusqu'à 39% selon Coultas (25).

Il existe des formes aiguës ou des formes chroniques de PID. Les PID aiguës surviennent le plus souvent *de novo* sur un poumon sain, mais elles correspondent parfois à l'exacerbation d'une PID chronique sous jacente.

### 2.2 Anatomopathologie

Les pneumopathies interstitielles diffuses sont définies par un processus inflammatoire et diffus situé de façon prédominante dans l'interstitium pulmonaire, qui comprend l'interstitium alvéolaire, le tissu interstitiel sous-pleural et péri-broncho-vasculaire, et le tissu interstitiel de la paroi interlobaire. Il s'y associe fréquemment des lésions des voies aériennes distales, parfois des alvéoles et de la paroi des vaisseaux. Mais l'atteinte interstitielle prédomine sur l'atteinte des voies aériennes distales (28).

### 2.3 Définition

Les pneumopathies interstitielles diffuses constituent un ensemble hétérogène de maladies, au sein duquel on distingue (28, 32) :

- les PID de causes connues,
- les PID avec granulomatose,
- les PID idiopathiques,
- les autres formes de PID. (Tableau IV)

Tableau IV : Ensemble des causes de PID d'après Cottin (32)

|                        |   |
|------------------------|---|
| PID de causes connues  | Médicaments<br>Infections<br>Cancers<br>Inhalations<br>Toxiques<br>Pneumoconioses<br>Pneumopathies d'hypersensibilité<br>Connectivite, vascularite<br>Maladie de surcharge<br>Radiothérapie<br>Œdème lésionnel  |
| PID avec granulomatose | Sarcoïdose<br>Histiocytose langerhansienne  |
| PID idiopathiques      | Fibrose pulmonaire idiopathique<br>Pneumopathie interstitielle non spécifique<br>Pneumopathie organisée cryptogénique<br>Pneumopathie interstitielle aiguë<br>Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle<br>Pneumopathie interstitielle desquamative<br>Pneumopathie interstitielle lymphocytaire |
| PID : autres formes    | Lymphangioléiomyomatose<br>Pneumopathie à éosinophiles<br>Protéïnose alvéolaire<br>Amyloïdose   |

La première description clinique de fibrose pulmonaire, d'évolution fulminante, a été publiée par Hamman et Rich en 1944 (29). Il faut attendre 1960 pour que l'étude systématique des pneumopathies interstitielle soit

entreprise. Les premières corrélations anatomo-cliniques proposées par Liebow ont donné lieu à la première classification en 1969 (30). Elle fut modifiée progressivement, aboutissant à la classification de Katzenstein en 1998 (31).

La terminologie appliquée aux pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques était jusqu'à présent imprécise et variable selon les pays. En effet, il existe une grande hétérogénéité quant à la présentation clinique et l'aspect histologique. Plusieurs entités anatomocliniques ont progressivement été individualisées. Il existait souvent une confusion entre la terminologie histopathologique et les classifications cliniques. Il était donc nécessaire d'intégrer ces entités dans une classification consensuelle (32).

La connaissance des aspects cliniques, radiologiques et anatomopathologiques des PID idiopathiques a récemment progressé de façon importante.

Un groupe d'experts de l'American Thoracic Society (ATS) et de l'European respiratory Society (ERS) a proposé en 2002 une nouvelle classification des PID idiopathiques. Ce consensus a permis d'établir un lien entre un aspect histologique de définition précise et certaines caractéristiques cliniques et radiologiques. Elle a défini sept entités qui forment le groupe des PID idiopathiques (28). (Tableau V)

Tableau V : Ensemble des PID idiopathiques

| <b>Aspect histologique</b>                 | <b>Diagnostic clinique-radiologique-histologique</b>       |
|--|--|
| Pneumopathie interstitielle commune        | Fibrose pulmonaire idiopathique                            |
| Pneumopathie interstitielle non spécifique | Pneumopathie interstitielle non spécifique                 |
| Pneumopathie organisée                     | Pneumopathie organisée cryptogénique                       |
| Domage alvéolaire diffus                   | Pneumopathie interstitielle aiguë                          |
| Bronchiolite respiratoire                  | Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle |
| Pneumopathie interstitielle desquamative   | Pneumopathie interstitielle desquamative                   |
| Pneumopathie interstitielle lymphocytaire  | Pneumopathie interstitielle lymphocytaire                  |

La forme clinique la plus fréquente des PID idiopathiques est la fibrose pulmonaire idiopathique, représentant environ 60% des cas.

Chaque type histologique peut se rencontrer aussi bien en l'absence de cause identifiable (et il s'agit alors d'une PID idiopathique) qu'au cours de diverses conditions pathologiques identifiées. (Tableau VI)

Concernant les pneumopathies interstitielles idiopathiques, le type histopathologique est le critère principal fixant le pronostic.

L'étude de Carrington a rapporté un taux de survie à 5 ans de 55% pour les fibrose pulmonaire idiopathique et 95% pour les pneumopathies interstitielles desquamatives (33). Bjoraker a mis en évidence des pronostics plus sombres avec une survie à 5 ans de 20% pour les FPI, 70% pour les PINS et 100% pour les pneumopathies interstitielles desquamatives (34).

**Tableau VI** : Ensemble des situations cliniques au cours desquelles peuvent se rencontrer les principaux aspects histopathologiques

|  |  |
|--|--|
| Pneumopathie interstitielle commune                        | Fibrose pulmonaire idiopathique<br>Connectivites<br>Pneumopathie médicamenteuse<br>Pneumopathie d'hypersensibilité<br>Asbestose  |
| Pneumopathie interstitielle non spécifique                 | Pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique<br>Connectivites<br>Pneumopathie médicamenteuse<br>Pneumopathie d'hypersensibilité<br>Infection<br>VIH   |
| Pneumopathie organisée                                     | Pneumopathie organisée cryptogénique<br>Pneumopathies infectieuses<br>Pneumopathies d'inhalation<br>Médicaments, fumées, toxiques<br>Connectivites<br>Pneumopathie d'hypersensibilité<br>Pneumopathies à éosinophiles<br>Rectocolite hémorragique<br>Radiothérapie |
| Domage alvéolaire diffus                                   | Idiopathique (pneumopathie interstitielle aiguë)<br>SDRA<br>Pneumopathie infectieuse<br>Connectivites<br>Pneumopathie médicamenteuse<br>Inhalation toxique<br>Insuffisance rénale<br>Sepsis<br>Transfusion sanguine<br>Etat de choc<br>Traumatisme                 |
| Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle | Idiopathique   |
| Pneumopathie interstitielle desquamative                   | Idiopathique<br>Pneumoconiose<br>Connectivite<br>Médicaments<br>Maladie de Gaucher   |
| Pneumopathie interstitielle lymphocytaire                  | Idiopathique<br>Infections<br>Connectivites<br>Déficit immunitaire<br>Maladies auto-immunes<br>Pneumopathie médicamenteuse, toxique  |

## 2.4 Prise en charge

L'approche diagnostique des PID idiopathiques doit être pluridisciplinaire, en intégrant de données cliniques, radiologiques et anatomopathologiques.

L'évaluation clinique doit identifier la présence d'éléments évocateurs d'une étiologie qui exclurait le diagnostic de PID idiopathique. L'anamnèse doit s'intéresser aux prises médicamenteuses, aux expositions professionnelles et environnementales, aux risques infectieux. L'examen clinique détaillé doit rechercher des manifestations extra-thoraciques.

Concernant les PID idiopathiques, la réponse à la corticothérapie est variable selon la forme histologique (Tableau VII). De nombreuses études rétrospectives ont suggéré une réponse aux corticoïdes chez 16 à 57% des patients (30, 35-38). Ces études ne distinguaient pas les sous-groupes histologiques.

L'étude de Carrington fut la première à souligner la différence de corticosensibilité en fonction des sous-groupes histologiques (33). Il a mis en évidence la faible efficacité des corticoïdes en cas de fibrose pulmonaire idiopathique. Le taux de réponse était de 11,5% pour les FPI et de 61,5% pour les pneumopathies interstitielles desquamatives. Cependant, les critères de l'époque ne distinguaient pas FPI et PINS, d'où une probable surestimation des taux de réponse pour les FPI. D'autres études, au cours desquelles le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique était porté avec rigueur sur des critères histopathologiques, sont en faveur d'une efficacité très faible de la corticothérapie dans cette maladie, avec un taux de réponse de l'ordre de 8-17% (30, 39).

Les effets secondaires de la corticothérapie ne sont pas négligeables. Dans une étude prospective de Flaherty, 41 patients ont bénéficié d'une corticothérapie pour une fibrose pulmonaire idiopathique prouvée histologiquement et ont été suivis sur une période moyenne de trois ans



(35). Tous les patients ont présenté au moins un effet secondaire de la corticothérapie.

Tableau VII : Corticosensibilité des PID idiopathiques (32)

| <b>Corticosensibilité</b> | <b>PID idiopathiques</b>   |
|---------------------------|--|
| Habituelle                | PINS (forme cellulaire)<br>POC<br>Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle<br>Pneumopathie interstitielle desquamative |
| Variable                  | PINS (forme fibrineuse)<br>Pneumopathie interstitielle lymphocytaire   |
| Rare                      | Fibrose pulmonaire idiopathique<br>Pneumopathie interstitielle aigue   |

De nombreux essais ont évalué l'efficacité des immunosuppresseurs dans la fibrose pulmonaire idiopathique. Aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité (40). L'azathioprine n'a pas montré de différence significative en monothérapie ou associée à une corticothérapie (41). Il n'a pas été mis en évidence de différence de survie dans l'étude de Johnson qui comparait des patients bénéficiant d'une corticothérapie associée ou non au cyclophosphamide (42).

Plus récemment, des essais ont évalué l'efficacité de traitement anti-fibrosants (colchicine, interféron gamma) (30, 39, 43). Ils n'ont pas montré de bénéfice supplémentaire par rapport à la corticothérapie. Un bénéfice de la pirfénidone a été démontré contre placebo dans les fibroses pulmonaires idiopathiques (44).

## 3. OUTILS DIAGNOSTIQUES

### 3.1 Généralités

Le diagnostic étiologique d'infiltrats pulmonaires chez les patients de réanimation demeure un problème quotidien. La réalisation d'examens peu invasifs dans un but étiologique est effectuée en première ligne, notamment à la recherche d'une cause infectieuse, pour éliminer un processus expansif potentiellement néoplasique, pour rechercher une fibroprolifération en cas de SDRA, ou dans un but pronostique.

### 3.2 Le scanner thoracique

#### 3.2.1 Syndrome de détresse respiratoire aiguë

L'utilisation du scanner thoracique a permis une meilleure compréhension des changements morphologiques dus au SDRA. Alors que les caractéristiques de la radiographie thoracique avaient fait évoquer une atteinte homogène du poumon dans le SDRA, le scanner a permis de découvrir que l'atteinte du poumon était hétérogène.

En effet, alors qu'un tiers des zones pulmonaires peut paraître normalement ventilé, il existe un gradient de densité en direction des zones déclives dorso-caudales qui sont considérées comme les plus atteintes (45).

L'image radiologique classique « en verre dépoli » initialement visualisée au scanner est la présentation principale du SDRA débutant et signe la présence d'un œdème interstitiel et alvéolaire, causé par le liquide inflammatoire. Ensuite, schématiquement, l'exsudation importante dans les zones déclives donne l'image classique d'alvéoles aérées dans la partie antérieure du thorax et un comblement alvéolaire des zones postérieures. Des images de consolidation, parfois asymétriques, un bronchogramme aérique et des épanchements pleuraux peuvent également se présenter au cours de

l'évolution. Dans le SDRA, l'image tomodensitométrique demeure malheureusement aspécifique.

L'inclusion systématique et prospective de patients admis en réanimation dans un protocole de scanner thoracique a permis de définir trois types d'atteinte en fonction de l'étendue des lésions alvéolaires : l'atteinte lobaire prédominante aux lobes inférieurs, l'atteinte diffuse de l'ensemble du parenchyme et l'atteinte intermédiaire entre ces deux formes dite "patchy" (45). (Figure 3)

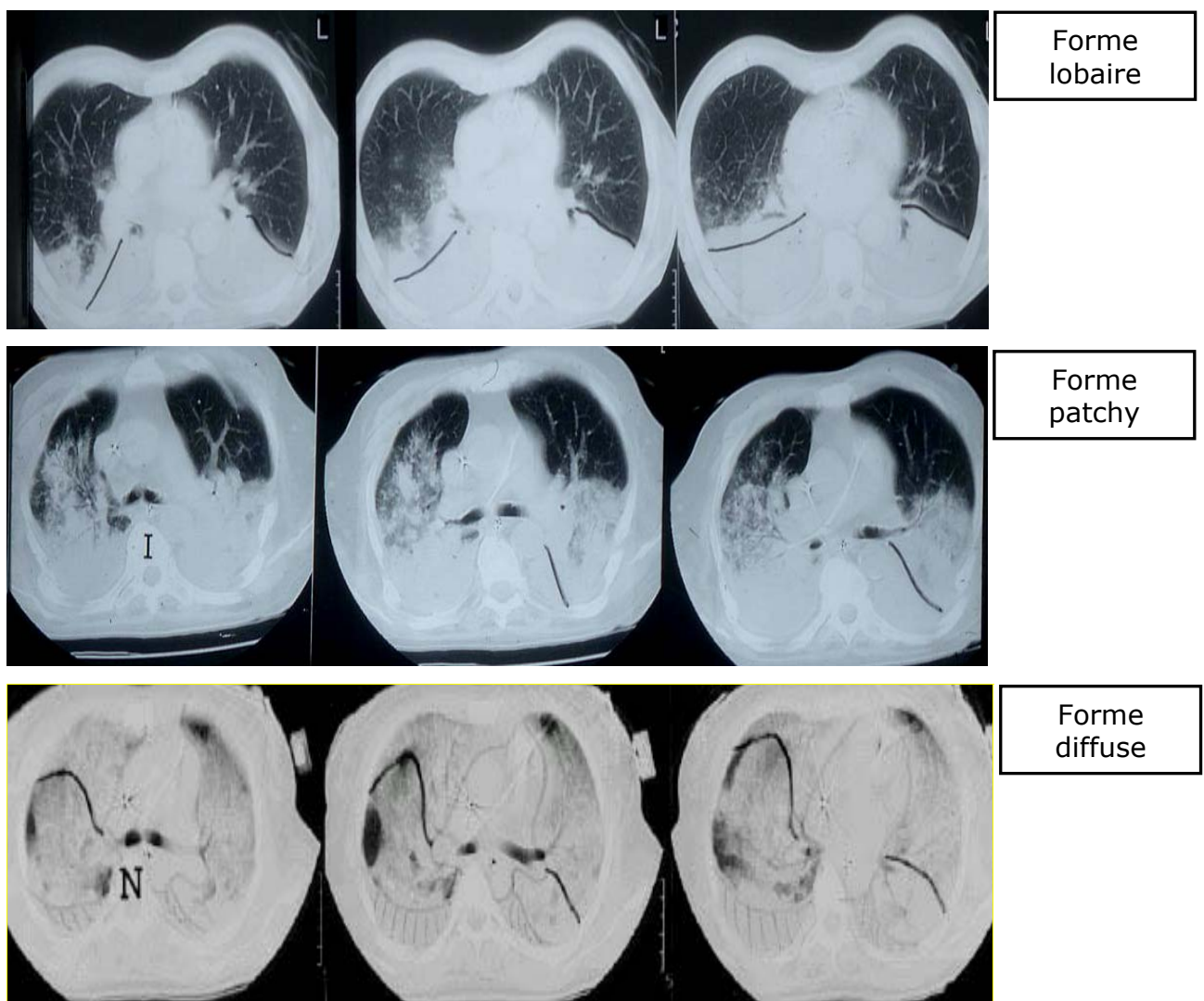


Figure 3 : Atteintes radiologiques au cours du SDRA (d'après Puybasset L. Intensive Care Med.2000) (45)

On reconnaît actuellement qu'il existe une différence, selon que le SDRA est provoqué par une lésion pulmonaire directe ou une cause extra-pulmonaire (46). En effet, si l'aspect de l'image est caractérisé comme typique (essentiellement verre dépoli avec des alvéoles apparemment normales qui fusionnent avec les alvéoles densément opacifiées), cela permet d'orienter le clinicien vers une cause extra-pulmonaire. Cependant, cette image n'est pas suffisamment spécifique pour exclure une lésion pulmonaire primaire.

