



Thèse

2008

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Les différents moyens d'approche diagnostique dans le Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (ARDS*) : la biopsie pulmonaire en dernier recours ?

Charbonney, Emmanuel

How to cite

CHARBONNEY, Emmanuel. Les différents moyens d'approche diagnostique dans le Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (ARDS*) : la biopsie pulmonaire en dernier recours ? Doctoral Thesis, 2008. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:520

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:520>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:520](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:520)

UNIVERSITE DE GENEVE

Faculté de Médecine
Section de Médecine Clinique
Département d'Anesthésiologie,
Pharmacologie et Soins Intensifs
Service Soins Intensifs

Thèse effectuée sous la responsabilité du Professeur Jean-Claude Chevrolat.

**« Les différents moyens d'approche diagnostique dans
le Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (ARDS*) :
la biopsie pulmonaire en dernier recours ? »**

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Emmanuel CHARBONNEY

de

Lucens (VD)

Thèse n°10529

Genève

9 janvier 2008

***« Quand on lit trop vite ou trop doucement
on n'entend rien »***

Blaise Pascal

Mes remerciements vont au Professeur Jean-Claude Chevrolet, qui a su me saisir au vol et me donner l'occasion, même tardive, d'écrire cette thèse.

Ma reconnaissance infinie va à Philippe Eggimann, qui restera toujours pour moi un modèle et mon guide. Son aide, sa disponibilité et son enthousiasme n'ont d'égal que son amitié.

Merci également aux autres co-auteurs de ce travail sur les biopsies pulmonaires, que sont John Robert et Jean-Claude Pache.

Merci à Martine pour son aide pratique et sa sympathie.

..... A Anne qui, armée de patience, m'a toujours laissé l'espace et le temps nécessaire à ce travail.

Résumé

La biopsie pulmonaire chirurgicale est utile dans la prise en charge des patients avec un ARDS qui sont ventilés mécaniquement car les outils d'investigation habituels, comme le lavage broncho-alvéolaire et le CT-scan thoracique, présentent un rendement diagnostique limité.

Après quelques généralités sur l'ARDS et une description des différents moyens diagnostiques disponibles, une série rétrospective de biopsies chirurgicales, effectuée entre 1993 et 2005 au lit même chez 19 patients de réanimation médicale est présentée. Un diagnostic histologique a été obtenu dans tous les cas. Il était spécifique chez 13 patients (68%), diagnostic non suspecté avant le geste chez 9 (47%) d'entre eux. La biopsie a mené à un changement de traitement ou de prise en charge chez 17 patients (89%). Elle a également contribué à limiter le soutien vital chez 12 patients. Malgré certaines limitations, cette série permet à nouveau de soulever l'utilité et l'impact de cette investigation diagnostique.

**Les différents moyens d'approche diagnostique dans le Syndrome de
Détrresse Respiratoire Aiguë (ARDS*) :
la biopsie pulmonaire en dernier recours ?**

Table des matières :

I. INTRODUCTION

II. GENERALITES SUR L'ARDS

1. Définition et étiologie
2. Epidémiologie
3. Pronostic
4. Pathogenèse et phases de l'ARDS

III. INVESTIGATIONS RADIOLOGIQUES

1. La radiographie du thorax
2. Le CT-scan thoracique (tomométrie axiale computerisée)

IV. LAVAGE BRONCHO-ALVEOLAIRE (LBA)

1. Généralités et principes
2. Caractéristiques et cellularité
3. Situations particulières / Exemples
4. ARDS et caractéristiques du LBA
5. Lavage broncho-alvéolaire et pneumonie

Pneumonie communautaire

Immunodéprimés

Pneumonie associée au ventilateur

6. Phase fibro-proliférative et corticostéroïdes

V. BIOPSIE TRANSBRONCHIQUE

VI. BIOPSIE CHIRURGICALE A CIEL OUVERT

**VII. SERIE GENEVOISE RETROSPECTIVE : BIOPSIES
PRATIQUES AU LIT DU MALADE EN MILIEU DE
REANIMATION**

I. INTRODUCTION

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ou, en anglais, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) est une affection fréquente en réanimation, pour laquelle la compréhension physiopathologique ainsi que le soutien respiratoire par ventilation mécanique ont beaucoup progressé. Cependant, chez certains patients, la persistance d'un infiltrat diffus dans ce contexte dont la cause demeure inexpliquée reste un problème majeur qui révèle la difficulté de poser un diagnostic précis. Ceci est d'autant plus important qu'en dehors d'un traitement de soutien de l'ARDS, la détermination d'une cause précise qui mènerait à un traitement spécifique pourrait influencer le devenir d'une partie de ces patients.

Les outils d'investigation que nous possédons à ce jour, le lavage broncho-alvéolaire (LBA) couplé à divers examens biologiques et la tomodensitométrie axiale computerisée thoracique (CT-scan), présentent malheureusement un rendement diagnostique très 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, la biopsie pulmonaire à ciel ouvert ou en anglais *open lung biopsy* (OLB) est un outil d'investigation utile, qui peut se pratiquer chez des patients en état critique, ventilés mécaniquement, avec une bonne rentabilité. La question reste de savoir si l'OLB est un geste de dernier recours ou si elle fait partie de l'arsenal d'investigation de l'ARDS persistant.

Dans cette thèse, après un survol de quelques généralités sur l'ARDS, nous nous attacherons à décrire les différents moyens d'approche diagnostique de ce syndrome. Ensuite, nous discuterons l'utilité de l'OLB, en recourant à une description des différentes séries qui ont permis d'étudier ce moyen diagnostique, avant de terminer par la description de notre série genevoise rétrospective d'OLB pratiquées au lit du malade en milieu de réanimation.

