



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

COVID-19, un syndrome de détresse respiratoire aigu atypique



COVID-19, an atypical acute respiratory distress syndrome

Jo-Anna Tirolien*, Marc Garnier

Service d'anesthésie réanimation, hôpital Saint-Antoine, hôpitaux Sorbonne Université, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France

Disponible sur Internet le 10 juillet 2020

MOTS CLÉS

COVID-19 ;
SDRA ;
Ventilation
mécanique

Résumé L'infection au nouveau coronavirus Sars-Cov2 est responsable d'une forme sévère de pneumonie, la COVID-19 pouvant évoluer vers un tableau de syndrome de détresse respiratoire aiguë. Cependant, bien que les critères d'hypoxémie soient présents, ce SDRA diffère des formes classiques, notamment en raison d'une compliance pulmonaire le plus souvent normale au stade initial. Ceci suggère des mécanismes physiopathologiques spécifiques encore mal compris, qui aboutissent à des profils de la maladie devant faire repenser la ventilation protectrice, afin de limiter la genèse des lésions pulmonaires induites par la ventilation.

© 2020 Publié par Elsevier Masson SAS.

KEYWORDS

SARS-coV2;
COVID-19;
Acute respiratory
distress syndrome;
Protective ventilation

Summary SARS-coV2 infection may induce a severe pneumonia that may lead to an acute respiratory distress syndrome. Hypoxaemia is the key symptom of the disease but other features are different such as pulmonary compliance that is most of the time initially normal. The mechanisms of the pulmonary damage are not completely understood. A new ventilation strategy has been set up to prevent ventilator induced lung injury (VILI).

© 2020 Published by Elsevier Masson SAS.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jo-anna.tirolien@orange.fr (J.-A. Tirolien).

Introduction

Depuis décembre 2019 et l'émergence dans la ville de Wuhan en Chine d'une nouvelle forme de pneumonie due à la maladie à Coronavirus SARS-Cov2 (COVID-19) [1], les unités de soins intensifs font face à l'admission d'un grand nombre de patients présentant des critères de SDRA (syndrome de détresse respiratoire) avec nécessité de ventilation mécanique invasive (5 % à 20 % des patients infectés) [2]. Le SDRA se définit classiquement comme un œdème pulmonaire généralisé, lésionnel (non cardiogénique), provoquant une hypoxémie, dont la gravité est évaluée par le rapport PO₂/FiO₂ selon les critères de Berlin 2012 [3]. On observe une concordance clinique radiologique et histologique, répondant à des mécanismes physiopathologiques aujourd'hui largement étudiés [4]. Des recommandations formalisées d'expert permettent de guider la ventilation des malades en situation d'insuffisance respiratoire. Elles reposent principalement sur la technique de ventilation protectrice [5]. Cependant, la pneumonie au SARS-Cov2 présente des particularités qui en font une forme atypique de SDRA, dont nous résumons ici certaines spécificités.

Définition du SDRA : rappels cliniques et histologiques

Il existe une concordance entre les définitions clinique et histologique du SDRA « classique ».

Cliniquement, le SDRA peut-être direct en rapport avec une agression épithéliale primaire (pneumonie bactérienne ou virale) ou indirecte par voie endothéliale (pancréatite aiguë). Cette agression conduit à une activation du macrophage alvéolaire qui initie la réponse inflammatoire pulmonaire, responsable d'un afflux de cellules inflammatoires, de l'œdème pulmonaire par augmentation de la perméabilité capillaire, de la destruction de la barrière alvéolocapillaire. La lésion histologique typique est le dommage alvéolaire diffus. Il associe un œdème interstitiel et alvéolaire riche en fibrine, des lésions endothéliales et épithéliales (destruction de la membrane alvéolocapillaire), une réaction exsudative médiée par les fibroblastes avec production de collagène et enfin un processus de cicatrisation pouvant évoluer vers la fibrose pulmonaire [4]. Ces remaniements inflammatoires sont responsables d'une perte de volume pulmonaire aéré illustré sous le terme de « *baby lung* ». L'augmentation des forces de rétractions élastiques entraîne de fait une baisse de la compliance thoracopulmonaire avec augmentation des pressions inspiratoires [3].