Les investigations basées sur l'imagerie radiologique thoracique sont un premier pas dans l'évaluation d'un SDRA. Cependant, il est nécessaire ensuite de préciser la cause du SDRA et surtout de confirmer ou d'éliminer une étiologie infectieuse (47).

### 3.2.2 Pneumopathies interstitielles diffuses

Le scanner thoracique de haute résolution avec coupes millimétriques est un examen indispensable, qui a rapidement montré sa supériorité sur la radiographie thoracique standard. L'analyse radiologique doit être réalisée par un radiologue expérimenté dans le domaine des PID (Tableau VII).

Le scanner apporte des éléments d'orientation pour un diagnostic différentiel de PID idiopathique.

Aucun signe radiologique n'est pathognomonique d'une forme de PID. D'après Shah, les PID et les infections représentent 59% des étiologies de verre dépoli. Ce signe radiologique est présent dans quasiment tous les types de PID idiopathiques (48).

Le scanner recherche un aspect typique de fibrose pulmonaire idiopathique. L'aspect typique de FPI comporte des opacités réticulaires bilatérales prédominant aux bases, associées à des pseudo-kystes sous-pleuraux (aspect en rayon de miel) et/ou bronchectasies par traction. Il n'y a pas de micronodules, ni de condensations alvéolaires, ni de plages de verre dépoli

prononcées (Figure 2). Cet aspect typique est retrouvé dans plus de la moitié des cas (49).

**Tableau VIII** : Eléments d'orientation diagnostique fournis par le scanner (28)

|  | <b>Distribution typique</b>                           | <b>Signes scannographiques typique</b>   |
|--|---|--|
| Fibrose pulmonaire idiopathique                            | Périphérique<br>Sous-pleurale<br>Basale               | Réticulations<br>Rayon de miel<br>Bronchectasies et bronchiolectasies par traction<br>Verre dépoli focalisé          |
| Pneumopathie interstitielle non spécifique                 | Périphérique<br>Sous-pleurale<br>Basale<br>Symétrique | Verre dépoli<br>Images linéaires irrégulières<br>Opacités réticulaires<br>Plages de condensations parenchymateuses   |
| Pneumopathie organisée cryptogénique                       | Sous-pleurale<br>Péri-bronchique                      | Condensations parenchymateuses en plages dispersées<br>Opacités nodulaires<br>Opacités en verre dépoli<br>Nodules    |
| Pneumopathie interstitielle aiguë                          | Diffuse   | Condensations alvéolaires<br>Verre dépoli, souvent avec des lobules respectés<br>Bronchectasies par traction tardive |
| Pneumopathie interstitielle desquamative                   | Basale<br>Périphérique                                | Opacités en verre dépoli constantes<br>Réticulations intralobulaires<br>Rayon de miel modéré                         |
| Bronchiolite respiratoire Avec pneumopathie interstitielle | Diffuse   | Epaississement pariétal bronchique<br>Nodules centrolobulaires<br>Verre dépoli en plages dispersées                  |
| Pneumopathie interstitielle lymphocytaire                  | Diffuse   | Nodules centrolobulaires<br>Verre dépoli<br>Epaississement septal et péribronchovasculaire<br>Nodules sous-pleuraux  |

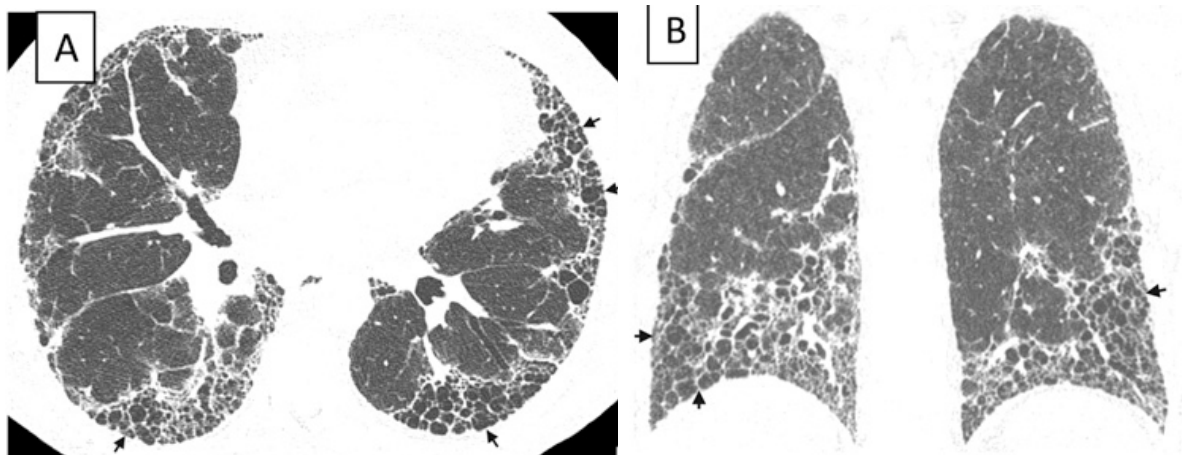


Figure 4 : Aspect scannographique typique de fibrose pulmonaire idiopathique (50)

### 3.3 Lavage bronchiolo-alvéolaire

Il s'agit d'un examen peu invasif, qui permet essentiellement d'évaluer les processus immunologiques, inflammatoires ou infectieux à l'étage alvéolaire. Il n'existe pas de contre-indication absolue à pratiquer un LBA en réanimation pour des patients ventilés. Les complications les plus fréquentes sont une aggravation transitoire de l'hypoxémie due au liquide résiduel du LBA dans les alvéoles ou, plus rarement, un pneumothorax. Le retentissement de l'endoscopie et du LBA sur l'hématose du sujet ventilé a fait l'objet d'études plus récentes. Dans ces études, où la  $FIO_2$  était préalablement ajustée à des niveaux élevés ( $> 0,8$ ), on n'observait pas de modification majeure de la  $SaO_2$ . La modification des autres paramètres d'oxygénation, notamment le rapport  $PaO_2/FIO_2$ , restait modérée en général. Il est important de souligner cependant qu'un certain nombre de patients avaient des détériorations sévères et prolongées ( $> 2h$ ) de ces paramètres. Une chute de la  $PaO_2 \geq 50\%$  ou un élargissement du gradient alvéolo-artériel  $> 100$  mmHg n'étaient pas exceptionnels (51).

Cet examen permet diverses analyses : examen cytologique, coloration de Gram, multiples cultures bactériologiques, virales, parasitologiques ou virologiques, PCR.

La fibroscopie bronchique est un examen utile pour identifier certaines étiologies. Le LBA possède une excellente valeur diagnostique étiologique pour les pneumopathies infectieuses, les hémorragies intra-alvéolaires, les lipoprotéinoses alvéolaires, les pneumopathies chroniques à éosinophiles et les tumeurs. Le plus souvent, il n'a qu'une valeur d'orientation et permet de distinguer le type cellulaire prédominant : alvéolites lymphocytaires, à neutrophiles, à éosinophiles, à macrophages, panachées.

Pour les étiologies infectieuses, la première étude qui s'est intéressée à l'utilisation du LBA chez les malades ventilés est celle d'Aubas (52). Dans ce travail, 80 LBA ont été réalisés chez 72 patients présentant un infiltrat radiologique. Utilisant des critères radio-cliniques, les auteurs ont trouvé une sensibilité du LBA de 89% et une spécificité de 83% en prenant comme seuil un logarithme de l'espèce bactérienne prédominante  $\geq 10^3$  UFC/ml. Selon les études retenant un seuil de  $10^4$  UFC/ml, la sensibilité varie de 47 à 91% (53-55). Si un seuil de  $10^3$  UFC/ml est retenu, celle-ci varie de 67 à 72%. La comparaison des résultats du LBA à ceux de la BTB a permis de montrer que la sensibilité de cette technique au seuil de  $10^4$  UFC/ml pour le diagnostic de PNAVM d'origine bactérienne allait de 47 à 58 %. Chez des patients n'ayant pas reçu d'antibiotiques avant leur décès, elle peut atteindre 91%. La spécificité est diversement appréciée. Si l'on se réfère aux études avec un seuil de  $10^4$  UFC/ml, elle varie de 45 à 100% (52-55).

En cas d'atteinte aspergillaire, l'examen direct du lavage bronchoalvéolaire apparaît peu contributif. Dans une série de patients au diagnostic confirmé à l'autopsie, une sensibilité de 53%, une spécificité de 97% et une valeur prédictive positive de 75% ont été retrouvées (56). Les cultures, pratiquées de préférence sur milieu de Sabouraud, réalisées à partir des prélèvements des voies aériennes sont positives dans environ 50 à 75% des cas d'aspergillose invasive (57, 58).

Au moment de la phase exsudative initiale du SDRA, les neutrophiles représentent 40 à 70% des cellules recueillies dans le LBA, selon les auteurs. Le liquide est également enrichi en protéines et médiateurs inflammatoires. Puis, ces cellules diminuent progressivement et parallèlement, le nombre des macrophages va augmenter. La persistance d'un taux élevé de neutrophiles est un facteur prédictif d'une mortalité plus importante (59, 60).

A la phase aiguë du SDRA, un taux élevé de procollagène III est détectable dans le liquide de LBA. Ce taux est un facteur pronostique ; en effet, les non survivants ont un taux plus élevé de procollagène III (61). Un taux bas de cytokines anti-inflammatoires, telles Il-10 et Il-1ra, dans le liquide alvéolaire est un facteur de mauvais pronostic.

Pour les PID, le rôle diagnostique et pronostique de l'analyse de la cellularité et des sous-groupes lymphocytaires lors du LBA reste controversé, mais peut contribuer à renforcer le diagnostic clinico-radiologique. Sa réalisation systématique n'est pas recommandée dans la conférence de l'ATS-ERS.

Cependant, cet examen ne permet pas toujours de préciser l'étiologie avec certitude, même dans ces situations. Il reste tout de même difficile de faire la différence entre une inflammation aspécifique, comme celle qui est rencontrée dans le SDRA et la présence d'une infection responsable de celui-ci, en l'absence d'évidence radio-clinique claire.

C'est ce qui nous amène à discuter l'obtention d'un prélèvement histologique qui pourrait orienter le diagnostic et mener à l'application de traitements plus spécifiques.

### 3.4 Biopsies trans-bronchiques

La biopsie trans-bronchique (BTB) est réalisée sous endoscopie bronchique (fibroscope souple ou endoscope rigide). Elles peuvent être réalisées « à



l'aveugle » ou sous contrôle d'un amplificateur de brillance. La pince est guidée par l'endoscope et est dirigée dans une bronche sous segmentaire jusqu'à heurter le plan sous pleural, puis est retirée de deux centimètres pour la repousser ouverte d'un centimètre. Le prélèvement est alors réalisé, idéalement en phase expiratoire. Quatre à sept biopsies sont alors réalisées dans le même territoire, de façon à permettre une analyse histologique et microbiologique. Le bilan de coagulation et le taux de plaquettes doivent être vérifiés. Le prélèvement doit être réalisé à distance d'une anticoagulation curative. L'hypertension artérielle pulmonaire est une contre-indication relative. Les complications de cette technique, sont essentiellement le pneumothorax, le pneumomédiastin et l'hémorragie.

Les biopsies transbronchiques n'ont de valeur diagnostique que lorsqu'elles identifient une lésion spécifique. Leur sensibilité varie selon les pathologies entre 50 et 70%, si bien qu'une biopsie négative ne peut pas éliminer un diagnostic. Les principaux diagnostics accessibles par biopsies transbronchiques sont : les granulomatoses, les lymphangites carcinomateuses, les infections, les pneumopathies à éosinophiles et les lipoprotéinoses alvéolaires (62). En prenant en compte les différentes études sur le sujet, les BTB permettent un diagnostic en moyenne dans 40% des cas et une modification thérapeutique dans 45% des cas.

Fraire dans une étude portant sur 116 BTB avait montré l'existence d'une corrélation entre le nombre de fragments obtenus et surtout le nombre d'alvéoles par fragment (supérieur à 20) et la spécificité du résultat de l'histologie pour le diagnostic de pneumopathie infectieuse (63).

Néanmoins, la rentabilité de cette technique est controversée du fait de la petite taille des échantillons ou de leur faible nombre, ce qui rend parfois difficile une étude histologique.

Quelques études ont évalué la faisabilité de cette technique chez des patients sous ventilation invasive. Bulpa, dans une étude portant sur 38 patients ventilés porteurs d'une infiltration pulmonaire inexplicée, a réalisé

successivement un LBA et des BTB (64). Un diagnostic a été établi chez 74% des sujets et une modification du traitement a été réalisée dans 63% des cas. Les BTB seules assuraient un diagnostic dans 63% des cas, et le LBA seul dans 29%. Les études chez les patients ventilés mettent en évidence une incidence moyenne de 15% de pneumothorax (nécessitant un drainage), sans fistule bronchopleurale persistante, et de 11% d'hémorragies modérées (65, 66). Dans la série de Papin incluant 15 patients ventilés, une hémorragie iatrogène est survenue dans 21% des cas et un pneumothorax dans 7% des cas (67). Dans la série de Bulpa, portant sur 38 patients, une complication liée au geste endoscopique a été constatée dans 40% des cas (64). Aucun décès directement imputable à la BTB n'a été rapporté dans la littérature.