II. GENERALITES SUR L'ARDS

1. Définition et étiologie

Le syndrome de détresse respiratoire aigu est un concept qui a émergé dans la période suivant la deuxième guerre mondiale. En effet, certains médecins avaient observé une forme de défaillance respiratoire précipitée par une lésion extensive bilatérale pulmonaire, associé à l'inhalation de gaz toxiques, alors que certains avaient décrit une sorte de « poumon de choc » lors de la prise en charge de soldats blessés au Viet-Nam. Depuis quelques décennies, il avait été reconnu que certains patients avec des pathologies non-thoraciques, p.ex. un sepsis, une transfusion massive ou d'autres conditions, pouvaient également développer des infiltrats pulmonaires diffus et une défaillance respiratoire, parfois après un délai de plusieurs heures ou de plusieurs jours.

Dans un premier temps, l'appellation de « syndrome de détresse respiratoire de l'adulte » a été utilisée après la description d'une série de douze patients (1, 2). Par la suite, le concept de syndrome de détresse respiratoire aigu a été établi, suite à l'observation que des patients de tous âges peuvent également être atteints de cette affection. La compréhension de l'ARDS a quelque peu évolué depuis trente ans, mais ce syndrome reste une entité clinico-radiologique et physiopathologique complexe. En 1994, une conférence de consensus a permis d'introduire une définition comprenant des critères physiologiques, cliniques et radiologiques, ainsi que le concept de poumon lésionnel, en anglais *acute lung injury* (ALI), qui se traduit par une atteinte pulmonaire moins importante (Table 1).

Table 1. Critères de l'*acute lung injury* et de l'*acute respiratory distress syndrome*

	Début	Oxygénation	Rx du thorax	PAPO
ALI	Brutal	$\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 39.9 \text{ kPa}$ ($\leq 300 \text{ mmHg}$)	Infiltrats bilatéraux	$\leq 18 \text{ mmHg}$ ou absence de signes d'élévation de la POG
ARDS	Brutal	$\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 26.6 \text{ kPa}$ ($\leq 200 \text{ mmHg}$)	Infiltrats bilatéraux	$\leq 18 \text{ mmHg}$ ou absence de signes d'élévation de la POG

PAPO: pression d'occlusion dans l'artère pulmonaire; POG: pression auriculaire gauche;

PaO_2 : pression partielle artérielle d'oxygène; FIO_2 : fraction inspirée d'oxygène

Actuellement, nous définissons l'ARDS comme un syndrome caractérisé par une inflammation pulmonaire aiguë et persistante, associé à une augmentation de la perméabilité capillaire pulmonaire. Après diverses controverses, le consensus actuellement accepté inclut les critères suivants : la présence d'un infiltrat pulmonaire bilatéral, un rapport de pression partielle artérielle d'oxygène sur fraction inspirée d'oxygène ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) $\leq 200 \text{ mmHg}$ indépendamment du niveau de PEEP (pression positive en fin d'expiration) et absence de signes parlant pour une insuffisance ventriculaire gauche (en particulier l'élévation de la pression auriculaire gauche) (3). Cependant, cela n'exclut pas la possibilité de la coexistence d'une hypertension pré-capillaire pulmonaire ou auriculaire gauche. En effet, jusqu'à 20 % des patients avec ARDS présentent une dysfonction ventriculaire gauche concomitante et certaines conditions peuvent être confondues avec cette affection (4).

La difficulté principale réside dans le fait que l'ARDS se caractérise par un faisceau d'altérations pulmonaires cliniques et physio-pathologiques communes, mais secondaire à des pathologies diverses et variées. Or, ces lésions pulmonaires aiguës affichent un spectre de gravité qui va de la perturbation transitoire et modérée des échanges gazeux à une insuffisance respiratoire sévère et prolongée, parfois associée à une défaillance multi-organique. Une maladie pulmonaire chronique progressive est exclue de cette

définition en raison de sa caractéristique qui veut un début brutal, le tableau clinique s'établissant en quelques heures jusqu'à 48 h (5).

Toutefois, il a fallu attendre les progrès de la réanimation, comme le traitement efficace de l'état de choc, la ventilation mécanique, etc., pour que ce syndrome soit compris en détail, notamment dans son aspect évolutif (6). En effet, jusqu'alors les malades décédaient rapidement en raison d'une hypoxémie dont on ne pouvait pas venir à bout, et ce durant la phase initiale de l'ARDS. Aujourd'hui, nous en savons beaucoup plus sur la physiopathologie de cette affection, puisque nous avons pu observer les malades durant une période prolongée. Les causes ou facteurs de risque sont maintenant mieux caractérisés et séparés en atteinte pulmonaire directe ou indirecte (Table 2) (7). Ces facteurs de risque n'ont certainement pas le même poids, la prévalence de l'ARDS pouvant différer, et un effet synergique peut exister en présence de plusieurs de ces facteurs. Le sepsis reste cependant la première cause d'ARDS, surtout en cas de choc (5). Il est également probable qu'une susceptibilité individuelle, génétiquement déterminée, joue un rôle dans le développement de ce syndrome (8).

D'autre part, il faut noter des variations dans son expression pathologique pulmonaire, comme le montre la différence de compliance pulmonaire ou la réponse à la PEEP lors de la ventilation mécanique (9).

Table 2. Conditions associées à l'ARDS

Atteinte pulmonaire directe	Atteinte pulmonaire indirecte
Bronchoaspiration de liquide gastrique	Sepsis
Infection pulmonaire étendue	Traumatisme extra-thoracique sévère
Noyade	Hypotension prolongée
Inhalation de toxiques	Transfusions sanguines multiples
Inhalation de fumée	Circulation extracorporelle
Contusion pulmonaire	Pancréatite
Embolie pulmonaire gazeuse	Coagulation intravasculaire disséminée
Embolie liquide amniotique	Brûlure
Embolie graisseuse	Intoxication médicamenteuse
Crise drépanocytaire	Post transplantation médullaire
Post-obstruction des voies aériennes	Réaction médicamenteuse
Ischémie-reperfusion pulmonaire, etc.	Hypothermie, etc.