Ventilation du SDRA

Profil SDRA : lobaire, diffus, mixte

La ventilation du SDRA dépend du type de présentation. En effet, ce dernier se classe en 3 types avec des modalités ventilatoires différentes [6] : le SDRA lobaire ou localisé qui nécessite des pressions expiratoires positives (PEP) plutôt inférieures à 10 cmH₂O et répond à la ventilation en décubitus ventral [7], le SDRA diffus qui répond plutôt à des PEP élevées au-delà de 10 cmH₂O et le SDRA mixte. Ce dont rend

compte cette classification est en fait la distribution non homogène de l'aération pulmonaire.

Ventilation protectrice

Les deux écueils de la ventilation mécanique du SDRA sont la sur distension des zones aérées et le collapsus alvéolaire expiratoire. L'augmentation des pressions trans-pulmonaires induit un stress à l'origine des lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique (VILI) [5].

Pour éviter ces lésions, il est recommandé d'effectuer une ventilation dite protectrice. Le mode ventilatoire habituellement utilisé est la ventilation assistée contrôlée avec un volume courant de 6 mL/kg [8] et une pression expiratoire positive supérieure à 5 cmH₂O tout en maintenant une pression de plateau inférieure à 30 cmH₂O.

Recrutement alvéolaire

La perte d'aération pulmonaire sous-entend que certaines zones des poumons peuvent être recrutées. L'évaluation de l'aération et de la recrutabilité par la PEP et/ou par le décubitus ventral, est morphologiquement accessible par la tomodynamométrie. En l'absence d'imagerie thoracique, l'évaluation des courbes pressions-volume est utilisable sur certains respirateurs [9].

Atteinte pulmonaire du COVID-19

Profil L et profil H

La pneumonie COVID-19 dans sa forme grave répond à la définition d'un SDRA si l'on se réfère aux critères de Berlin 2012 [3]. Cependant, contrairement à ce que l'on observe dans un SDRA classique, la compliance pulmonaire des patients est dans la majorité des cas préservée alors même qu'ils présentent une hypoxémie profonde [10].

La distinction faite en fonction du fait que la compliance est normale ou non, a permis à Gattinoni et al. de classer les patients souffrant de SDRA en deux catégories. Les profils L (*Low elastance*) ou type 1 avec une compliance pulmonaire élevée et les profils H (*High elastance*) ou type 2 avec une compliance pulmonaire altérée [10–12].

En cas de profil L, la compliance pulmonaire normale sous-entend la conservation d'un volume pulmonaire aéré significatif et donc l'absence de recrutement. L'imagerie tomodynamométrique de ce profil correspond à l'aspect d'infiltrats interstitiels périphériques sans volumineuses condensations alvéolaires.

Dans le cas du profil H, la compliance pulmonaire est altérée. La perte de l'aération pulmonaire est importante. Il existe au moins en théorie un potentiel de recrutement élevé. L'imagerie montre des condensations alvéolaires associées aux infiltrats interstitiels.

Ces deux profils peuvent se succéder au cours de l'évolution de la maladie. Les modalités de la ventilation des patients peuvent participer à l'évolution d'un type 1 vers un type 2. Les patients, désadaptés des respirateurs, qui fournissent de grands efforts inspiratoires spontanés responsables d'une augmentation des pressions transpulmonaires sont susceptibles de développer des lésions pulmonaires

auto-provoquées (P-SILI, *Patient Self-Induced Lung Injury*). [13] Ceci explique que les patients sont souvent curarisés pour améliorer leur adaptation au respirateur. La curarisation n'est, par ailleurs, pas sans problème car la nécessité d'une ventilation prolongée et de séances de décubitus dorsal répétées font que les patients, sédatisés et curarisés, et qui reçoivent éventuellement une corticothérapie, sont exposés, pour certains d'entre eux, au risque de neuropathie acquise en réanimation.