#### 3.4.1 Syndrome de détresse respiratoire aigüe

Dans l'étude de Bulpa, en ce qui concerne le sous-groupe de patients porteurs d'un SDRA en phase tardive (11 patients), le diagnostic était établi dans 100% des cas en associant les deux méthodes : une fibroprolifération était alors retrouvée (64). Il mentionne également qu'au moins cinq fragments biopsiques sont nécessaires pour obtenir un tel rendement diagnostique. Chez ces patients, la morbidité liée à la procédure était importante, puisque 36,4% des patients avaient développé un pneumothorax. Il ne recommandait pas l'utilisation du LBA et des BTB chez ces patients avec un SDRA tardif.

#### 3.4.2 Pneumopathies interstitielles diffuses

L'étude prospective de Wall compare les BTB aux BPC programmées sur 53 patients porteurs d'une PID. La BTB réalisée dans un premier temps a mené à un diagnostic spécifique dans 38% des cas, puis dans 92% pour la BPC (68). Burt, dans une étude comparant la BTB et la BPC réalisées de façon

simultanée chez 20 patients porteurs d'une PID chronique, a retrouvé un diagnostic spécifique dans 59% contre 94% pour la BPC (69).

Certaines équipes ont proposé la BTB programmée dans le diagnostic des pneumopathies organisées cryptogénétiques. Poletti a retrouvé une sensibilité de 64% et une spécificité de 86% pour la BTB sur une série de 32 POC (70). La valeur prédictive positive était de 94% et la valeur prédictive négative de 40%.

Certains auteurs ont défendu les biopsies trans-bronchiques pour le diagnostic étiologique des PID chez les patients ventilés. Rao a comparé des biopsies pulmonaires trans-bronchiques et chirurgicales post mortem chez des patients initialement ventilés avec une pneumopathie interstitielle (71). Un diagnostic était obtenu par la biopsie trans-bronchique dans 48% des cas contre 85% pour la biopsie pulmonaire chirurgicale. La sensibilité et la spécificité de la biopsie trans-bronchique pour établir un diagnostic spécifique sont respectivement de 57% et 100%.

### 3.5 Biopsie pulmonaire chirurgicale

Les outils d'investigation que nous possédons à ce jour présentent malheureusement un rendement diagnostique limité dans beaucoup de situations. La prescription de traitements empiriques potentiellement délétères est souvent effectuée, alors que des causes potentiellement réversibles pourraient être non reconnues. Dans ce contexte, le recours à la biopsie pulmonaire chirurgicale se pose.

L'exécution de ce geste a souvent été redoutée, en raison de la crainte liée au geste chirurgical, dans une population de patients extrêmement fragiles (72, 73). Les complications postopératoires les plus fréquemment rapportées sont des bullages prolongés par les drains thoraciques, parfois associés à un pneumothorax, reflétant la mauvaise compliance pulmonaire. Les autres

complications, telles les hémorragies et les infections parenchymateuses ou pleurales, sont rarement observées.

Dans le contexte de détresse respiratoire aiguë, seule une biopsie par thoracotomie peut être effectuée en raison de l'impossibilité de réaliser une intubation sélective nécessaire pour une thoracoscopie chirurgicale.

Ces biopsies à thorax ouvert peuvent être réalisées au lit en réanimation ou au bloc opératoire. Cette technique est intéressante chez des patients difficilement transportables au bloc opératoire du fait d'une instabilité hémodynamique, d'un état respiratoire imposant des réglages ventilatoires difficiles à assurer à l'aide des ventilateurs de transport usuels.

### 3.5.1 Syndrome de détresse respiratoire aiguë

Deux raisons essentielles peuvent faire réaliser un prélèvement de parenchyme pulmonaire dans le cadre du SDRA :

- dégager une étiologie potentiellement curable, en particulier infectieuse, lorsque les examens moins invasifs comme le LBA et BTB n'ont pas été contributifs ;
- mettre en évidence des signes en faveur d'une phase fibroproliférative de façon à instaurer éventuellement un traitement anti-inflammatoire par corticoïdes, qui semble contribuer à une amélioration de la survie.

Lorsque la biopsie est réalisée en cas de SDRA, elle peut révéler une ou plusieurs pathologies associées variables selon les études (74-76) :

- un dommage alvéolaire diffus (13 à 40%) avec parfois des lésions fibroprolifératives,
- une infection (19 à 57%),
- des causes plus rares: pneumopathie organisée (3 à 10%), prolifération tumorale (3 à 10%), hémorragie intra-alvéolaire, pneumopathie à éosinophiles...

Sur une série de 36 patients, alors que l'instauration d'une corticothérapie était discutée avant la réalisation de la biopsie chirurgicale, seulement 40% des patients (15 patients) avaient véritablement une indication à un traitement anti-inflammatoire à la réception des résultats, en raison de la présence d'une fibroprolifération (77). Seulement six patients avaient reçu ce traitement, car les neuf autres étaient porteurs de cytomégalovirus.

Dans la série la plus récente de Papazian, qui inclut 96% d'immunocompétents, chez les patients présumés aptes à bénéficier d'une corticothérapie pour une phase fibro-proliférative avant la biopsie, 53% présentaient une lésion compatible avec cette phase à l'obtention des résultats anatomopathologiques (75). Cependant, seuls 28% des patients ont reçu une corticothérapie, car l'autre moitié des malades montraient des signes histologiques de pneumonie infectieuse.

On pourrait donc penser que la biopsie permet d'identifier cette phase fibro-proliférative plus précisément, de détecter des diagnostics différentiels du SDRA et, par conséquent que cette technique autoriserait à ne pas administrer de corticostéroïdes en présence d'une infection pulmonaire qui pourrait être responsable de SDRA persistant.

Par ailleurs, Esteban a comparé la définition radio-clinique de la conférence de consensus à des biopsies pulmonaires post-mortem obtenues chez 382 patients ventilés décédés en réanimation (78). L'analyse rétrospective des critères radio-cliniques à partir des dossiers a permis de retenir le diagnostic pré-mortem de SDRA chez 127 patients. Le diagnostic histologique de SDRA était retenu devant la constatation de dommages alvéolaires diffus. Parmi ces 127 patients, 112 avaient des lésions de DAD. Il a été observé 43 « faux-positifs » : 32 pneumopathies, 4 hémorragies alvéolaires, 3 œdèmes hydrostatiques, 3 embolies pulmonaires et 1 fibrose interstitielle. La pertinence de la définition est modérée avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 84%. Dans cette étude, les critères semblent plus pertinents pour les SDRA d'origine extra-pulmonaire que pour ceux d'origine pulmonaire.

Dans une autre étude portant sur 138 biopsies pulmonaires post-mortem, des lésions de dommages alvéolaires diffus étaient retrouvées dans 30% des cas (79). Parmi elles, seulement 47% des patients avaient des critères radio-cliniques de SDRA avant leur décès. La sensibilité et la spécificité de la définition américano-européenne étaient évaluées respectivement à 83% et 51%.

Il est important de considérer la biopsie pulmonaire comme un outil diagnostique chez les patients avec un SDRA persistant et sévère ou d'étiologie inconnue après des investigations de première ligne négatives et l'absence de réponse au traitement empirique instauré.

### 3.5.2 Pneumopathies interstitielles diffuses

L'impact du type histologique sur le pronostic et la réponse au traitement peuvent être deux arguments appuyant l'indication d'investigations complémentaires, notamment d'une biopsie pulmonaire chirurgicale en cas de PID idiopathique.

En l'absence d'étiologie ou de lésions spécifiques, l'enjeu du diagnostic est de distinguer la fibrose pulmonaire idiopathique de pronostic réservé par rapport aux autres pneumopathies interstitielles idiopathiques plus sensibles aux traitements et de meilleur pronostic.

La biopsie pulmonaire chirurgicale est considérée comme la technique de référence pour le diagnostic étiologique des pneumopathies interstitielles diffuses. Le seul diagnostic pouvant être retenu sans recourir systématiquement à une biopsie pulmonaire chirurgicale est celui de fibrose pulmonaire idiopathique. En effet, plusieurs études ont montré une bonne concordance entre les données cliniques et scannographiques et le diagnostic histologique de FPI. Raghu a évalué 59 pneumopathies interstitielles dont 29 FPI (80). Le diagnostic clinique et radiographique de FPI était exact dans 76% des cas. Dans l'étude de Hunninghake qui incluait 91 pneumopathies interstitielles idiopathiques dont 54 FPI, le diagnostic a

été effectué avec exactitude dans 86% des cas pour les cliniciens et 90% des radiologues, lorsque les experts devaient s'engager avec un haut degré de confiance (81).

Ces critères diagnostiques cliniques et radiologiques de FPI ont fait l'objet d'un consensus international par l'ATS/ERS en 2000 (82). (Tableau 9)

Tableau IX : Ensemble des critères mineurs et majeurs de la FPI (82)

| <b>CRITERES MAJEURS</b>  |
|--|
| Exclusion de toute cause connue  |
| Trouble ventilatoire restrictif, anomalie des échanges gazeux, diminution du transfert du CO           |
| Réticulations et rayons de miel, prédominance aux bases et en sous pleurales, avec peu de verre dépoli |
| LBA et biopsies transbronchiques non contributifs  |
| <b>CRITERES MINEURS</b>  |
| Age supérieur à 50 ans   |
| Début insidieux par une dyspnée d'effort inexpliquée   |
| Durée des symptômes supérieure à 3 mois  |
| Râles crépitants « velcro » des bases inspiratoires  |

La présence de tous les critères majeurs et d'au moins 3 critères mineurs rend le diagnostic très vraisemblable.

Ces critères ont été revus en 2011 par ATS/ERS/JRS/ALAT (83). Les nouvelles recommandations pour établir le diagnostic de FPI sont :

- exclusion des pneumopathies interstitielles diffuses de cause connue,
- scanner typique de FPI : prédominance sous-pleurale et basale, réticulations, rayons de miel avec ou sans bronchectasies de traction, absence de lésions inhabituelles (prédominance supérieure ou moyenne, péri-broncho-vasculaire, verre dépoli prédominant, nombreux micronodules, images kystiques, aspect en mosaïque

diffus, condensations segmentaires), chez les patients qui ne nécessitent pas de biopsie chirurgicale,

- scanner et histologie concordants en cas de biopsie pulmonaire chirurgicale.

La BPC sera indispensable pour confirmer le diagnostic en l'absence de scanner typique.

Pour le diagnostic des autres pneumopathies interstitielles idiopathiques (autres que la FPI), la biopsie pulmonaire chirurgicale est toujours nécessaire. Lorsqu'elle est pratiquée, elle permet d'asseoir le diagnostic, la décision thérapeutique et l'information du patient sur des bases solides. La plupart des traitements proposés ont des effets secondaires potentiellement sévères, auxquels il n'est pas raisonnable d'exposer les patients en l'absence d'un diagnostic de certitude. Elle permet une classification dans l'une des sept catégories de PID idiopathiques et d'exclure avec certitude un diagnostic différentiel. Cependant, elle ne sera proposée que si l'état du patient permet une BPC, sans prendre un risque excessif et si un réel bénéfice est attendu, surtout si la maladie n'est pas trop avancée.

Il est recommandé de réaliser plusieurs biopsies dans différents lobes pour les pneumopathies interstitielles diffuses chroniques. Plusieurs caractères histologiques peuvent coexister. La présence conjointe de PINS et FPI est observée dans 16 à 26% des cas. Dans ces cas, le pronostic est identique à celui d'une FPI (81).

Malgré ces recommandations, la biopsie pulmonaire chirurgicale suscite la méfiance des médecins par peur des complications.

En réanimation, la décision est encore plus discutée. La décision de BPC fait suite à des investigations complémentaires non contributives et se pose lorsque le traitement empirique n'a pas engendré d'amélioration clinique. La décision de réaliser une biopsie pulmonaire chirurgicale chez des patients intubés avec une pneumopathie interstitielle reposerait sur la nécessité



d'obtenir un diagnostic spécifique et des informations sur le pronostic, et donc de proposer au patient un traitement spécifique. Elle permettrait de mettre en évidence le sous-type d'une PID idiopathique, mais également d'éliminer une étiologie curable. Les risques de la procédure doivent être connus et pesés chez des patients dont l'état respiratoire reste précaire. Il existe donc une différence entre le patient hospitalisé en réanimation pour une détresse respiratoire aiguë, déjà placé sous ventilation mécanique en pré-hospitalier dans la plupart des cas, chez qui un diagnostic rapide est requis et le patient ambulatoire pris en charge pour un bilan étiologique de PID.

De plus, à l'admission en réanimation, il faut distinguer les décompensations aiguës d'une PID chronique connue d'une PID non connue antérieurement. Sur une série publiée par Saydain de 38 patients avec une fibrose pulmonaire idiopathique déjà connue admis en réanimation, le motif d'admission était une détresse respiratoire aiguë dans 84% des cas (84). La première cause de décompensation était une progression de la maladie (47%), puis une pneumopathie infectieuse (31%). Le taux de mortalité à 2 mois était de 92%. Le plus souvent, la biopsie est associée à une mortalité plus élevée si elle est réalisée chez des patients en phase d'aggravation respiratoire (85).

DEUXIEME PARTIE:

ETUDE CLINIQUE

# 1. INTRODUCTION

Lorsqu'un patient intubé et sous ventilation invasive, admis pour une détresse respiratoire aiguë, ne s'améliore pas malgré un traitement symptomatique bien conduit ou que le bilan étiologique est négatif, les décisions thérapeutiques sont difficiles.

Dans ces situations, sans aucune étiologie identifiée, une antibiothérapie empirique à large spectre associée selon les cas avec un traitement potentiellement immunosuppresseur (corticostéroïdes) est souvent discutée.

L'impact d'une telle stratégie, potentiellement contradictoire, peut contribuer à assombrir le pronostic.

Le recours à des examens invasifs tel une biopsie pulmonaire chirurgicale se pose, car l'obtention d'un examen histologique peut être particulièrement utile.

C'est pourquoi, notre travail est basé sur l'étude des dossiers de patients admis en réanimation pour une détresse respiratoire aiguë et ayant bénéficié d'une biopsie pulmonaire chirurgicale à thorax ouvert entre août 1998 et janvier 2012.

## 2. MATERIELS ET METHODES

### 2.1 Caractéristique de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, sur l'intérêt de la biopsie pulmonaire à thorax ouvert chez des patients intubés et ventilés admis en réanimation pour une insuffisance respiratoire aigue.

### 2.2 Population étudiée

#### 2.2.1 Critères d'inclusion

Tous les patients admis dans le service de réanimation polyvalente du CHU de Limoges d'août 1998 à janvier 2012 pour une détresse respiratoire aiguë, hypoxémiques, ayant nécessité le recours à une ventilation mécanique et ayant bénéficié d'une biopsie pulmonaire chirurgicale ont été inclus. La biopsie pulmonaire était décidée devant une absence d'amélioration ou une dégradation de l'hématose malgré un traitement bien conduit ou une première ligne d'investigation négative.