2. Epidémiologie

L'incidence de l'ARDS est certainement en train de se modifier, en raison du vieillissement de la population d'une part, et de l'augmentation des facteurs de risque, notamment l'immunodéficience d'autre part (10). Environ 15% des patients admis en réanimation présentent un ARDS. Plus précisément, des études épidémiologiques ont permis de situer la prévalence de l'ARDS à 16-18 % et de l'ALI à 4-5 %, ceci chez les patients placés en ventilation mécanique (11, 12). Cette prévalence dépend surtout de la définition d'un processus qui, somme toute, réalise une atteinte pulmonaire graduelle et qui est parfois difficile à préciser en pratique clinique.

3. Pronostic

Il semble que la survie des patients victime d' ARDS s'est améliorée récemment, ceci en raison d'une modification de la prise en charge dans divers domaine de la réanimation, comme les stratégies de ventilation mécanique, le traitement du sepsis et différents traitements de soutien (13).

Malgré ces progrès, le pronostic vital de cette pathologie reste réservé et il est grevé de troubles fonctionnels et neuromusculaires à distance.

Alors qu'avant les années 90, la mortalité était supérieure à 50 %, il semble qu'actuellement elle soit tombée à 35-40 % (14, 15). Il est vrai que la complexité de l'histoire naturelle de l'ARDS et des interventions thérapeutiques qu'il nécessite, rend difficile l'identification de la cause directe de la mortalité associée à cette affection. Il ressort cependant que le type et le nombre de facteurs déclenchants de l'ARDS expliquent la mortalité qui est associée à ce syndrome, initialement en tous cas. La gravité de l'hypoxémie, l'apparence radiologique, la compliance du système respiratoire initiale et le niveau de PEEP nécessaire ne sont pas corrélés avec la mortalité (16). Parmi les paramètres à même de grever le pronostic, nous retenons la persistance d'altérations des échanges gazeux, les perturbations de la mécanique respiratoire, l'atteinte d'organes extra-pulmonaires et le taux de différents médiateurs de la réponse inflammatoire systémique dans le sang ou dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire (17, 18).

Pour résumer, c'est la cause initiale de l'ARDS (p.ex. sepsis ou traumatisme) et l'âge du patient qui influencent le pronostic initial, puis ensuite l'évolution du syndrome inflammatoire généralisé qui conduit à la défaillance multi-viscérale, une ventilation mécanique prolongée ou la survenue d'infections nosocomiales. L'hypoxémie réfractaire n'est responsable que de moins de 20% des décès (19). Lors de l'inflammation initiale, 5 à 15 % des patients décèdent rapidement, alors que 5 % vont rapidement récupérer. Trente à 50 % d'entre eux vont récupérer après quelques mois. Il reste cependant 25 à 40 % des patients qui vont lentement se détériorer. Il ne faut cependant pas s'arrêter à une analyse qui se limite à la période d'hospitalisation aux soins intensifs. Dans les semaines et mois qui suivent un ARDS, la mortalité des patients qui ont présenté une insuffisance neuromusculaire durant les premières semaines sera plus élevée (20). Après une année, alors que généralement la fonction respiratoire retourne à la normale, - à l'exception de syndrome obstructif ou restrictif légers et d'une hypoxémie asymptomatique à

l'effort- les anomalies neuromusculaires sont prépondérantes (21). Une faiblesse musculaire et des troubles psychologiques sont responsables d'une diminution de qualité de vie pour une partie des patients (22).

4. Pathogenèse et phases de l'ARDS

L'ARDS résulte d'une agression qui enclenche une cascade inflammatoire, assortie d'un dommage diffus des alvéoles (cellules épithéliales de type I) et de l'endothélium capillaire pulmonaire. Les pneumocytes de type II, cellules réparatrices et responsables de la sécrétion du surfactant, sont également lésés. Le phénomène initial n'est donc pas un oedème de type transudat sur augmentation hydrostatique de la perméabilité capillaire, mais la destruction de la barrière alvéolo-capillaire et du surfactant qui mène à un œdème pulmonaire dit « *lésionnel* ». En bref, l'activation de neutrophiles, des macrophages, des plaquettes et des cellules endothéliales, conduit à la libération de différents médiateurs de l'inflammation (IL-1, IL-6, IL-8, TNF, prostaglandines, radicaux libres) (23), qui perpétuent le processus lésionnel alvéolaire en agissant sur certains éléments-clés de la barrière alvéolo-capillaire dont la perméabilité se trouve augmentée, ainsi que sur la destruction du surfactant (24). Les neutrophiles sont recrutés dans le poumon et ils sont « trappés » par des molécules d'adhésion (intégrines ou sélectines) dont l'expression est augmentée (25), puis ils sont activés et ils relâchent des médiateurs toxiques, en particulier des protéases qui vont perpétuer les dommages (26).

Parmi les facteurs déclenchants classiques du processus décrit ci-dessus, les produits bactériens jouent certainement un rôle-clé dans la pathogenèse de l'ARDS associé au sepsis, par le biais du recrutement et de l'activation de polynucléaires, de macrophages, ainsi que par une agression directe des cellules endothéliales (27).

La conséquence de cette lésion alvéolo-capillaire conduit à ce que l'espace alvéolaire se remplisse d'un mélange fluide de débris cellulaires, de sang et de

protéines, alors que la perte de fonction du surfactant mène au collapsus des alvéoles (7). D'autre part, l'augmentation de perméabilité capillaire rend toute compensation oncotique inefficace, aggravant l'œdème interstitiel. Le flux liquidien trans-endothélial devient alors fortement sensible à la pression hydrostatique (28), ce qui conforte l'utilisation de thérapies visant à diminuer cette dernière (29).