Un autre élément spécifique à la pneumonie COVID-19 est l'activation de la coagulation avec la présence de micro- et macro-thromboses, notamment pulmonaires, qui pourraient jouer un rôle important dans la pathogénie de l'infection avec en parallèle une véritable maladie endothéliale. Ces événements thromboemboliques artériels et veineux peuvent concerner jusqu'à 30 % des patients. Des anomalies majeures de la coagulation sont observées avec notamment des concentrations de D-Dimères élevées, des hyperfibrinogénémies, des hyperferritinémies. D'autres anomalies plus rares ont été décrites, notamment des syndromes des anti-phospholipides et des microangiopathies thrombotiques [14,15]. Quoiqu'il en soit, la survenue d'une embolie pulmonaire en cours d'évolution vient aggraver l'hypoxémie en perturbant un peu plus les rapports ventilation/perfusion et compliquer les conditions de ventilation par la survenue éventuelle d'une hypertension artérielle pulmonaire. De plus, si l'embolie pulmonaire provoque une défaillance ventriculaire droite, l'hypoxémie peut être encore aggravée par un effet $p\text{vO}_2$ lié à la chute du débit cardiaque qui provoque une désaturation du sang veineux en oxygène.

Enfin, une perte de régulation de la vasomotricité pulmonaire semble également être mise en cause. En effet, on observe une discordance entre l'hypoxémie importante, une relative absence de dyspnée, et une compliance pulmonaire préservée (aération pulmonaire conservée), suggérant que l'hypoxémie est le reflet d'une altération de la vasoconstriction hypoxique et de la régulation du débit sanguin pulmonaire, responsables d'une diminution du rapport ventilation/perfusion [16].

Ventilation du malade atteint de pneumonie COVID-19

Les profils théoriques, exposés précédemment, ne permettent cependant pas de prédire avec certitude la réponse au recrutement par la PEP ni l'amélioration des échanges gazeux liée au décubitus ventral, puisque de nombreux profils intermédiaires peuvent s'observer entre les différents modèles de SDRA [17,18]. Au cours de l'évolution, les lésions pulmonaires peuvent passer d'une forme à une autre du fait de la survenue de pneumopathies acquises sous ventilation et de la possibilité d'une évolution vers la fibrose pulmonaire de certains patients.

À la phase précoce de l'insuffisance respiratoire aiguë, l'apport d'oxygène par une augmentation de la FiO_2 est la première ligne de traitement pour corriger l'hypoxémie. Les patients ayant un profil de type L, c'est-à-dire avec des anomalies des rapports ventilation/perfusion peuvent être répondeur à l'augmentation de la FiO_2 notamment administrée par un système de haut débit nasal sans recours

dans un premier temps à la ventilation mécanique [19]. Cependant, une attention particulière doit être portée au travail respiratoire et notamment aux efforts inspiratoires qui peuvent entraîner une augmentation des pressions transpulmonaires (P-SILI) à l'origine d'un œdème interstitiel et qui, par ailleurs, peuvent épuiser le patient. Dans ce cas, le recours à l'intubation est préconisé, le monitoring de la fréquence respiratoire et de son évolution étant un bon facteur prédictif de la nécessité d'intuber le patient.

La ventilation non invasive avec masque facial ne semble pas recommandée en dehors des indications validées chez le BPCO et dans l'insuffisance cardiaque. Certaines équipes ont cependant constaté qu'en association au décubitus ventral, la ventilation non invasive pouvait éviter le recours à l'intubation. Les limites d'une telle approche sont la tolérance du décubitus ventral qui ne dépasse pas 3 heures, voire 1 heure, chez la majorité des patients et les difficultés liées à la répétition de cette manœuvre au cours du temps. Par ailleurs, la réalisation pratique du décubitus ventral et de la ventilation non invasive, chez un patient en situation précaire et qui plus est souvent obèse et donc difficile à mobiliser, peut poser des problèmes de sécurité qui ont fait renoncer certaines équipes. De plus, la même remarque peut être faite sur l'augmentation de la commande ventilatoire des patients et donc du risque de P-SILI [20].