Deux types de populations étaient concernés: des patients avec un SDRA persistant et sévère et des patients avec une pneumopathie interstitielle diffuse non connue auparavant et d'étiologie indéterminée.

#### 2.2.2 Critères d'exclusion

Patients dont la biopsie pulmonaire a été effectuée en post mortem.

## 2.3 Caractéristiques des patients

Les critères à l'admission recueillis ont été :

- l'âge,
- le sexe,
- les comorbidités,
- l'immunodépression, définie par une corticothérapie prolongée, un traitement immunosuppresseur, un antécédent de néoplasie ou hémopathie,
- les scores SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II), APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) et SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) à l'admission.

Les critères le jour de la biopsie recueillis ont été :

- la température,
- des données biologiques : leucocytes et plaquettes,
- des données gazométriques : PaCO<sub>2</sub>,
- des données ventilatoires : volume courant, P<sub>ep</sub> et rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> avant et après la biopsie,
- les scores OSF (Organ Score Failure) et LIS (Lung Injury Score),
- le nombre de jour de ventilation mécanique avant la biopsie,
- des données thérapeutiques : administration d'une antibiothérapie ou corticothérapie, support vasopresseur.

D'autres critères ont été recueillis :

- nombre de jour total sous ventilation mécanique,
- nombre de jour de drainage thoracique,
- la réalisation d'un scanner thoracique,
- la réalisation d'une endoscopie bronchique avec lavage bronchiolo-alvéolaire.

## 2.4 Réalisation de la biopsie pulmonaire chirurgicale

La biopsie était réalisée au bloc opératoire ou au lit du patient en réanimation par un chirurgien thoracique.

Tous les patients étaient intubés et ventilés en ventilation contrôlée. Ils étaient sous sédation et analgésie. La  $FiO_2$  était réglée à 1 et la  $Pep$  diminuée à zéro au moment de la biopsie. Le traitement anticoagulant était stoppé si possible au moins six heures avant l'intervention. Un monitoring cardio-respiratoire en continu était réalisé. Des conditions d'asepsie stricte étaient respectées. Une ou deux biopsies étaient réalisées. Les prélèvements étaient envoyés aux différents laboratoires : bactériologie, virologie, mycologie et parasitologie, anatomopathologie. Pour l'examen anatomopathologique, la description macroscopique était faite dans un premier temps après l'avoir mesurée et pesée. Il était ensuite fixé dans du formol et inclus dans la paraffine. Des coupes de 5  $\mu m$  d'épaisseur étaient ensuite réalisées pour une coloration Hématéine-Eosine-Safran (HES).

### 2.4.1 Matériel

- Champs opératoires stériles
- Bistouri électrique
- Boîte de thoracotomie comprenant : un bistouri, un écarteur de Tuffier, un écarteur thoracique de Finochietto, une pince à drain, un jeu de pinces en cœur, des pinces de DeBakey, Resano et Barraya, des dissecteurs, des ciseaux à disséquer, des pinces type Christophe, Kelly et Kocher, un jeu de porte-aiguilles
- Agent antiseptique : polyvidone ou alcool iodé
- Pinces à suture automatique de type Gastro-Intestinal Anastomose (GIA), Laboratoire Tyco\*, longueur de section 50 ou 90 mm
- Seringue de 20 ml pour recueil de l'épanchement et analyses bactériologiques, biochimiques et anatomopathologiques

- Canule d'aspiration
- Un drain thoracique Ch. 28
- Fils : monofilaments de nylon 5/0, 4/0, polyester tressé 1, 2/0 et 3/0, monofilaments de nylon 1, agrafes cutanées ou fils à peau.

## 2.4.2 Technique

Il s'agit d'une thoracotomie antérieure ou antérolatérale inspirée de la technique décrite par Klassen sans intubation sélective.

Le patient était en décubitus dorsal. Un billot était placé le long de l'omoplate homolatérale à la biopsie afin de l'incliner. Le membre supérieur homolatéral était maintenu en abduction, l'avant bras replié au dessus de la tête. L'incision cutanée était sous mammaire sur 10 à 15 cm en regard du 4<sup>ème</sup> ou 5<sup>ème</sup> espace intercostal. L'accès était facilité par un petit écarteur. Après palpation du parenchyme pulmonaire, sa préhension était effectuée à l'aide de pinces en « cœur » atraumatiques. Les biopsies étaient réalisées à l'aide de la pince GIA. Après la mise en place d'un drain thoracique, l'espace intercostal était fermé à l'aide de points séparés de polyester 1, puis venait le tour du plan musculaire grand pectoral à l'aide d'un surjet de même fil. Enfin, la suture sous-cutanée se faisait à l'aide d'un surjet de polyester tressé 2 ou 3/0 et précédait la fermeture cutanée (agrafes ou points séparés).

### 2.4.3 Déroulement d'une biopsie pulmonaire chirurgicale par thoracotomie antérolatérale droite en réanimation



Figure 5 : Installation du patient



Figure 6 : Incision au 4<sup>ème</sup> espace intercostal



Figure 7 : Accès au parenchyme pulmonaire



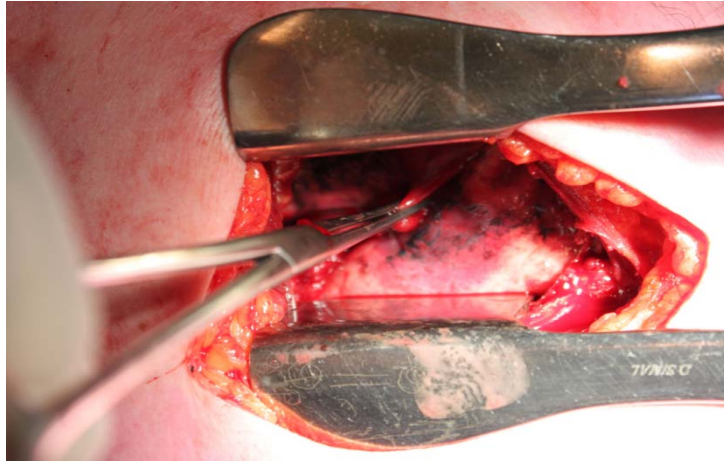


Figure 8 : Visualisation du parenchyme pulmonaire



Figure 9 : Pince à biopsie de type GIA



Figure 10 : Biopsie du parenchyme pulmonaire



Figure 11 : Pose d'un drain thoracique



Figure 12 : Fermeture sur un drain thoracique

#### 2.4.4 Surveillance

La surveillance était accrue durant les premières 24 heures. Outre la poursuite du monitoring cardiorespiratoire, l'attention était particulièrement portée sur des épisodes éventuels de désaturation et de dégradation de la spirométrie. Les gaz du sang artériels étaient réalisés régulièrement au moins une fois par jour. Une radiographie thoracique était effectuée immédiatement après l'intervention, puis tous les jours pendant la durée du drainage.

Les complications systématiquement recherchées étaient : un bullage persistant, un pneumothorax, un emphysème sous-cutané, une hypotension,

des troubles du rythme, une déglobulisation. A distance du geste, la recherche de signe d'infection locale était systématique.

## 2.5 Modification thérapeutique

L'impact thérapeutique du résultat de la biopsie était relevé. Il pouvait s'agir de l'ajout ou l'arrêt d'un traitement, de l'augmentation des doses d'un traitement.

## 2.6 Analyse statistique

Les données recueillies ont été saisies et enregistrées dans un tableur Excel. Les analyses statistiques ont été réalisées au moyen des logiciels Statview (version 5.0) et R (version 2.10.1). Le degré de significativité retenu pour l'ensemble des analyses a été fixé à 0,05.

Les variables quantitatives sont décrites selon le nombre de valeurs renseignées, le nombre de valeurs manquantes, la moyenne ou la médiane, l'écart type, le minimum et le maximum. Les variables qualitatives sont décrites pour chacun des groupes ainsi que pour l'ensemble de la population, selon le nombre de valeurs renseignées et le nombre de valeurs manquantes, les effectifs et les pourcentages de chaque modalité.

Les tests employés pour les comparaisons sont les suivants:

- pour les comparaisons de moyennes : le test de Student ou le test de Mann Whitney en fonction du respect ou non des conditions d'application du test de Student,
- pour les comparaisons de pourcentages : le test du Chi2 ou test exact de Fisher en fonction du respect ou non des conditions d'application du test du Chi2,
- pour l'étude de l'intensité de la liaison entre 2 variables : le test du coefficient de corrélation de Pearson ou de Spearman en fonction du respect ou non des conditions d'application du test.

## 3. RESULTATS

### 3.1 Caractéristiques de la population étudiée

Pendant la période étudiée (d'août 1998 à janvier 2012), cinquante patients ont bénéficié d'une biopsie pulmonaire chirurgicale (Tableau X). Parmi eux, ont été dénombrés trente six hommes (72%) et quatorze femmes (28%). L'âge médian était de 68,5 ans (17-86 ans). Dix-huit patients (36%) étaient immunodéprimés : corticothérapie au long cours, traitement immunosuppresseur, hémopathie ou tumeur solide en cours de traitement. 52% avaient des comorbidités.

Deux types de population ont été constatés :

- vingt-neuf patients (58%) présentaient une pneumopathie interstitielle diffuse,
- vingt et un patients présentaient (42%) un syndrome de détresse respiratoire aigue, selon la définition de la conférence de consensus américano-européenne, mais persistant et sévères

A l'admission, le score de SOFA médian était de  $5,5 \pm 2,5$ , le SAPS II médian de  $38 \pm 9,5$ , l'Apache II médian de  $18 \pm 5$ . La durée médiane de ventilation mécanique pendant l'hospitalisation était de 12 jours (2 à 52 jours).

Tous les patients avaient bénéficié d'un scanner thoracique spiralé à la recherche de signes spécifiques et d'une échographie cardiaque trans-thoracique et/ou trans-oesophagienne pour dédouaner une participation cardiaque. Avant la réalisation de la biopsie, 98% des patients avaient bénéficié d'un lavage bronchiolo-alvéolaire. Des prélèvements bactériologiques, virologiques, mycologiques et parasitologiques et une cytologie avaient été réalisés. L'analyse de la cellularité du LBA n'a permis d'établir un diagnostic précis dans aucun des cas. Un agent pathogène ou une coinfection avaient été retrouvés pour sept patients : H1N1, CMV, entérovirus, leptospirose, pneumocystis carinii, staphylocoque aureus, mucormycose, streptococcus pneumoniae, entraînant l'introduction ou la

modification de l'antibiothérapie, mais ne permettant pas l'amélioration de l'état respiratoire du patient.

Tous les patients avaient reçu une antibiothérapie, probabiliste à large spectre ou adaptée à la documentation microbiologique. Il avait été administré une corticothérapie à 18% des patients, soit 9 patients, avant la réalisation de la biopsie. 38% des patients bénéficiaient d'un support vasopresseur ou inotrope.

### 3.2 Caractéristiques de la population étudiée le jour de la biopsie

La durée médiane de ventilation mécanique avant la réalisation de la biopsie était de 5 jours (1 à 26 jours) (Tableau X).

Le jour de la biopsie, le Lung Injury Score médian était de 2,6 (1,6-4). La plupart des patients présentaient une seule défaillance d'organe. En effet, l'OSF (Organ Score Failure) était de 1 pour 46 patients (92%), de 2 pour 3 patients (6%) et de 3 pour 1 patient (2%).

La température médiane était de 37,5°C (35,7-39,6°C). Le nombre médian de leucocytes était de 13200/mm<sup>3</sup> (3800-34700). La plupart des patients (88%) avaient un taux de plaquettes supérieur à 100 000/mm<sup>3</sup>.

Concernant les paramètres ventilatoires au moment de la biopsie, le volume courant était de 490 ± 104,2 ml et la Pep de 10 cmH<sub>2</sub>O (4-15). La gazométrie artérielle retrouvait un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> médian de 139,5 mmHg (valeurs extrêmes: 52-377) et une PCO<sub>2</sub> de 48,5 mmHg (valeurs extrêmes: 32-127).

Vingt-huit biopsies (56%) ont été pratiquées au lit du malade si l'état de celui-ci ne permettait pas son transfert intrahospitalier ou en raison de problèmes d'organisation avec le bloc opératoire et 22 biopsies (44%) en salle opératoire. Le plus souvent, une à deux biopsies ont été réalisées. Il a été réalisé une biopsie pour quarante et un patients (82%), deux biopsies pour huit patients (16%) et quatre biopsies pour un patient (2%).

Onze chirurgiens différents ont procédé aux biopsies sur cette période. L'un d'entre eux a réalisé 57% des interventions (29/51), trois chirurgiens ont réalisé 82% des interventions (42/51).

Tableau X : Caractéristiques des patients à l'admission et le jour de la biopsie

| <i>Caractéristiques des patients</i>      |               |                       |
|---|---------------|-----------------------|
|   | A l'admission | Le jour de la biopsie |
| Age                                       | 68,5 (17-86)  |                       |
| Sexe Homme                                | 36 (72%)      |                       |
| Apache                                    | 18 (6-30)     |                       |
| SAPS 2                                    | 38 (19-55)    |                       |
| SOFA                                      | 5,5 (0-12)    |                       |
| OSF=1                                     |               | 96%                   |
| LIS                                       |               | 2,6 (1,6-4)           |
| PaO2/FiO2                                 |               | 139,5 (52-377)        |
| Pep                                       |               | 10 (4-15)             |
| Durée ventilation mécanique avant biopsie |               | 5 (1-26)              |

### 3.3 Résultats anatomopathologiques

En fonction du résultat anatomopathologique, un diagnostic spécifique ou non spécifique était individualisé pour chaque patient. Nous avons utilisé la définition décrite par Cheson, souvent reprise dans les études, qui considère comme non spécifique : le dommage alvéolaire diffus, la pneumopathie interstitielle aiguë, la fibrose interstitielle et l'infiltration cellulaire interstitielle.

La biopsie pulmonaire chirurgicale a permis de poser un diagnostic spécifique chez trente-neuf patients, soit dans 78% des cas. (Tableau XI) Vingt-six pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques ont été retrouvées, dont treize pneumopathies interstitielles communes, sept pneumopathies organisées, une pneumopathie organisée associée à une pneumopathie interstitielle non spécifique, une pneumopathie organisée

associée à du dommage alvéolaire diffus, quatre pneumopathies interstitielles non spécifiques. Six étiologies infectieuses ont été détectées: une pneumopathie bactérienne à staphylocoque aureus, une aspergillose pulmonaire invasive, une mucormyose et une pneumopathie virale à CMV, une pneumopathie virale à H1N1 et une pneumopathie virale. Pour ce dernier, l'analyse de la biopsie a mis en évidence des inclusions virales. Cependant, la nature exacte du virus en cause n'a pas pu être déterminée. Le diagnostic avait été obtenu avant la biopsie pour quatre d'entre eux, c'est-à-dire la pneumopathie à staphylocoque aureus, la pneumopathie à CMV, la pneumopathie à H1N1 et la mucormyose. Concernant la pneumopathie virale à H1N1, l'anatomopathologie a retrouvé des inclusions virales, mais également des lésions évocatrices de PINS probablement secondaires. Des étiologies tumorales ont été diagnostiquées : deux adénocarcinomes pulmonaires, un carcinome bronchiolo-alvéolaire, une lymphangite carcinomateuse, une maladie de Hodgkin. Il a été mis en évidence un cas d'amylose AL, une hémorragie intra-alvéolaire.