Les répercussions de l'ARDS sur la mécanique respiratoire consistent essentiellement en une diminution du volume aérien pulmonaire, de la capacité résiduelle fonctionnelle, d'une élévation de la résistance des voies aériennes (de signification pathologique peu claire), puis d'une diminution progressive de la compliance pulmonaire. Cette dernière n'est pas consécutive à la survenue d'un poumon globalement rigide, mais elle provient de ce que le volume de poumon accessible à la ventilation et aux mesures de mécanique est en fait considérablement réduit (concept du « *baby lung* ») (30), rendant la ventilation difficile (31); par la suite, bien sûr, si l'évolution va vers un poumon fibrotique, la compliance continuera de diminuer.

L'hypoxémie qui caractérise l'ARDS est en majorité expliquée par l'existence de territoires pulmonaires peu ou non-ventilés, c'est-à-dire dont le rapport ventilation-perfusion ($\dot{V}A/\dot{Q}$) est abaissé ($0 < \dot{V}A/\dot{Q} < 0.1$) ou nul (shunt, $\dot{V}A/\dot{Q} = 0$) (32). Durant les phases plus tardives de l'ARDS, il est possible que l'hypoxémie résulte, outre des inégalités $\dot{V}A/\dot{Q}$, d'un trouble de la diffusion de l'oxygène résultant du processus de fibrose, bien que ce point reste controversé (33). Une hypercapnie peut également être présente, consécutive à un effet d'espace mort, situé dans une partie des alvéoles dont les capillaires sont obstrués. Par ailleurs, une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est présente dans 25 % des ARDS et est secondaire à une vasoconstriction hypoxique, à la destruction du parenchyme, à la présence d'occlusions vasculaires par des microthrombi et à la compression extrinsèque vasculaire due à la ventilation mécanique. En général, l'HTAP se résout

parallèlement à celle de l'ARDS. Le cœur pulmonaire aigu reste rare, cependant une dysfonction ventriculaire droite est associée à un risque de mortalité accrue (34). Parallèlement à l'atteinte pulmonaire, même quand elle est primaire, on peut constater la présence des conséquences de l'ARDS sur l'inflammation, le métabolisme et l'oxygénation tissulaire systémique, que nous ne détaillerons pas ici (35).

Pour bien comprendre l'évolution clinique de l'ARDS, il faut décrire trois phases bien caractérisées sur le plan anatomo-pathologique (36).

La première phase, appelée exsudative, est constituée d'un œdème interstitiel et alvéolaire, riche en protéines, accompagnée d'hémorragies ; c'est à ce stade que l'on retrouve les « membranes hyalines » à la microscopie. Ce stade culmine à la deuxième semaine de l'ARDS, mais il peut débuter après quelques jours. La deuxième phase est appelée proliférative. Parallèlement à l'organisation de l'exsudat, on assiste à une prolifération des pneumocytes de type II, des myofibroblastes et des fibroblastes ; l'organisation fibreuse de l'exsudat interstitiel par les fibroblastes conduit à un épaississement des septa inter-alvéolaires, ainsi qu'à la consolidation de certains groupes alvéolaires. Ainsi, alors que durant la première phase on observe une vasoconstriction hypoxique et une compression extrinsèque des vaisseaux, des microthrombi apparaissent ensuite, le plus souvent constitués d'amas fibrino-plaquettaires, qui peuvent évoluer jusqu'à la thrombose artérielle. Par la suite, des modifications structurelles vasculaires s'installent : elles consistent en une occlusion fibreuse de certains territoires de la microcirculation, ainsi qu'en une hypertrophie de la musculature lisse. Tout cela aboutit à une diminution de la surface de section de l'arbre vasculaire pulmonaire et contribue à l'apparition de l'HTAP (37). Lors de la troisième phase, dévolue à la cicatrisation pulmonaire, une partie des cellules (essentiellement les neutrophiles) évoluent vers l'apoptose (38). Consécutivement à l'inflammation et à la destruction épithéliale très importante observée dans l'ARDS, un processus de réparation va se mettre en place. Celui-ci est essentiellement médié par les fibroblastes qui vont apposer du collagène, puis évoluer vers l'apoptose afin

d'éliminer l'excès de cellules mésenchymateuses. Parallèlement, la prolifération de pneumocytes de type II, permet la résorption de l'œdème et la reconstitution des alvéoles. Cependant, la prolifération des fibroblastes, l'organisation de l'exsudat fibreux et le remodelage fibrotique du poumon peut mener à la formation de cicatrices fibreuses, de zones kystiques, provoquant une distorsion rétractile de petites bronches. Les alvéoles sont alors remplies de cellules mésenchymateuses et de néo-vaisseaux. L'évolution vers ce stade est grevée d'une plus haute mortalité (39) et elle peut être prédite par la présence de taux élevés de procollagène peptide III dans le lavage broncho-alvéolaire (LBA) de l'ARDS précoce (40).

L'inflammation en elle-même est en grande partie perpétuée par la libération de radicaux libres, essentiellement produits par les polynucléaires neutrophiles et les macrophages, mais également par les cellules épithéliales et les fibroblastes (41). Il faut également savoir, que les phénomènes pro-coagulants locaux peuvent amplifier cette inflammation et que différents éléments comme la fibrine et la thrombine jouent un rôle dans l'activation du processus fibrotique (42). Ceci a des conséquences sur le surfactant (complexe lipoprotéique recouvrant la surface alvéolaire, qui diminue la tension de surface et la collapsibilité des alvéoles), dont l'altération participe très tôt à la physiopathologie de l'ARDS. Sa composition et sa forme changent, ce qui mène au développement du collapsus alvéolaire et à l'aggravation de l'œdème alvéolaire (43).

L'ARDS requiert souvent une ventilation mécanique (VM) prolongée, qui devrait être « protective » (44), afin de limiter les lésions pulmonaires associées à la ventilation ou les barotraumatismes. Il est cependant reconnu que la ventilation mécanique en elle-même, engendre un processus lésionnel assorti d'une inflammation (45-47).