Après intubation, l'application des mesures de ventilation protectrice doit être rationalisée et réévaluée quotidiennement. Si le patient présente un profil L, la compliance élevée peut autoriser l'application d'un volume courant plus élevé, de l'ordre de 7–8 mL/kg en respectant une pression de plateau inférieure à 30 cmH₂O. La PEP ne doit pas excéder 8–12 cmH₂O, seuil au-delà duquel le risque est de provoquer une baisse de compliance par sur distension avec une élévation importante des pressions d'insufflation et une mauvaise tolérance hémodynamique. Les manœuvres de recrutement et le décubitus ventral peuvent améliorer l'oxygénation en favorisant la redistribution du débit sanguin pulmonaire et en améliorant les rapports ventilation/perfusion. Le décubitus ventral est mis en œuvre chez ces patients lorsque l'hypoxémie est sévère, illustrée par un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$. L'absence de réponse à ces manœuvres (augmentation du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) pour un patient donné doit faire réfléchir à la pertinence de leur poursuite chez ce patient.

Si le patient présente un profil H, la ventilation protectrice s'applique (VT 6 mL/kg, PEP élevée 14–15 cmH₂O, manœuvres de recrutement, décubitus ventral). Le décubitus ventral peut être proposé dès que le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ [21]. Dans tous les cas, son efficacité doit être systématiquement évaluée car cette manœuvre mobilise beaucoup d'énergie de la part des soignants et la mobilisation du patient peut être délicate.

Le monoxyde d'azote n'a pas montré de bénéfice sur la survie, chez les patients présentant une insuffisance respiratoire aiguë hypoxique [22]. Le caractère inédit du SDRA COVID-19 peut cependant faire discuter son recours au cas par cas. De même, les formes les plus graves font discuter une ECMO.

Sevrage ventilatoire des patients COVID-19

Lors de l'allègement des médicaments sédatifs, le passage d'un mode ventilatoire assisté contrôlé à un mode spontané, peut s'accompagner d'une augmentation du travail respiratoire avec de nouveau une augmentation des pressions transpulmonaires. Il est fréquemment observé une récurrence précoce des signes de détresse et/ou des volumes courants élevés qui peuvent être responsables de P-SILI. Cette transition difficile ne doit pas faire hésiter à sédativer de nouveau le malade. Les conditions du sevrage de la ventilation sont importantes à prendre en compte : l'état hémodynamique doit être stable, le taux d'hémoglobine doit être acceptable pour assurer un transport en oxygène adéquat sans augmentation du travail hémodynamique, et le patient doit être coopérant. Après plusieurs semaines de sédation, de ventilation contrôlée et d'évolution de la maladie, les patients présentent souvent une fonte musculaire qui affecte les muscles respiratoires et des perturbations cognitives qui ne facilitent pas la coopération lors des épreuves de sevrage. Dans ces conditions, on peut être amené à discuter une trachéotomie si la PCR est négative et que le patient n'est plus en phase de dissémination (ce qui est la principale réticence à la réalisation d'une trachéotomie précoce).