La biopsie pulmonaire a donné lieu également à des diagnostics non spécifiques pour onze patients (soit 22%) : neuf dommages alvéolaires diffus et deux fibroses interstitielles.

Pour les vingt et un patients présentant initialement un tableau de SDRA, l'analyse histologique a retrouvé des lésions uniquement de DAD pour huit patients (38%), des lésions de DAD associées à une autre lésions pour cinq patients et l'absence de DAD mais une autre lésion pour huit patients. Parmi les vingt patients présentant initialement un tableau de pneumopathie interstitielle diffuse, il a été retrouvé une étiologie pour neuf patients. Les autres cas de pneumopathie interstitielle étaient des PID idiopathiques.

La biopsie pulmonaire a révélé un diagnostic différent au diagnostic clinique initial dans 42% des cas (21 patients).

Tableau XI : Résultats obtenus par la BPC et impacts thérapeutiques

| Patient No. | Diagnostic clinique | Résultats de la biopsie                              | Diagnostics    | Modifications thérapeutiques    | Survie |
|-------------|---------------------|--|----------------|---------------------------------|--------|
| 1           | SDRA                | DAD  | non spécifique | corticoïdes                     | oui    |
| 2           | SDRA                | DAD  | non spécifique | limitation de soins             | non    |
| 3           | SDRA                | DAD + PO   | spécifique     | corticoïdes/arrêt<br>bortezomib | oui    |
| 4           | SDRA                | Hodgkin  | spécifique     | limitation de soins             | non    |
| 5           | SDRA                | DAD + PINS +H1N1                                     | spécifique     | antiviral                       | oui    |
| 6           | PID                 | PO   | spécifique     | corticoïdes                     | oui    |
| 7           | SDRA                | PIC  | spécifique     | limitation de soins             | non    |
| 8           | PID                 | PIC  | spécifique     | pas de modification             | oui    |
| 9           | PID                 | Adénocarcinome pulmonaire                            | spécifique     | limitation de soins             | non    |
| 10          | SDRA                | PIC  | spécifique     | pas de modification             | oui    |
| 11          | PID                 | Adénocarcinome pulmonaire                            | spécifique     | limitation de soins             | non    |
| 12          | SDRA                | PO   | spécifique     | corticoïdes                     | oui    |
| 13          | PID                 | Lymphangite  | spécifique     | pas de modification             | non    |
| 14          | PID                 | PIC  | spécifique     | limitation de soins             | non    |
| 15          | SDRA                | PIC  | spécifique     | corticoïdes                     | non    |
| 16          | SDRA                | DAD + pneumopathie virale                            | spécifique     | antiviral                       | oui    |
| 17          | PID                 | CBA  | spécifique     | limitation de soins             | non    |
| 18          | PID                 | PIC  | spécifique     | pas de modification             | oui    |
| 19          | PID                 | PINS   | spécifique     | corticoïdes                     | non    |
| 20          | SDRA                | DAD  | non spécifique | corticoïdes                     | oui    |
| 21          | PID                 | DAD  | non spécifique | corticoïdes                     | non    |
| 22          | PID                 | PINS   | spécifique     | corticoïdes                     | oui    |
| 23          | SDRA                | PIC  | spécifique     | corticoïdes                     | oui    |
| 24          | SDRA                | DAD  | non spécifique | limitation de soins             | non    |
| 25          | PID                 | PINS   | spécifique     | corticoïdes                     | oui    |
| 26          | PID                 | PINS   | spécifique     | pas de modification             | non    |
| 27          | PID                 | PO   | spécifique     | pas de modification             | non    |
| 28          | SDRA                | DAD + pneumopathie virale                            | spécifique     | antiviral                       | non    |
| 29          | PID                 | PIC  | spécifique     | corticoïdes                     | oui    |
| 30          | PID                 | Fibrose pulmonaire                                   | non spécifique | corticoïdes                     | oui    |
| 31          | PID                 | PO   | spécifique     | corticoïdes                     | oui    |
| 32          | PID                 | Amylose  | spécifique     | pas de modification             | non    |
| 33          | PID                 | PIC  | spécifique     | pas de modification             | non    |
| 34          | SDRA                | PIC  | spécifique     | corticoïdes                     | non    |
| 35          | PID                 | PIC  | spécifique     | limitation de soins             | non    |
| 36          | PID                 | PIC  | spécifique     | corticoïdes                     | non    |
| 37          | SDRA                | DAD  | non spécifique | pas de modification             | non    |
| 38          | SDRA                | DAD  | non spécifique | corticoïdes                     | non    |
| 39          | PID                 | HIA  | spécifique     | pas de modification             | oui    |
| 40          | PID                 | Aspergillose invasive                                | spécifique     | Antifongique                    | non    |
| 41          | PID                 | Pneumopathie bactérienne<br>+ fibrose interstitielle | spécifique     | Antibiotique                    | oui    |
| 42          | SDRA                | Mucormycose  | spécifique     | pas de modification             | oui    |
| 43          | SDRA                | PIC  | spécifique     | pas de modification             | non    |
| 44          | PID                 | PO   | spécifique     | majoration corticoïdes          | non    |
| 45          | PID                 | PO + PINS  | spécifique     | majoration corticoïdes          | oui    |
| 46          | SDRA                | DAD  | non spécifique | pas de modification             | oui    |
| 47          | PID                 | Fibrose interstitielle                               | non spécifique | corticoïdes                     | oui    |
| 48          | SDRA                | DAD  | non spécifique | pas de modification             | non    |
| 49          | PID                 | PO   | spécifique     | majoration corticoïdes          | non    |
| 50          | PID                 | PO   | spécifique     | corticoïdes                     | oui    |



### 3.4 Impact thérapeutique

La biopsie pulmonaire a conduit à une modification thérapeutique chez trente-six patients (72%) (Tableau XI). Cette modification pouvait être : l'introduction ou l'augmentation de dose d'une corticothérapie, la modification de l'antibiothérapie, l'introduction d'un traitement antiviral ou antifongique ou une limitation des soins. (Figure 5)

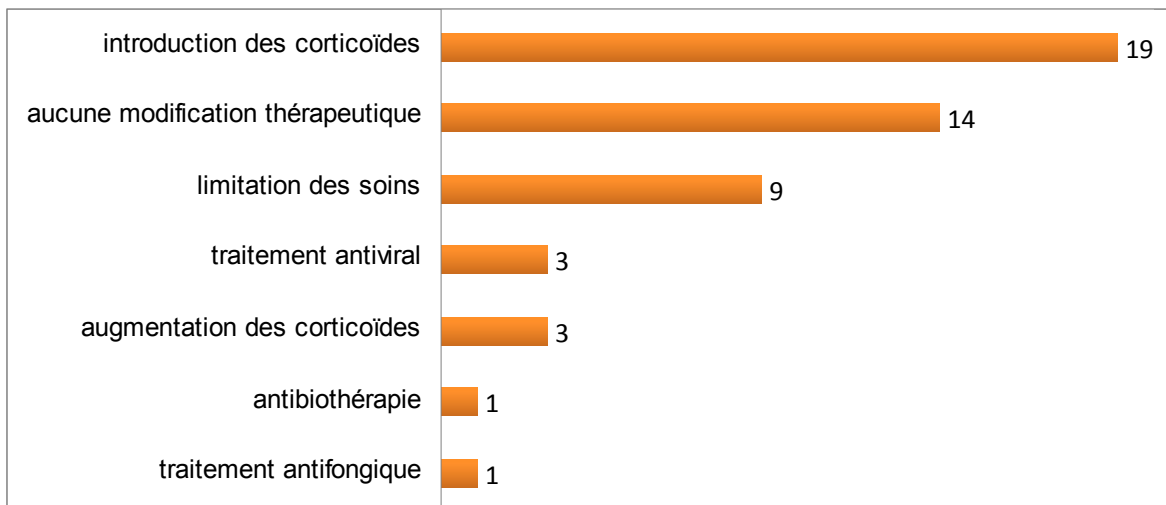


Figure 13 : Ensemble des modifications thérapeutiques recueillies.

La modification thérapeutique la plus fréquente était l'introduction ou l'augmentation de doses d'une corticothérapie. Vingt deux patients ont bénéficié de cette modification : une augmentation des doses pour trois patients et une introduction pour dix neuf patients.

Un traitement anti-infectieux a été introduit pour cinq patients : une antibiothérapie pour un patient, un traitement antifongique pour un patient et un traitement antiviral pour trois patients.

Les résultats de la biopsie ont conduit à une limitation des soins pour neuf patients, pour lesquels aucun traitement spécifique ne pouvait améliorer l'état respiratoire du patient du fait de la gravité de la pathologie responsable. Trois patients présentaient une pneumopathie interstitielle commune (PIC). Le pronostic de ces patients est sombre. La réponse à la corticothérapie est médiocre. Une patiente avait une atteinte pulmonaire en

rapport avec une maladie de Hodgkin. La patiente était chimio-résistante et aucun traitement spécifique ne pouvait lui être proposé.

Pour trois patients, la biopsie pulmonaire chirurgicale a découvert une néoplasie pulmonaire (adénocarcinome ou carcinome bronchiolo-alvéolaire).

Les résultats de la biopsie n'ont engendré aucune modification thérapeutique pour quatorze patients.

### 3.5 Complications

Il n'y a pas eu après la procédure de modification de l'hématose. Le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> médian était de 165 ± 90,6, après la biopsie. En comparant ces chiffres à ceux réalisés avant la biopsie, il n'y avait pas de différence significative. (Tableau XII)

Il n'y a pas eu de modifications des paramètres ventilatoires. La Pep était de 9,5 ± 3,5 cmH<sub>2</sub>O.

Tableau XII : Rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> et niveau de Pep avant et après la biopsie.

|   | <b>Avant la BPC</b> | <b>Après la BPC</b> | <b>Valeur p</b> |
|---|---------------------|---------------------|-----------------|
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg) | 169 ± 90,9          | 165 ± 90,6          | NS              |
| PEP (cmH <sub>2</sub> O)                  | 9,7 ± 3,4           | 9,5 ± 3,4           | NS              |

Il n'y avait pas de différence significative entre les patients ayant bénéficié de la biopsie en réanimation ou au bloc opératoire en termes de paramètres ventilatoires, ni de Pep (p= 0,75), ni de rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (p= 0,4).

Six complications ont été dénombrées chez cinq patients (soit 10% des patients). Il a été constaté deux pneumothorax et quatre drainages prolongés (8% des patients). La mortalité liée à la procédure a été nulle.

Parmi ces patients, trois ont survécu, deux sont décédés sans que l'on puisse l'imputer aux complications de la biopsie pulmonaire chirurgicale.



Figure 14 : Coupe scannographique thoracique axiale (patient n°3) : emphysème sous-cutané et pneumomédiastin, compliquant un pneumothorax, suite à la BPC.

Il n'y avait pas de différence significative entre les patients ayant bénéficié de la biopsie en réanimation ou au bloc opératoire en termes de complications ( $p=0,64$ ).

### 3.6 Suivi des patients

Sur l'ensemble des patients, vingt trois patients (46%) ont survécu et ont quitté le service de réanimation pour un service de médecine ou de chirurgie. Le taux de mortalité pour les patients ayant une présentation clinique de SDRA était de 52,4% et ceux ayant une présentation de PID le taux était de 55,8%. Il n'y a pas de différence significative entre ces deux populations ( $p=0,84$ ).

Nous avons comparé les caractéristiques cliniques des patients décédés et non décédés (Tableau XIII). Les scores pronostiques (Apache II, SOFA, Saps II) sont significativement plus élevés chez les patients décédés. Le nombre de jour de ventilation mécanique avant la biopsie est un facteur pronostique.

La biopsie était réalisée plus précocement chez les patients non décédés. Il n'y avait pas de différence significative concernant l'âge, les comorbidités, le statut immunitaire, le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> avant la biopsie, les scores LIS et OSF, le nombre de jour total de ventilation mécanique.

Tableau XIII : Caractéristiques des patients décédés et non décédés

|   | Patients décédés<br>n= 27 | Patients non décédés<br>n= 23 | Valeur de p    |
|---|---------------------------|-------------------------------|----------------|
| <b>Apache II</b>                                    | <b>19,51</b> (9-30)       | <b>16,65</b> (6-25)           | <b>0,042</b>   |
| <b>Saps II</b>                                      | <b>40,66</b> (29-55)      | <b>33,52</b> (21-43)          | <b>0,0064</b>  |
| <b>SOFA</b>   | <b>6,22</b> (2-12)        | <b>4,34</b> (1-11)            | <b>0,008</b>   |
| LIS   | 2,70 (1,6-4)              | 2,83 (2-3,6)                  | 0,40           |
| OSF   | 1,18 (1-3)                | 1                             | 0,072          |
| Comorbidités  | n=12                      | n=11                          | 0,58           |
| Immunosuppression                                   | n=14                      | n=9                           | 0,67           |
| Age   | 64,88 (17-86)             | 59,34 (30-78)                 | 0,21           |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> avant<br>biopsie | 160,11 (63-360)           | 179,52 (52-377)               | 0,46           |
| <b>Nb jours de VM<br/>avant biopsie</b>             | <b>13,3</b> (1-12)        | <b>5,9</b> (1-26)             | <b>0,00031</b> |
| Nb jours de VM totale                               | 13,3 (2-27)               | 14,6 (2-52)                   | 0,61           |
| Modification<br>thérapeutique                       | n=17                      | n=17                          | 0,40           |

Il n'y avait pas de différence significative entre les patients ayant bénéficié de la biopsie en réanimation ou au bloc opératoire en termes de mortalité (p=0,35).

## 4. DISCUSSION

L'analyse des résultats de cette série rétrospective montre que cette procédure diagnostique est réalisable chez des patients hypoxémiques ventilés, qu'elle donne des informations susceptibles d'induire des changements dans la prise en charge de ces malades et qu'elle peut révéler des diagnostics non suspectés par une approche conventionnelle

Cet examen invasif peut être donc réalisé avec sûreté chez des patients dont l'état respiratoire demeure extrêmement précaire. La morbidité liée à la procédure est acceptable. Dans notre étude, la mortalité liée au geste est nulle. Dans notre étude, le taux de complication est de 10%. La complication postopératoire la plus fréquente était un drainage prolongé, pour 8% des patients. La deuxième complication était un pneumothorax. Il n'a été retrouvé ni de saignement, ni de trouble du rythme, ni hypotension, ni complication infectieuse liée au geste ou au drainage thoracique.