Un point important à soulever est que l'incidence de la pneumonie associée au ventilateur (VAP) durant l'ARDS semble être plus élevée (55 % contre 28

%) que dans le reste de la population ventilée (48), ce qui engendre de nouveaux épisodes inflammatoires qui eux-mêmes mènent à la persistance ou au renouvellement de l'ARDS.

En raison de la présence de pneumopathies aiguës qui peuvent mener à ou mimer un ARDS et au vu des complications liées à la ventilation mécanique, citées ci-dessus, le diagnostic causal d'un ARDS peut être rendu difficile. En effet, plusieurs pathologies parenchymateuses pulmonaires aiguës non-infectieuses peuvent présenter des critères d'ALI ou d'ARDS, et leur présence devrait être fortement suspectée en l'absence de facteurs de risque pour un ARDS (4). Ces affections ont une présentation parfois protéiforme, qui peut suggérer la présence d'un processus infectieux aigu (« pneumonie » identifiée comme facteur précipitant), mais leur présence peut être suspectée en considérant les résultats du LBA, surtout si un examen histologique pulmonaire est obtenu. De manière résumée, nous parlons ici de la pneumonie aiguë interstitielle idiopathique, de la pneumonie aiguë à éosinophiles, de la pneumonie organisante cryptogénique, de la pneumonite aiguë d'hypersensibilité et de l'hémorragie alvéolaire diffuse.

Par ailleurs, en raison du risque de surinfection fréquente et de l'évolution fibro-proliférative à même de motiver un traitement spécifique (voir le chapitre sur les biopsies), les investigations diagnostiques lors d'un ARDS sont d'une importance capitale. Ces dernières seront d'autant moins sensibles, spécifiques et plus difficiles à interpréter que, fréquemment, des traitements empiriques auront été précédemment introduits.

Dans les chapitres suivants, nous allons analyser les diverses investigations disponibles à ce jour; celles-ci sont, classiquement, les examens radiologiques (radiographie du thorax et CT-scan thoracique), biologiques et microbiologiques par le biais du LBA. Ensuite, nous nous attacherons à analyser l'apport de la biopsie pulmonaire, qu'elle soit trans-bronchique ou à ciel ouvert.

III. INVESTIGATIONS RADIOLOGIQUES

1. La radiographie de Thorax

Comme nous l'avons déjà mentionné précédemment, l'ARDS réalise une atteinte pulmonaire diffuse caractérisée par une augmentation de la perméabilité capillaire, une inflammation, suivie d'un processus de réparation, qui peut être résolutif, ou évoluer, plus rarement, vers une fibrose pulmonaire irréversible.

La définition du syndrome clinique inclut la présence d'infiltrats bilatéraux qui devraient avoir un caractère diffus compte tenu du processus physiopathologique tel que nous le connaissons (3). Cependant, la définition initiale de l'ARDS est purement descriptive : il s'agit d'infiltrats radiologiques pulmonaires sans vraiment de précision sur leur type ou leur localisation. Cette définition est donc sujette à interprétation, alors que l'absence de quantification des anomalies radiologiques ne permet pas de faire la différence entre un ALI et un ARDS, donc d'évaluer par cette technique la sévérité de l'atteinte pulmonaire.

Afin de pouvoir quantifier la gravité de l'atteinte pulmonaire, *Murray et al.* a développé un score (49) qui tient compte de l'importance de l'atteinte radiologique. Les composants en sont le nombre de plages pulmonaires atteintes, le degré d'hypoxémie et, chez les patients ventilés mécaniquement, le niveau de PEEP, puis la compliance mesurée du système respiratoire ; un score ≥ 2.5 signe un ARDS. D'autres auteurs ont également essayé de décrire des critères radiologiques de cette affection, parfois dans des populations bien définies, comme les traumatisés, afin de préciser le type d'infiltrat compatible avec un ARDS (50, 51). Ceci reste difficile, car le processus lésionnel progresse parfois sous les yeux du clinicien alors que dans d'autres cas, le syndrome est déjà installé, accompagné de lésions radiologiques plus difficiles à interpréter.

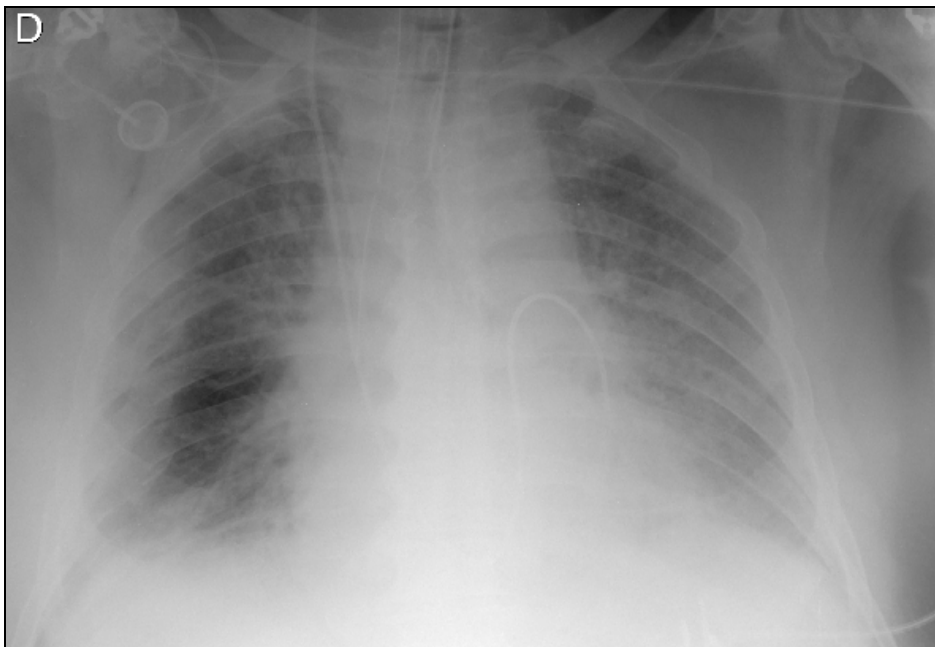
Finalement, ce qu'il faut retenir, c'est que la radiologie pulmonaire standard initiale peut dans certains cas être normale, puis un infiltrat modéré apparaître durant la première phase, lequel va évoluer ensuite vers un comblement alvéolaire bilatéral diffus (Image 1). Une exception à cette observation surgit lorsqu'un ARDS est par exemple secondaire à une pneumonie sévère bilatérale. En fait, la radiographie est un miroir des changements histo-pathologiques. Alors qu'initialement l'œdème alvéolaire est modeste, l'image radiologique peut être normale, ensuite apparaissent des opacités en verre dépoli, puis le comblement des espaces aériens par un exsudat protéino-inflammatoire qui mène à une franche image de consolidation alvéolaire dans la première semaine qui suit l'agression pulmonaire (52). Cet infiltrat homogène peut ensuite évoluer vers une image hétérogène qui va persister plusieurs jours à plusieurs semaines.