Conclusion : complexité de la situation clinique

La pneumonie COVID-19 est responsable d'une forme unique de SDRA en lien avec des lésions pulmonaires spécifiques. Elle diffère des SDRA classiques en raison d'une compliance pulmonaire relativement conservée à la phase initiale. Les patients présentant des formes sévères ont besoin d'une ventilation mécanique prolongée associant des séances de décubitus ventral pour améliorer les rapports ventilation/perfusion et corriger l'hypoxémie. Lorsque la compliance pulmonaire diminue du fait de la constitution d'atélectasies par surinfection bactérienne, le régime de ventilation doit changer pour une ventilation protectrice évitant la survenue d'un barotraumatisme. L'adaptation aux conditions de ventilation nécessite une sédation prolongée et une curarisation qui peuvent engendrer des complications propres. Le sevrage de la ventilation est également difficile car après une sédation prolongée et éventuellement du fait du tropisme neurologique du SARS-CoV2 les patients sont souvent désorientés et agités. Par ailleurs, l'hypercatabolisme qui caractérise les formes graves réduit leur capacité musculaire et peut contribuer à la fatigue des muscles respiratoires à nouveau mis à contribution. Ceci explique la difficulté du sevrage de ces patients qui, sans être spécifique, a été fréquemment observée chez les patients atteints de COVID-19 et ventilés sur plusieurs semaines. En conclusion, si les patients au stade initial de la maladie se présentent essentiellement avec une hypoxémie sévère et une compliance pulmonaire normale et font l'objet de mesures destinées à améliorer les rapports ventilation/perfusion (décubitus ventral), l'évolution ultérieure est marquée par des complications qui rendent le syndrome encore plus complexe et expliquent les difficultés ventilatoires rencontrées chez ces patients.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727–33.
- [2] Ziehr DR, Alladina J, Petri CR, Maley JH, Moskowitz A, Medoff BD, et al. Respiratory pathophysiology of mechanically ventilated patients with COVID-19: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020 [rccm.202004-1163LE].
- [3] Definition Task Force ARDS, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307(23):2526–33.
- [4] Delclaux C. Physiopathologie du syndrome de détresse respiratoire aiguë. In: *Ventilation artificielle De la physiologie à la pratique*. Paris: Elsevier Masson; 2011. p. 167–72 [Manuel d'anesthésie, de réanimation et d'urgences].
- [5] Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(4):438–42.
- [6] Sinha P, Calfee CS. Phenotypes in acute respiratory distress syndrome: moving towards precision medicine. *Curr Opin Crit Care* 2019;25(1):12–20.
- [7] Lemyze M, Mallat J, Thevenin D. Prone positioning in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;369(10):980.
- [8] Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342(18):1301–8.
- [9] Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006;354(17):1775–86.
- [10] Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201(10):1299–300.
- [11] Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS? *Crit Care* 2020;24(1):198.
- [12] Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020 [s00134-020-06033-2].
- [13] Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA* 2020 [Cité 17 mai 2020 ; disponible sur : <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765302>].
- [14] Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020;382(17):e38.
- [15] Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020.
- [16] Archer SL, Sharp WW, Weir EK. Differentiating COVID-19 pneumonia from Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and High Altitude Pulmonary Edema (HAPE): therapeutic implications. *Circulation* 2020 [CIRCULATIONAHA.120.047915].
- [17] Beloncle FM, Pavlovsky B, Desprez C, Fage N, Olivier P-Y, Asfar P, et al. Recruitability and effect of PEEP in SARS-Cov-2-associated acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 2020;10(1):55.

- [18] Bos LD, Paulus F, Vlaar APJ, Beenen LFM, Schultz MJ. Subphenotyping ARDS in COVID-19 Patients: consequences for ventilator management. *Ann Am Thorac Soc* 2020 [AnnalsATS. 202004-376RL].
- [19] WHO-2019-nCoV-clinical-2020.4-eng.pdf.
- [20] Sartini C, Tresoldi M, Scarpellini P, Tettamanti A, Carcò F, Landoni G, et al. Respiratory parameters in patients with COVID-19 after using noninvasive ventilation in the prone position outside the intensive care unit. *JAMA* 2020 [Cité 18 mai 2020 ; disponible sur : <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766291>].
- [21] Maiolo G, Collino F, Vasques F, Rapetti F, Tonetti T, Romitti F, et al. Reclassifying acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197(12):1586–95.
- [22] Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(6) [Cité 18 mai 2020. Disponible sur : <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.CD002787.pub3>].