Ce taux de complication varie entre 0 et 40% selon les différentes études. Le drainage prolongé est la complication la plus fréquente, variant selon les séries entre 0 et 56%. Dans une série prospective comportant cent patients, Papazian a retrouvé un taux de complication identique à notre série (75).

Par ailleurs, il n'a pas été retrouvé de modification de l'hématose, notamment de baisse significative du rapport  $PaO_2/FiO_2$ , après la procédure. Il n'y a pas eu de modification des paramètres ventilatoires, en particulier pas de modification des niveaux de  $P_{ep}$  appliqués. Les paramètres de ventilation et d'oxygénation ne paraissent donc pas être une contre-indication à la réalisation du geste.

Le plus souvent, ces complications observées sont mineures et aucune mortalité n'est liée à la procédure n'a été identifiée.

Ces complications sont plurifactorielles. Pour un parenchyme pulmonaire fibrotique, la compliance pulmonaire est diminuée. Cela peut logiquement entraîner un pneumothorax et un drainage prolongé. Un niveau de  $P_{ep}$  élevé peut être source de pneumothorax. Dans notre étude, la  $P_{ep}$  était réduite à

zéro au moment de la biopsie à l'aide de la pince GIA.. Dans une étude prospective menée par Papazian, un faible taux de pneumothorax (2%) et de drainage prolongé (8%) étaient constatés, probablement liés au fait que les patients étaient déconnectés du respirateur au moment du prélèvement (75). De plus, il avait été observé un taux de complications significativement plus élevé pour les patients avec un volume courant plus élevé.

Onze chirurgiens différents ont procédé aux biopsies sur cette période. L'un d'entre eux a réalisé 57% des interventions, trois chirurgiens ont réalisé 82% des interventions. Il s'agissait le plus souvent de chirurgiens expérimentés, habitués à cette technique.

La biopsie pulmonaire chirurgicale a été réalisée au lit du patient dans 56% des cas. Cela permet de réaliser ce geste chez des patients instables au plan respiratoire et d'éviter les risques liés à un transport intra-hospitalier. Les patients instables ont un risque accru de mortalité et morbidité pendant le transport (86). Papazian n'avait pas retrouvé plus de complications pour ces patients (75). De la même manière, dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative entre les patients ayant bénéficié de la biopsie en réanimation ou au bloc opératoire en termes de mortalité, de taux de complication et de paramètres ventilatoires.

Le taux de mortalité dans notre série est de 54%. Celui-ci est identique aux données précédemment publiées, avec des taux variant de 42 à 67% (75,87-89). Le taux de mortalité pour les patients ayant une présentation clinique de SDRA est de 52,4%. Ce taux est plus élevé que le taux décrit pour les SDRA en réanimation (entre 35 et 55%). Cependant, l'ensemble de nos patients étaient atteints d'un SDRA persistant et sévère. Le taux de mortalité pour ceux ayant une présentation de PID est de 55,8%. Ce taux semble moins élevé que dans la littérature. Cependant, alors que le taux de mortalité des PIC est de 61,5%, ce taux chute à 33,3% pour les pneumopathies organisées qui sont reconnues comme davantage corticosensibles.

En comparant les caractéristiques cliniques des patients décédés et non décédés, il a été mis en évidence des scores pronostiques (Apache II, SOFA, SAPS II) significativement plus élevés chez les patients décédés. Il n'y avait pas de différence significative concernant l'âge, les comorbidités, le statut immunitaire, le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> avant la biopsie, les scores LIS et OSF, le nombre de jour total de ventilation mécanique. Dans certaines séries, le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> avant la biopsie était un facteur pronostique (75, 90).

Le délai de réalisation de la biopsie semble avoir un impact. Le nombre de jours de ventilation mécanique avant la biopsie pourrait être un facteur pronostique. Dans notre étude, la biopsie était réalisée plus précocement chez les patients non décédés, en moyenne 5,9 jours. Cette différence était statistiquement significative. Pour certains, ce délai n'apporte pas de bénéfice (91). D'autres, comme Warner et Papazian, ont suggéré qu'une biopsie précoce apportait un gain de survie (75, 92).

Pour Lachapelle, un diagnostic était plus souvent obtenu quand la biopsie était réalisée précocement. L'administration d'un nouveau traitement après la biopsie était davantage bénéfique chez ces patients (93). La biopsie est peut-être réalisée trop tardivement parfois chez des patients très instables, avec des défaillances multiviscérales, dont aucune modification thérapeutique ne peut changer l'issue (94).

Dans notre étude, un diagnostic spécifique a été obtenu dans 78% des cas suite aux résultats des biopsies pulmonaires chirurgicales. Le taux de diagnostic spécifique varie de 46 à 100% selon les études (75, 87, 88, 89, 95, 96). Ces variations importantes peuvent être dues à la définition utilisée pour un diagnostic spécifique qui diffère selon les études. Nous avons choisi d'utiliser la même dénomination afin de pouvoir comparer les résultats aux données de la littérature.

Comme dans d'autres études, nous avons considéré les pneumopathies interstitielles et leurs sous-groupes comme un diagnostic spécifique, car leur pronostic et prise en charge thérapeutique sont différents.

Certaines études estimaient que le dommage alvéolaire diffus était une lésion spécifique. Pour ces auteurs, la découverte de lésions de DAD induisait une modification thérapeutique (98).

Dans notre étude, trois pneumopathies virales ont été diagnostiquées, dont une pneumopathie à CMV. Dans une étude portant sur les biopsies pulmonaires chirurgicales chez les patients atteints de SDRA en réanimation, Papazian a retrouvé un taux élevé de pneumopathies virales (36%) et notamment de pneumopathies à CMV (30%) (75). Pour l'ensemble de ces patients, le lavage broncho-alvéolaire n'avait pas permis d'obtenir le diagnostic.

Dans notre étude, une modification thérapeutique a été induite par le résultat de la biopsie dans 72% des cas. Ce taux est comparable à ceux retrouvés dans les séries précédentes (entre 47 et 92%). La plupart des études n'ont pas pu démontrer d'impact sur la survie. Il s'agissait d'études rétrospectives parfois hétérogènes, incluant de petits effectifs : dans la série de Warner seulement 25% des patients étaient ventilés, celle de Flabouris présentait 24 patients (87). Notre étude est également rétrospective. Il est donc difficile de déterminer si les modifications thérapeutiques après la biopsie peuvent avoir un impact sur la survie. Papazian, dans son étude prospective étudiant l'impact de la biopsie pulmonaire pour les patients atteints d'un SDRA non résolutif, a retrouvé une modification thérapeutique dans 78% des cas (75). Il n'y avait pas de facteur prédictif de la contributivité de la biopsie. La survie était plus importante chez les patients qui avaient une biopsie contributive (67% contre 14%).

Dans notre série, la modification thérapeutique la plus fréquente était l'introduction ou l'augmentation des doses de corticoïdes, pour 44% des patients. Une corticothérapie avait été administrée avant la biopsie pour 18% des patients.

Une attitude thérapeutique serait de débiter systématiquement une corticothérapie, sans une biopsie. Cela semble peu réalisable chez des



patients en réanimation. En effet, Steinberg n'a pas montré de bénéfice de la corticothérapie en termes de survie, en cas de SDRA persistant (23). L'analyse en sous-groupes révélait une surmortalité dans le groupe recevant la corticothérapie, pour les patients inclus après 14 jours d'évolution du SDRA. De plus, la corticothérapie à long terme n'est pas dénuée de risques. Des infections opportunistes peuvent survenir chez ces patients de réanimation déjà à haut risque d'infections nosocomiales, la corticothérapie favorisant le développement d'une infection non dépistée et non couverte par l'antibiothérapie probabiliste. La difficulté reste à individualiser les sous-groupes de patients pour lesquels la corticothérapie peut apporter un bénéfice compte tenu de ce risque infectieux accru.

L'âge médian de 68,5 ans dans notre population est sensiblement supérieure à celle de Flabouris (49,5 ans), de Canver (51 ans), et de Papazian (57 ans) (75, 87, 89). L'âge est un facteur de mauvais pronostic controversé.

La proportion d'immunodéprimés est de 36%. Cette proportion varie de 25 à 71% selon les séries (75, 87, 88, 89, 95, 96). Les séries sont discordantes concernant ce critère, certaines ne le retrouvant pas comme un facteur de mauvais pronostic contrairement à d'autres. Certaines études suggèrent que la biopsie pulmonaire chirurgicale chez un patient immunodéprimé pourrait fournir plus fréquemment un diagnostic spécifique et une modification thérapeutique, mais son impact sur la survie reste incertain (93, 96, 98).

La biopsie pulmonaire chirurgicale est une procédure invasive peu réalisée dans la pratique courante. Dans notre série, sur une période de quatorze ans, il a été réalisé en moyenne 3,5 biopsies par an pour des patients intubés. Ce chiffre est similaire aux autres séries rétrospectives (77, 87, 88, 89, 90, 92, 96, 98), puisque cela varie de 1,5 à 6,8 biopsies par an. Dans toutes ces études, les patients étaient sous ventilation mécanique. La réalisation d'un tel geste nécessite une collaboration étroite entre le réanimateur, le chirurgien thoracique, l'anatomopathologiste et dans

certains cas le pneumologue. Une seule étude montre un taux plus élevé, de 14,3 biopsies par an. Il s'agit d'une étude prospective incluant cent patients (75). Les patients inclus étaient admis en réanimation pour un SDRA et bénéficiaient d'une biopsie pulmonaire chirurgicale après cinq jours de ventilation mécanique, sans amélioration de l'état respiratoire et un bilan étiologique négatif.

Il existe de nombreuses limites à notre étude. Il s'agit d'une étude rétrospective. Elle ne nous permet donc pas à savoir si la biopsie pulmonaire chirurgicale a un impact sur la survie. De plus, le caractère rétrospectif de l'étude a probablement été à l'origine de biais d'information.

La petite taille de la population, son hétérogénéité et son caractère monocentrique limitent la généralisation et l'application de nos résultats.

Les indications de la BPC ont certainement évolué pendant la période étudiée. En maîtrisant mieux le geste et en sélectionnant de façon plus précise les malades, nous avons certainement limité la survenue de complications. Un nombre significatif de patients porteurs de PID n'a pas été pas bénéficié de biopsie car la présentation, l'histoire clinique ainsi que la TDM thoracique étaient caractéristiques d'une FPI.

## CONCLUSION

Cette étude rétrospective a mis en évidence que la biopsie pulmonaire chirurgicale est un examen invasif, dont la morbidité est acceptable chez les patients hypoxémiques, intubés et ventilés mécaniquement admis en réanimation pour une défaillance respiratoire aiguë.

Elle est réalisable au lit du malade avec une mortalité per-opératoire nulle, au prix de complications mineures. L'impact sur la survie n'est pas démontrable par la méthodologie de notre travail.

Il reste donc à préciser en fonction de la pathologie concernée, SDRA ou PID, quelle est la place de la biopsie pulmonaire chirurgicale dans l'algorithme de prise en charge et comment sélectionner la sous-population qui en bénéficierait le plus.

# ANNEXES

## ANNEXE 1. Organe Score Failure (OSF).

*Défaillance cardiovasculaire (présence d'au moins un des critères suivants):*

- Fréquence cardiaque  $\leq 54/\text{min}$
- Pression artérielle moyenne  $\leq 49 \text{ mmHg}$
- Tachycardie ventriculaire et/ou fibrillation ventriculaire
- $\text{pH} \leq 7,24$  avec  $\text{PaCO}_2 \leq 49 \text{ mmHg}$ .

*Défaillance respiratoire (présence d'au moins un des critères suivants):*

- Fréquence respiratoire  $\leq 5/\text{min}$  ou  $\geq 49/\text{min}$
- $\text{PaCO}_2 \geq 50 \text{ mmHg}$
- $\text{AaDO}_2 \geq 350 \text{ mmHg}$ ,  $\text{AaDO}_2 = 713 \text{ FiO}_2 - \text{PaO}_2 - \text{PaCO}_2$
- Ventilation au 4ème jour de défaillance viscérale.

*Défaillance rénale (présence d'au moins un des critères suivants chez des malades sans insuffisance rénale chronique):*

- Diurèse  $\leq 479 \text{ ml}/24 \text{ h}$  ou  $\leq 159 \text{ ml}/8\text{h}$
- Urée sanguine  $\geq 100 \text{ mg}/100 \text{ ml}$
- Créatininémie  $\geq 3,5 \text{ mg}/100\text{ml}$ .

*Défaillance hématologique (présence d'au moins un des critères suivants):*

- Leucocytose  $\leq 1000/\text{mm}^3$
- Plaquettes  $\leq 20000/\text{mm}^3$
- Hématocrite  $\leq 20\%$ .