Le problème principal qui rend plus ou moins aléatoire l'usage de la radiographie pulmonaire standard dans l'ARDS réside dans la variabilité interindividuelle importante de l'interprétation de cette radiographie thoracique, ce qui a été rapporté par de nombreux auteurs et qui rend les critères radiologiques peu spécifiques (53-55). Comme nous l'avons mentionné dans le premier chapitre, la distinction entre une pneumonie et un véritable ARDS peut également être extrêmement difficile quand on utilise les critères édités par le consensus de 1994. En effet, ces critères radiologiques sont certes très sensibles, mais ils ne sont que peu spécifiques, car ils stipulent seulement que les infiltrats doivent être diffus et bilatéraux (56), ce qui peut très aisément être retrouvé lors d'une pneumonie, virale, à germes atypiques ou à *Pneumocystis*, ainsi que lors de pneumopathies aiguës types « imitateurs ». En effet, les deux diagnostics de pneumonie et d'ARDS peuvent coexister, et ce d'autant plus que la pneumonie est la cause la plus fréquente de l'ARDS, et qu'une pneumonie peut se présenter avec un infiltrat bilatéral (p.ex. en présence de germes atypiques). Ainsi, la radiographie de thorax chez le patient ventilé reste un outil qui a ses limites; c'est donc souvent l'histoire du patient et l'évaluation globale clinique et para-clinique

qui permettent parfois de distinguer ces entités. En revanche, l'image radiologique de l'ARDS peut rester stable durant une période variable, une fois le plateau de l'inflammation atteint. Dans ce contexte, le développement d'une nouvelle opacité doit faire suspecter une surinfection nosocomiale (57).

Lors du stade de réparation pulmonaire ou après l'apparition de lésions barotraumatiques, des images réticulaires ou kystiques peuvent apparaître. Elles représentent un état séquellaire des lésions pulmonaires produites par l'ARDS et la ventilation mécanique (58). Malgré tout, dans la prise en charge au long cours des patients souffrant d'un ARDS et soumis à la ventilation mécanique, la radiographie thoracique reste un outil important pour la détection de complications comme le pneumothorax, l'apparition d'épanchements ou d'un nouvel infiltrat.

Image 1. Image radiologique d'ARDS



Radiographie thoracique couchée : infiltrat diffus bilatéral, interstitiel micronodulaire et alvéolaire *patchy*. Cathéter pulmonaire de Swann-Ganz, tube orotrachéal.

2. Le Ct-scan thoracique

L'émergence du CT-scan thoracique a permis une meilleure compréhension des changements morphologiques dus à l'ARDS et de sa physiopathologie en lien avec la ventilation mécanique et des phénomènes de recrutement/dé-recrutement. Alors que les caractéristiques de la radiographie thoracique avaient fait évoquer une atteinte homogène du poumon dans l'ARDS, le CT a permis de découvrir que l'atteinte du poumon était hétérogène (Image 2).

En effet, alors qu'un tiers des zones pulmonaires peut paraître normalement aéré (appelées zones non-dépendantes), il existe un gradient de densité en direction des zones déclives dorso-caudales (appelées zone dépendantes) qui sont opacifiées de manière plus intense, et elles sont considérées comme les plus atteintes (59). La densité de ces zones postérieures serait attribuée à la compression par le reste des organes thoraciques (cœur, médiastin et parties antérieures du poumon) qui provoquent une atelectasie du poumon œdémateux. Cette hypothèse expliquant les hyperdensités par la présence d'atelectasies de compression est soutenue par l'observation de la redistribution rapide de ces zones de haute densité lors du changement de position (60, 61). Il y a d'autre part un effet éponge secondaire au collapsus des alvéoles, qui attire du liquide intra-alvéolaire supplémentaire et aggrave ainsi l'œdème (43).

L'image radiologique classique « en verre dépoli » initialement visualisée au CT-scan est la présentation principale de l'ARDS débutant et signe la présence d'un œdème interstitiel et alvéolaire, causé par le liquide inflammatoire. Ensuite, schématiquement, l'exsudation importante dans les zones dépendantes donne l'image classique d'alvéoles aérés dans la partie antérieure du thorax et un comblement alvéolaire des zones postérieures. Des images de consolidation, parfois asymétriques, un bronchogramme aérique et des épanchement pleuraux peuvent également se présenter au cours de l'évolution (62).

On reconnaît actuellement qu'il existe une différence, selon que l'ARDS est provoqué par une lésion pulmonaire directe ou une cause extra-pulmonaire, avec des conséquences qui ne sont pas identiques sur la mécanique pulmonaire (9). 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 des zones dépendantes), cela permet dans une grande partie des cas de pencher en faveur du sous-groupe des causes extra pulmonaires, la lésion pulmonaire étant effectivement indirecte dans ces cas. Cependant, cette image n'est pas suffisamment spécifique pour exclure une lésion pulmonaire primaire (p.ex. dans une pneumonie virale ou lors de l'inhalation de toxiques) (63).