*Défaillance neurologique:*

- Score de Glasgow  $\leq 6$

## ANNEXE 2. SCORE DE GRAVITE SAPS II.

| 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           |       |       |       |                       |                     |   |        |         |         | 60-69 | 70-74 | 75-79 |    | > 80            |  |
| FC (Batt/min)  |     |      |       | < 40  |         |       |       |       |          |       | 40-69 | 70-119         |       |       |       | 120-159               |                     |   |        |         |         |       |       |       |    |                 |  |
| TA systolique (mm Hg)  |     | < 70 |       |       |         |       |       | 70-99 |          |       |       | 100-199        |       | > 200 |       |                       |                     |   |        |         |         |       |       |       |    |                 |  |
| Température (°C)   |     |      |       |       |         |       |       |       |          |       |       | < 39°          |       |       | > 39° |                       |                     |   |        |         |         |       |       |       |    |                 |  |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mm Hg) seulement si VM ou CPAP |     |      |       | < 100 | 100-199 | > 200 |       |       |          |       |       |                |       |       |       |                       |                     |   |        |         |         |       |       |       |    |                 |  |
| Diurèse (l/jour)   |     |      | < 0,5 |       |         |       |       |       | 0,5-0,99 |       |       | > 1            |       |       |       |                       |                     |   |        |         |         |       |       |       |    |                 |  |
| Urée (mmol/l) (g/l)  |     |      |       |       |         |       |       |       |          |       |       | < 10<br>< 0,6  |       |       |       |                       | 10-29,9<br>0,6-1,79 |   |        |         |         |       |       |       |    | ≥ 30<br>≥ 1,8   |  |
| Globules blancs  |     |      | < 1   |       |         |       |       |       |          |       |       | 10-19,9        |       |       | > 20  |                       |                     |   |        |         |         |       |       |       |    |                 |  |
| Kaliémie (mEq/l)   |     |      |       |       |         |       |       |       | < 3      |       |       | 3-4,9          |       |       | ≥ 5   |                       |                     |   |        |         |         |       |       |       |    |                 |  |
| Natrémie (mEq/l)   |     |      |       |       |         |       |       | < 125 |          |       |       | 125-144        | ≥ 145 |       |       |                       |                     |   |        |         |         |       |       |       |    |                 |  |
| HCO <sub>3</sub> (mEq/l)   |     |      |       |       |         |       | < 15  |       |          | 15-19 |       | ≥ 20           |       |       |       |                       |                     |   |        |         |         |       |       |       |    |                 |  |
| Bilirubine (µmol/l) Si ictère (mg/l)                               |     |      |       |       |         |       |       |       |          |       |       | < 68,4<br>< 40 |       |       |       | 68,4-102,5<br>40-59,9 |                     |   |        |         |         |       |       |       |    | ≥ 102,6<br>≥ 60 |  |
| Score de Glasgow (Pts)   | < 6 | 6-8  |       |       |         | 9-10  | 11-13 |       |          |       |       | 14-15          |       |       |       |                       |                     |   |        |         |         |       |       |       |    |                 |  |
| Maladies chroniques  |     |      |       |       |         |       |       |       |          |       |       |                |       |       |       |                       |                     |   |        |         |         |       |       |       |    |                 |  |
| Type d'admission   |     |      |       |       |         |       |       |       |          |       |       |                |       |       |       |                       |                     |   |        | Mét-Can | Hém-Mal |       |       |       |    | AIDS            |  |
| Somme des points   |     |      |       |       |         |       |       |       |          |       |       | Elec.          |       |       |       |                       | Med.                |   | S. Em. |         |         |       |       |       |    |                 |  |

### ANNEXE 3. Score APACHE 2.

| variable   | +4  | +3           | +2          | +1            | 0             | +1          | +2            | +3            | +4    |
|--|---|--------------|-------------|---------------|---------------|-------------|---------------|---------------|-------|
| T°C  | ≥41   | 39-<br>40,9  |             | 38,5-<br>38,9 | 36-<br>38,4   | 34-<br>35,9 | 32-<br>33,9   | 30-<br>31,9   | ≤29,9 |
| PAM (mmHg)   | ≥160  | 130-<br>159  | 110-<br>139 |               | 70-<br>109    |             | 50-69         |               | ≤49   |
| FC (bpm)   | ≥160  | 130-<br>159  | 110-<br>139 |               | 70-<br>109    |             | 55-69         | 40-54         | ≤49   |
| FR (/min)  | ≥50   | 35-<br>49    |             | 25-34         | 12-24         | 10-11       | 6-9           |               | ≤5    |
| Oxygénation<br>FiO <sub>2</sub> ≥50%<br>A-aDO <sub>2</sub> | ≥500  | 350-<br>499  | 200-<br>349 |               | <200          |             |               |               |       |
| FiO <sub>2</sub> <50%<br>PaO <sub>2</sub> (mmHg)           |   |              |             |               | >70           | 61-70       |               | 55-60         | <55   |
| pH artériel  | ≥7,7  | 7,6-<br>7,69 |             | 7,5-<br>7,59  | 7,33-<br>7,49 |             | 7,25-<br>7,32 | 7,15-<br>7,24 | <7,15 |
| Na (mmol/l)  | ≥180  | 160-<br>179  | 155-<br>159 | 150-<br>154   | 130-<br>149   |             | 120-<br>129   | 111-<br>119   | ≤110  |
| K (mmol/l)   | ≥7  | 6-6,9        |             | 5,5-<br>5,9   | 3,5-<br>5,4   | 3-3,4       | 2,5-<br>2,9   |               | <2,5  |
| Créat<br>mg/dl   | ≥3,5  | 2-3,4        | 1,5-<br>1,9 |               | 0,6-<br>1,4   |             | <0,6          |               |       |
| mmol/l   | ≥309  | 177-<br>308  | 133-<br>176 |               | 53-<br>132    |             | <53           |               |       |
| Ht (%)   | ≥60   |              | 50-<br>59,9 | 46-<br>49,9   | 30-<br>45,9   |             | 20-<br>29,9   |               | <20   |
| GB (giga/l)  | ≥40   |              | 20-<br>39,9 | 15-<br>19,9   | 3-<br>14,9    |             | 1-2,9         |               | <1    |
| Score de glasgow   | (15 – le score actuel)  |              |             |               |               |             |               |               |       |
| Age  | ≤ 44=0    45-54=2    55-64=3    65-74=5    ≥75=6  |              |             |               |               |             |               |               |       |
|  | Si défaillance d'organe chronique (insuffisance rénale, cardiaque, respiratoire, hépatique) ou immunosuppression : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si médical ou postopératoire urgent : 5</li> <li>- Si postopératoire programmé : 2</li> </ul> |              |             |               |               |             |               |               |       |

## ANNEXE 4. Score LIS.

|  |   |
|--|---|
| <b>Opacités alvéolaires radiologiques</b>      |   |
| Aucune   | 0 |
| 1 quadrant                                     | 1 |
| 2 quadrants                                    | 2 |
| 3 quadrants                                    | 3 |
| Tous les quadrants                             | 4 |
| <b>Rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b> |   |
| ≥300   | 0 |
| 225-299  | 1 |
| 175-224  | 2 |
| 100-174  | 3 |
| <100   | 4 |
| <b>PEP (cmH<sub>2</sub>O)</b>                  |   |
| ≤5   | 0 |
| 6-8  | 1 |
| 9-11   | 2 |
| 12-14  | 3 |
| ≥15  | 4 |
| <b>Compliance (ml/cmH<sub>2</sub>O)</b>        |   |
| >80  | 0 |
| 60-79  | 1 |
| 40-59  | 2 |
| 20-39  | 3 |
| ≤19  | 4 |



## ANNEXE 5. SOFA.

| <b>Score SOFA</b>   | <b>0</b>                               | <b>1</b>                               | <b>2</b>                             | <b>3</b>   | <b>4</b>   |
|---|--|--|--------------------------------------|--|--|
| <b>Respiratoire</b><br>PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub><br>(mmHg) | >400                                   | ≤400                                   | ≤300                                 | ≤200 et VM   | ≤100 et VM   |
| <b>Hématologique</b><br>Plaquettes (giga/l)                         | >150                                   | ≤150                                   | ≤100                                 | ≤50  | ≤20  |
| <b>Hépatique</b><br>Bilirubine<br>(mg/dl)<br>(μmol/l)               | <1,2<br><20                            | 1,2-1,9<br>20-32                       | 2-5,9<br>33-101                      | 6-11,9<br>102-204  | >12<br>>204  |
| <b>Cardiovasculaire</b>   | PAM<br>≥70mmHg<br>sans<br>vasopresseur | PAM<br><70mmHg<br>sans<br>vasopresseur | Dopamine<br><5μg<br>ou<br>Dobutamine | Dopamine<br>>5 μg<br>ou<br>Adrénaline<br>≤0,1 μg<br>ou<br>Noradrénaline<br>≤0,1 μg | Dopamine<br>>5 μg<br>ou<br>Adrénaline<br>>0,1 μg<br>ou<br>Noradrénaline<br>>0,1 μg |
| <b>Neurologique</b><br>Glasgow                                      | 15                                     | 13-14                                  | 10-12                                | 6-9  | <6   |
| <b>Rénal</b><br>Créatinine<br>(μmol/l)<br>Débit urinaire<br>(mg/dl) | <100<br><br><1,2                       | 110-170<br><br>1,2-1,9                 | 171-299<br><br>2-3,4                 | 300-440<br><br>3,5-4,9<br>ou <500ml/j  | >440<br><br>>4,9<br>ou <200ml/j  |

# BIBLIOGRAPHIE

1. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005; 353:1685-93.
2. Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:443-448.
3. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1849-61.
4. Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambrós A, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med* 2011; 37:1932-41.
5. Linko R, Okkonen M, Pettilä V, Perttilä J, Parviainen I, Ruokonen E, et al. Acute respiratory failure in intensive care units. FINNALI: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2009; 35:1352-61.
6. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002; 287:345-55.
7. Phua J, Badia JR, Adhikari NKJ, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, et al. Has Mortality from Acute Respiratory Distress Syndrome Decreased over Time?: A Systematic Review. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 179:220-7.
8. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. Report of the American-European Consensus conference on acute respiratory distress syndrome: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *J Crit Care* 1994; 9:72-81.
9. The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307:2526-2533.
10. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 2004; 30:51-61.

11. Agarwal R, Srinivas R, Nath A, Jindal SK. Is the mortality higher in the pulmonary vs the extrapulmonary ARDS? *Chest* 2008; 133:1463-73.
12. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1334-49.
13. Oba Y, Salzman GA. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury. *N Engl J Med* 2000; 343:813-814.
14. Pugin J. Is the ventilator responsible for lung and systemic inflammation? *Intensive Care Med* 2002; 28:817-9.
15. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, Wrigge H, Pelosi P. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med* 2009; 151:566-76.
16. Young MP, Manning HL, Wilson DL, Mette SA, Riker RR, Leiter JC, et al. Ventilation of patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: has new evidence changed clinical practice? *Crit Care Med* 2004; 32:1260-5.
17. Petrucci N, Iacovelli W. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD003844.
18. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:327-36.
19. Mercat A, Richard J-CM, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl J-L, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:646-55.
20. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363:1107-16.
21. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Clavier H, Dombret MC, et al. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*; 157:1165-72.
22. Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007; 131: 954-63.
23. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R,

- et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354:1671-84.
24. Demedts M, Wells AU, Antó JM, Costabel U, Hubbard R, Cullinan P, et al. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. *Eur Respir J Suppl.* 2001; 32:2s-16s.
  25. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:967-72.
  26. Thomeer M, Demedts M, Vandeurzen K. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. *Acta Clin Belg* 2001; 56:163-72.
  27. Roelandt M, Demedts M, Callebaut W, Coolen D, Slabbynck H, Bockaert J, et al. Epidemiology of interstitial lung disease (ILD) in flanders: registration by pneumologists in 1992-1994. *Acta Clin Belg* 1995; 50:260-8.
  28. American Thoracic Society/European Respiratory Society. International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:277-304.
  29. Hamman L, Rich AR. Fulminating Diffuse Interstitial Fibrosis of the Lungs. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1935; 51:154-63.
  30. Collard HR. Demystifying Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Arch Int Med* 2003; 163:17-29.
  31. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1301-15.
  32. Cottin V, Capron F, Grenier P, Cordier J-F. Diffuse idiopathic interstitial pneumonias. International multidisciplinary consensus classification by the American Thoracic Society and the European Respiratory Society, principal clinico-pathological entities, and diagnosis. *Rev Mal Respir* 2004; 21:299-318.
  33. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, FitzGerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978; 298:801-9.
  34. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:199-203.
  35. Flaherty KR, Toews GB, Lynch JP 3rd, Kazerooni EA, Gross BH, Strawderman RL, et al. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and

- survival. *Am J Med* 2001; 110:278-82.
36. Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, Lynch JP 3rd, Gross BH, Cascade PN, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1063-72.
  37. Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: response to corticosteroid treatment and its effect on survival. *Thorax* 1980; 35:593-9.
  38. Stack BH, Choo-Kang YF, Heard BE. The prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1972; 27:535-42.
  39. Douglas WW, Ryu JH, Swensen SJ, Offord KP, Schroeder DR, Caron GM, et al. Colchicine versus prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. A randomized prospective study. Members of the Lung Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:220-5.
  40. Nathan SD. Therapeutic intervention: assessing the role of the international consensus guidelines. *Chest* 2005; 128:533S-539S.
  41. Raghu G, Depaso WJ, Cain K, Hammar SP, Wetzel CE, Dreis DF, et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:291-6.
  42. Johnson MA, Kwan S, Snell NJ, Nunn AJ, Darbyshire JH, Turner-Warwick M. Randomised controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1989; 44:280-8.
  43. Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, Petkov V, Block LH. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 341:1264-9.
  44. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377:1760-9.
  45. Puybasset L, Cluzel P, Gusman P, Grenier P, Preteux F, Rouby JJ. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. I. Consequences for lung morphology. CT Scan ARDS Study Group. *Intensive Care Med* 2000; 26:857-69.
  46. Goodman LR, Fumagalli R, Tagliabue P, Tagliabue M, Ferrario M, Gattinoni L, et al. Adult respiratory distress syndrome due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT, clinical, and functional correlations. *Radiology* 1999; 213:545-52.

47. Desai SR, Wells AU, Suntharalingam G, Rubens MB, Evans TW, Hansell DM. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary injury: a comparative CT study. *Radiology* 2001; 218:689-93.
48. Shah RM, Miller W Jr. Widespread ground-glass opacity of the lung in consecutive patients undergoing CT: Does lobular distribution assist diagnosis? *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180:965-8.
49. Holt RM, Schmidt RA, Godwin JD, Raghu G. High resolution CT in respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17:46-50.
50. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:788-824.
51. Hertz MI, Woodward ME, Gross CR, Swart M, Marcy TW, Bitterman PB. Safety of bronchoalveolar lavage in the critically ill, mechanically ventilated patient. *Crit Care Med* 1991; 19:1526-32.
52. Aubas S, Aubas P, Capdevila X, Darbas H, Roustan JP, Du Cailar J: Bronchoalveolar lavage for diagnosing bacterial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:860-6.
53. Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lecso M, Calvat S, Dombret MC, al Khani R, et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:231-40.
54. Torres A, el-Ebiary M, Padró L, Gonzalez J, de la Bellacasa JP, Ramirez J, et al. Validation of different techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Comparison with immediate postmortem pulmonary biopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:324-31.
55. Papazian L, Thomas P, Garbe L, Guignon I, Thirion X, Charrel J, et al. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1982-91.
56. Kahn FW, Jones JM, England DM. The role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Clin Pathol* 1986; 86:518-23.
57. Horvath JA, Dummer S. The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Med* 1996; 100:171-8.

58. Perfect JR, Cox GM, Lee JY, Kauffman CA, de Repentigny L, Chapman SW, et al. The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: a hospital-based survey of aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1824-33.
59. Steinberg KP, Milberg JA, Martin TR, Maunder RJ, Cockrill BA, Hudson LD. Evolution of bronchoalveolar cell populations in the adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:113-22.
60. Goodman RB, Strieter RM, Martin DP, Steinberg KP, Milberg JA, Maunder RJ, et al. Inflammatory cytokines in patients with persistence of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:602-11.
61. Clark JG, Milberg JA, Steinberg KP, Hudson LD. Type III procollagen peptide in the adult respiratory distress syndrome. Association of increased peptide levels in bronchoalveolar lavage fluid with increased risk for death. *Ann Intern Med* 1995; 122:17-23.
62. Leslie KO. Historical perspective: a pathologic approach to the classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Chest* 2005; 128:513S-519S.
63. Fraire AE, Cooper SP, Greenberg SD, Rowland LP, Langston C, et al. Transbronchial lung biopsy. Histopathologic and morphometric assessment of diagnostic utility. *Chest* 1992; 102:748-52.
64. Bulpa PA, Dive AM, Mertens L, Delos MA, Jamart J, Evrard PA, et al. Combined bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy: Safety and yield in ventilated patients. *Eur Respir J* 2003; 21:489-94.
65. O'Brien JD, Ettinger NA, Shevlin D, Kollef MH. Safety and yield of transbronchial biopsy in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1997; 25:440-6.
66. Pincus PS, Kallenbach JM, Hurwitz MD, Clinton C, Feldman C, Abramowitz JA, et al. Transbronchial biopsy during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1987; 15:1136-39.
67. Papin TA, Grum CM, Weg JG: Transbronchial biopsy during mechanical ventilation. *Chest* 1986; 89:168-70.
68. Wall CP, Gaensler EA, Carrington CB, Hayes JA. Comparison of transbronchial and open biopsies in chronic infiltrative lung diseases. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:280-5.
69. Burt ME, Flye MW, Webber BL, Wesley RA: Prospective evaluation of aspiration needle, cutting needle, transbronchial, and open lung biopsy in patients with pulmonary infiltrates. *Ann Thorac Surg* 1981; 32:146-53.