Comme nous l'avons mentionné dans le premier chapitre, le concept du « *baby lung* » (30), l'hétérogénéité de l'atteinte pulmonaire et la différence de l'atteinte interindividuelle, rendent variable la possibilité du recrutement pulmonaire et l'ouverture des alvéoles collabées par la PEEP (*positive end-expiratory pressure*), comme des études scanographiques l'ont démontré (31).

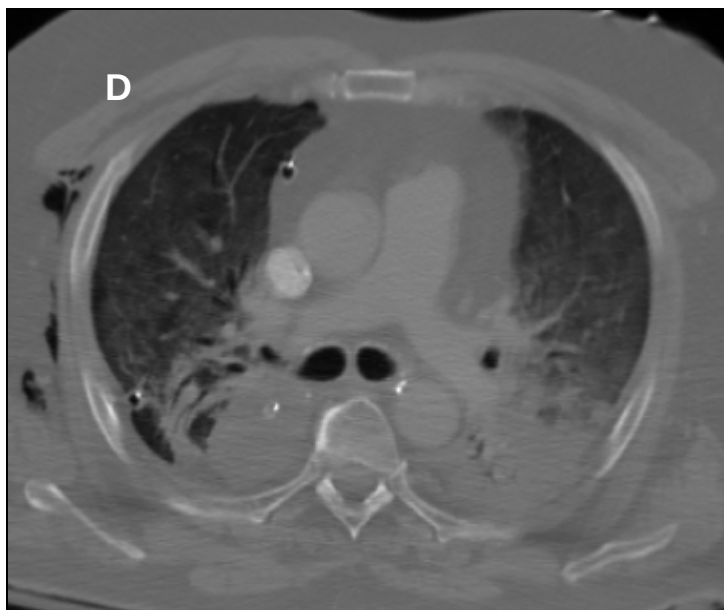
La ventilation mécanique elle-même peut avoir des conséquences sur les voies aériennes et le parenchyme pulmonaire, essentiellement par effet de cisaillement (*shear stress*) nécessaire à l'ouverture de ces derniers, induisant ainsi un « bio-trauma » (64, 65). Les voies aériennes qui subissent un effet d'ouverture/fermeture répété associé à l'inflammation de l'ARDS, peuvent développer une dilatation qui peut persister chez les survivants (66).

Les avantages du CT-scan sur la radiologie conventionnelle sont essentiellement la possibilité d'éviter des images de superposition, d'obtenir une image en coupe du poumon, de mesurer l'étendue des anomalies, la densité des structures alvéolaires et d'obtenir un pouvoir de résolution supérieur au cliché thoracique standard (67). C'est un outil qui a également permis de comprendre l'évolution de l'ARDS à plus long terme et les mécanismes de ses séquelles (68).

Lors de la persistance d'un ARDS, l'apport diagnostique (détection de l'étiologie) de l'imagerie scanographique reste faible. D'aucuns ont évoqué le fait que la présence d'opacités nouvelles dans les zones non-dépendantes pulmonaires, normalement aérées, serait un argument en faveur de développement d'une pneumonie associée au ventilateur ; ces constatations sont cependant difficiles à interpréter en raison de la grande proportion de patients souffrant d'un ARDS consécutif à une pneumonie (69). D'autre part, en dehors des maladies pulmonaires interstitielles diffuses où parfois l'image radiologique est fortement suggestive de la survenu d'une telle affection (70), dans l'ARDS, l'image scanologique demeure malheureusement aspécifique.

Les investigations basées sur l'imagerie radiologique thoracique sont un premier pas dans l'évaluation d'un ARDS. Cependant, il est nécessaire ensuite de préciser la cause de l'ARDS et surtout de confirmer ou d'éliminer une étiologie infectieuse; l'étape suivante réside dans le lavage broncho-alvéolaire, sujet du chapitre suivant.

Image 2. Image CT



CT-scan thoracique : condensations alvéolaires postérieures bilatérales et infiltrat en verre dépoli. Emphysème sous cutané droit.

IV. LAVAGE BRONCHO-ALVEOLAIRE

1. Généralités et principes

La fibroscopie bronchique, assortie au lavage broncho-alvéolaire (LBA) s'est largement développée depuis les années 70. Les études qui ont comparé les contenus cellulaires du LBA aux cellules obtenues lors de biopsies pulmonaires ont montré une similarité dans leur type et leur état d'activation, tout particulièrement celui des cellules inflammatoires (71). Très rapidement, son utilisation s'est développée dans les soins intensifs, essentiellement pour approcher le diagnostic d'infection pulmonaire. Par ailleurs, la bronchoscopie fibroscopique s'est également imposée dans les soins intensifs pour guider la prise en charge des voies respiratoires supérieures, lors d'intubations difficiles (72).

Le LBA a été utilisé dans un large éventail de maladies pulmonaires, à la recherche d'un diagnostic et pour l'évaluation de leur stade d'évolution ou de leur réponse au traitement. Son utilisation est reconnue pour la mise en évidence de germes opportunistes chez les patients immunodéprimés (73) ou dans le contexte de la prise en charge des maladies pulmonaires interstitielles diffuses (74). C'est donc un examen minimalement invasif, qui permet essentiellement d'évaluer les processus immunologiques, inflammatoires ou infectieux à l'étage alvéolaire (75).