70. Poletti V, Cazzato S, Minicuci N, Zompatori M, Burzi M, Schiattone ML. The diagnostic value of bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in cryptogenic organizing pneumonia. *Eur Respir J* 1996; 9:2513-6.
71. Rao VK, Ritter J, Kollef MH. Utility of transbronchial biopsy in patients with acute respiratory failure: A postmortem study. *Chest* 1998; 114:549-55.
72. Oddo M, Liaudet L. Open-lung biopsy for ARDS patients. *Chest* 2004; 126:1003-4.
73. Malhotra A, Patel S. Lung biopsy in ARDS: is it worth the risk? *Crit Care* 2006; 10:160.
74. Patel SR, Karpaliotis D, Ayas NT, Mark EJ, Wain J, Thompson BT, et al. The role of open-lung biopsy in ARDS. *Chest* 2004; 125:197-202.
75. Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, Gernez Y, Thirion X, Roch A, et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 2007; 35:755-62.
76. Kao K-C, Tsai Y-H, Wu Y-K, Chen N-H, Hsieh M-J, Huang S-F, et al. Open lung biopsy in early-stage acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2006; 10:R106.
77. Papazian L, Thomas P, Bregeon F, Garbe L, Zandotti C, Saux P, et al. Open-lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1998; 88:935-944.
78. Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu JA, Najera L, Ferguson ND, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med* 2004; 141:440-5.
79. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Aramburu JA, Nájera L, et al. Acute respiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Crit Care Med* 2005; 33:2228-34.
80. Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, Schmidt RA, Wood DE, Godwin JD. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: A prospective study. *Chest* 1999; 116:1168-74.
81. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE Jr, Lynch J, Hegele R, et al: Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:193-6.



82. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:646-64.
83. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:788-824.
84. Saydain G, Islam A, Afessa B, Ryu JH, Scott JP, Peters SG. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:839-42.
85. Utz JP, Ryu JH, Douglas WW, Hartman TE, Tazelaar HD, Myers JL, et al. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2001; 17:175-9.
86. Waydhas C. Intrahospital transport of critically ill patients. *Crit Care* 1999; 3:R83-89.
87. Flabouris A, Myburgh J. The utility of open lung biopsy in patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 1999; 115:811-7.
88. Patel SR, Karpaliotis D, Ayas NT, Mark EJ, Wain J, Thompson BT, et al. The role of open-lung biopsy in ARDS. *Chest* 2004; 125:197-202.
89. Canver CC, Mentzer RM Jr. The role of open lung biopsy in early and late survival of ventilator dependent patients with diffuse idiopathic lung disease. *J Cardiovasc Surg* 1994; 35:151-155.
90. Lim SY, Suh GY, Choi JC, Koh WJ, Lim SY, Han J, et al. Usefulness of open lung biopsy in mechanically ventilated patients with undiagnosed diffuse pulmonary infiltrates: influence of comorbidities and organ dysfunction. *Crit Care* 2007; 11:R93.
91. Bove P, Ranger W, Pursel S, Glover J, Bove K, Bendick P. Evaluation of outcome following open lung biopsy. *Am Surg* 1994; 60:564-70.
92. Warner DO, Warner MA, Divertie MB. Open lung biopsy in patients with diffuse pulmonary infiltrates and acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:90-4.
93. Lachapelle KJ, Morin JE. Benefit of open lung biopsy in patients with respiratory failure. *Can J Surg*. 1995; 38:316-21.
94. Suchyta MR. To B or not to B?: It still is the question. *Chest* 2004; 125:5-7.

95. Baumann HJ, Kluge S, Balke L, Yekebas E, Izbicki JR, Amthor M, et al. Yield and safety of bedside open lung biopsy in mechanically ventilated patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *Surgery* 2008; 143:426-33.
96. Kao K-C, Tsai Y-H, Wu Y-K, Chen N-H, Hsieh M-J, Huang S-F, et al. Open lung biopsy in early-stage acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2006; 10:R106.
97. Arabi Y, Ahmed R, Ahmed Q, Rahman MU, Yamani N. Risks and benefits of open-lung biopsy in the mechanically ventilated critically ill population: a cohort study and literature review. *Med Sci Monit* 2007; 13:CR365-371.
99. McKenna RJ Jr, Mountain CF, McMurtrey MJ. Open lung biopsy in immunocompromised patients. *Chest* 1984; 86:671-4.

# TABLES DES MATIERES

|   |    |
|---|----|
| REMERCIEMENTS .....                                 | 7  |
| SOMMAIRE .....                                      | 10 |
| PRINCIPALES ABREVIATIONS.....                       | 11 |
| INTRODUCTION .....                                  | 13 |
| PREMIERE PARTIE: .....                              | 14 |
| GENERALITES .....                                   | 14 |
| 1. SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE AIGUE .....    | 15 |
| 1.1 Epidémiologie .....                             | 15 |
| 1.2 Définition .....                                | 16 |
| 1.3 Etiologies .....                                | 18 |
| 1.4 Anatomopathologie.....                          | 19 |
| 1.5 Prise en charge .....                           | 21 |
| 1.5.1 Prise en charge ventilatoire.....             | 21 |
| 1.5.2 Prise en charge générale .....                | 22 |
| 1.5.3 Prise en charge étiologique .....             | 23 |
| 2. PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES .....     | 25 |
| 2.1 Epidémiologie .....                             | 25 |
| 2.2 Anatomopathologie.....                          | 25 |
| 2.3 Définition .....                                | 25 |
| 2.4 Prise en charge .....                           | 30 |
| 3. OUTILS DIAGNOSTIQUES .....                       | 32 |
| 3.1 Généralités.....                                | 32 |
| 3.2 Le scanner thoracique.....                      | 32 |
| 3.2.1 Syndrome de détresse respiratoire aigüe ..... | 32 |
| 3.2.2 Pneumopathies interstitielles diffuses .....  | 34 |
| 3.3 Lavage bronchiolo-alvéolaire.....               | 36 |
| 3.4 Biopsies trans-bronchiques .....                | 38 |
| 3.4.1 Syndrome de détresse respiratoire aigüe ..... | 40 |
| 3.4.2 Pneumopathies interstitielles diffuses .....  | 40 |
| 3.5 Biopsie pulmonaire chirurgicale .....           | 41 |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 3.5.1 | Syndrome de détresse respiratoire aigüe .....  | 42 |
| 3.5.2 | Pneumopathies interstitielles diffuses .....   | 44 |
|       | DEUXIEME PARTIE: .....   | 48 |
|       | ETUDE CLINIQUE .....   | 48 |
| 1.    | INTRODUCTION .....   | 49 |
| 2.    | MATERIELS ET METHODES.....   | 50 |
| 2.1   | Caractéristique de l'étude .....   | 50 |
| 2.2   | Population étudiée.....  | 50 |
| 2.2.1 | Critères d'inclusion .....   | 50 |
| 2.2.2 | Critères d'exclusion.....  | 50 |
| 2.3   | Caractéristiques des patients .....  | 51 |
| 2.4   | Réalisation de la biopsie pulmonaire chirurgicale.....   | 52 |
| 2.4.1 | Matériel.....  | 52 |
| 2.4.2 | Technique .....  | 53 |
| 2.4.3 | Déroulement d'une biopsie pulmonaire chirurgicale par thoracotomie<br>antérolatérale droite en réanimation ..... | 54 |
| 2.4.4 | Surveillance.....  | 56 |
| 2.5   | Modification thérapeutique.....  | 57 |
| 2.6   | Analyse statistique .....  | 57 |
| 3.    | RESULTATS .....  | 58 |
| 3.1   | Caractéristiques de la population étudiée .....  | 58 |
| 3.2   | Caractéristiques de la population étudiée le jour de la biopsie.....   | 59 |
| 3.3   | Résultats anatomopathologiques .....   | 60 |
| 3.4   | Impact thérapeutique .....   | 63 |
| 3.5   | Complications .....  | 64 |
| 3.6   | Suivi des patients.....  | 65 |
| 4.    | DISCUSSION .....   | 67 |
|       | CONCLUSION.....  | 73 |
|       | ANNEXES .....  | 74 |
|       | BIBLIOGRAPHIE .....  | 80 |
|       | TABLES DES MATIERES.....   | 89 |
|       | TABLES DES ILLUSTRATIONS.....  | 91 |
|       | TABLES DES TABLEAUX.....   | 92 |

# TABLES DES ILLUSTRATIONS

|   |    |
|---|----|
| Figure 1 : Mécanismes de lésion de la membrane alvéolo-capillaire au cours de la phase aiguë de SDRA (d'après Ware M. The acute respiratory distress syndrome. NEJM. 2000) (12) ..... | 20 |
| Figure 2 : Mécanismes lésionnels de la phase de fibrose (d'après Ware M. The acute respiratory distress syndrome. NEJM. 2000) (12) .....  | 21 |
| Figure 3 : Atteintes radiologiques au cours du SDRA (d'après Puybasset L. Intensive Care Med.2000) (45) .....   | 33 |
| Figure 4 : Aspect scannographique typique de fibrose pulmonaire idiopathique (50) .....   | 36 |
| Figure 5 : Installation du patient .....  | 54 |
| Figure 6 : Incision au 4 <sup>ème</sup> espace intercostal .....  | 54 |
| Figure 7 : Accès au parenchyme pulmonaire .....   | 54 |
| Figure 8 : Visualisation du parenchyme pulmonaire.....  | 55 |
| Figure 9 : Pince à biopsie de type GIA.....   | 55 |
| Figure 10 : Biopsie du parenchyme pulmonaire .....  | 55 |
| Figure 11 : Pose d'un drain thoracique .....  | 56 |
| Figure 12 : Fermeture sur un drain thoracique .....   | 56 |
| Figure 13 : Ensemble des modifications thérapeutiques recueillies. ....   | 63 |
| Figure 14 : Coupe scannographique thoracique axiale (patient n°3) : emphysème sous-cutané et pneumomédiastin, compliquant un pneumothorax, suite à la BPC. ....                       | 65 |

# TABLES DES TABLEAUX

|  |    |
|--|----|
| Tableau I : Ensemble des facteurs de risque de mortalité au cours du SDRA.....   | 16 |
| Tableau II : Ensemble des critères de SDRA de la définition de Berlin .....  | 17 |
| Tableau III : Ensemble des causes de SDRA .....  | 18 |
| Tableau IV : Ensemble des causes de PID d'après Cottin (32) .....  | 26 |
| Tableau V : Ensemble des PID idiopathiques .....   | 28 |
| Tableau VI : Ensemble des situations cliniques au cours desquelles peuvent se rencontrer les principaux aspects histopathologiques ..... | 29 |
| Tableau VII : Corticosensibilité des PID idiopathiques (32).....   | 31 |
| Tableau VIII : Eléments d'orientation diagnostique fournis par le scanner (28) ....  | 35 |
| Tableau IX : Ensemble des critères mineurs et majeurs de la FPI (82).....  | 45 |
| Tableau X : Caractéristiques des patients à l'admission et le jour de la biopsie.....  | 60 |
| Tableau XI : Résultats obtenus par la BPC et impacts thérapeutiques .....  | 62 |
| Tableau XII : Rapport PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> et niveau de Pep avant et après la biopsie.....                                 | 64 |
| Tableau XIII : Caractéristiques des patients décédés et non décédés.....   | 66 |

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.





## RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS

La présence d'infiltrats pulmonaires bilatéraux chez les patients hypoxémiques et ventilés mécaniquement pose souvent un problème diagnostique et thérapeutique. Les outils d'investigation non invasifs présentent malheureusement un rendement diagnostique limité dans beaucoup de situations. La biopsie pulmonaire chirurgicale est un examen invasif souvent redouté chez ces patients, pour lesquels les cliniciens craignent un excès de morbi-mortalité. Notre étude a analysé l'ensemble des biopsies pulmonaires chirurgicales réalisées en réanimation chez des patients intubés, sous ventilation mécanique, admis pour une détresse respiratoire aiguë. Le but était d'analyser la morbi-mortalité de ce geste invasif et d'évaluer son impact thérapeutique. Cinquante patients ont bénéficié d'une biopsie pulmonaire chirurgicale sur une période de quatorze ans. Cette étude rétrospective a mis en évidence que cet examen est réalisable avec une morbidité acceptable chez les patients hypoxémiques et ventilés mécaniquement. Elle est possible au lit du malade avec une mortalité opératoire nulle et un faible taux de complication (10%). De plus, elle permet l'obtention d'un diagnostic spécifique dans 78% des cas et engendre une modification thérapeutique pour 72% des patients. Cependant, le pronostic reste sombre et la mortalité très élevée. Il reste donc à préciser quelle est la place de la biopsie pulmonaire chirurgicale dans l'algorithme de prise en charge et comment sélectionner la sous-population qui en bénéficierait le plus.

Mots clés: biopsie pulmonaire chirurgicale, ventilation mécanique, syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumopathie interstitielle diffuse.

## TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS

Open lung biopsy in intensive care unit for hypoxic and mechanically ventilated patients: a fourteen-year retrospective study.

## RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS

Bilateral pulmonary infiltrates in patients undergoing mechanical ventilation is often an issue for diagnosis and treatment. Non invasive investigations are not helpful in many situations. Open lung biopsy is an invasive investigation, often feared by many clinicians, because of the risk of greater morbidity and mortality. Our study has recorded and analyzed all the open lung biopsy realized in intensive care unit in mechanically ventilated patients admitted for an acute respiratory failure. The purpose was to evaluate the safety and usefulness of open lung biopsy. Fifty patients underwent an open lung biopsy. Our retrospective study has revealed that it is a safe procedure for critically ill patients. It can be performed at bedside. There is no operative mortality and a low rate of complications (10%). Open lung biopsy can provide a specific diagnosis in 78% of cases and can lead to a change of therapy in 72% of the patients. However, the prognosis is poor and the mortality rate is high. Different points have to be specified: the role of open lung biopsy on patient management and the population which needs it more.

Key words: open lung biopsy, mechanical ventilation, acute respiratory distress syndrome, interstitial lung disease.

THESE DE MEDECINE