Il n'existe pas de contre-indication absolue à pratiquer un LBA en réanimation, en dehors de celles qui sont décrites pour la réalisation d'une bronchoscopie fibroscopique (76). Cependant, chez le patient de soins intensifs, ventilé mécaniquement et sévèrement hypoxémique, l'absence de réserve d'oxygénation ($FiO_2 > 80\%$) ou du pH, la présence d'une arythmie cardiaque active peuvent parfois faire différer cet examen. 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 site optimal pour réaliser un LBA et obtenir son meilleur

rendement est le segment atteint quand la pathologie est localisée. En cas de maladie diffuse, situation souvent rencontrée dans l'ARDS, il est plutôt conseillé de « laver » la lingula ou le lobe moyen, l'anatomie favorisant un rendement plus favorable. En cas de difficulté technique, d'autres segments peuvent aussi être explorés. La technique, la récolte des aliquotes et la prise en charge du liquide récolté sont bien décrites ailleurs: *Handling and analysis of bronchoalveolar lavage specimens. King TE Jr. (75).*

Avant d'interpréter un résultat de LBA, il faut savoir que les éléments suivants sont le signe d'un prélèvement de mauvaise qualité : moins de deux millions (2×10^6) de cellules au total, un nombre excessif de globules rouges (examen traumatique), de cellules épithéliales (plus que le nombre de macrophages), moins de dix macrophages alvéolaires par champ au microscope, présence d'un exsudat muco-purulent rempli de neutrophiles, changement artéfactuel ou dégénératif des cellules récoltées.

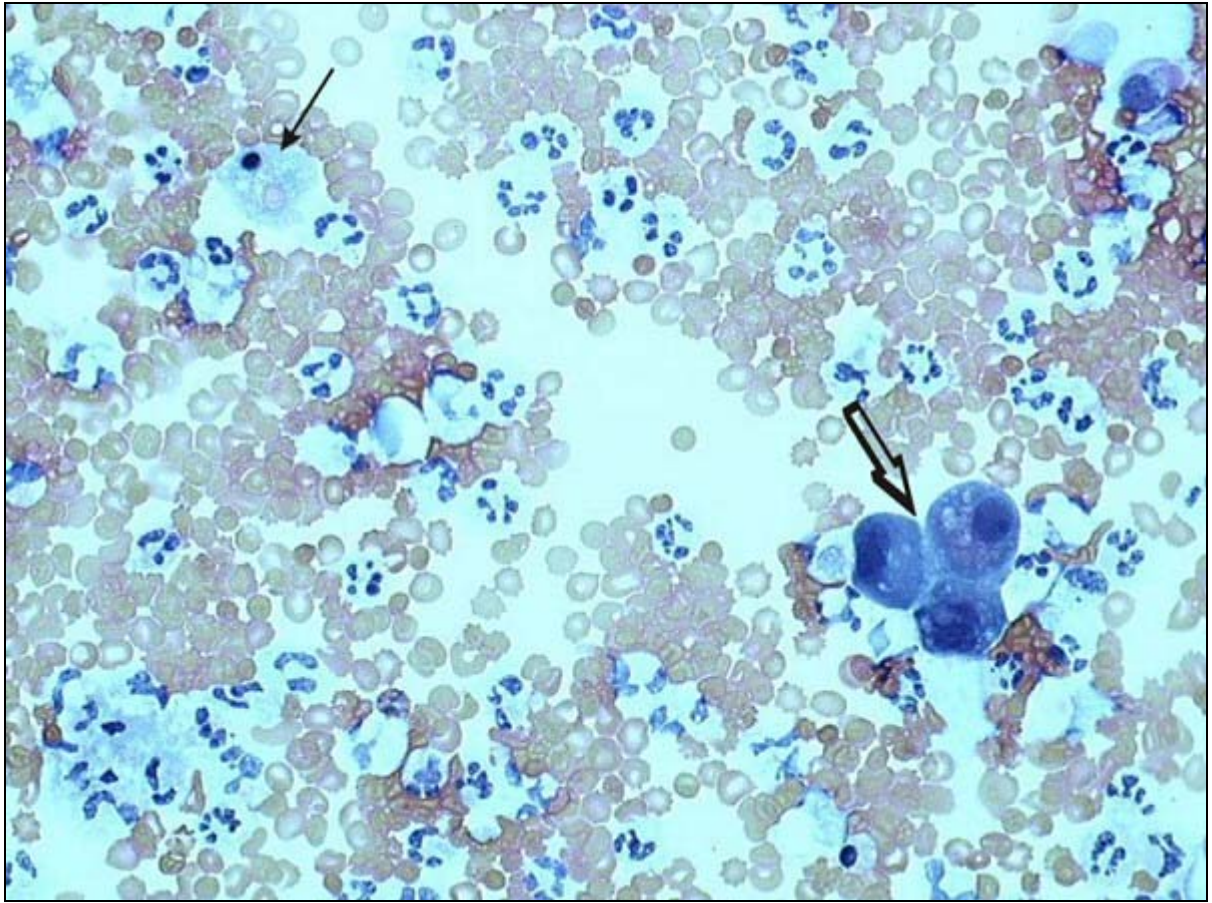
2. Caractéristiques et cellularité

La réalisation d'un LBA permet d'explorer une large portion du parenchyme pulmonaire et, si une quantité suffisante de liquide est récoltée, cet examen permettra diverses analyses (Image 3). En résumé, il s'agira de l'examen cytologique (leucocytes et leur numération, globules rouges, sidérophages [score de Golde], macrophages spumeux, cellules carcinomateuses, inclusions, germes intra-cellulaires), de la coloration de Gram, de diverses cultures (bactériologie, virologie, mycologie), de l'amplification par PCR (*polymerase chain reaction*) de génomes viraux, voire bactériens, et d'éventuels dosages d'autres paramètres biologiques.

Le résultat d'un LBA est présenté selon la même modalité qu'une formule sanguine, avec la distribution des différents types de cellules, couplée à une quantification en nombre absolu ; ce dernier paramètre pose le problème de la standardisation des résultats du LBA, le volume récolté lors de l'examen pouvant ne pas être invariablement reproductible.

La composition cellulaire normale du LBA a pu être déterminée chez des volontaires sains. La quantité de cellules contenues dans un lavage de patients non-fumeur est de 100'000 à 150'000/ml, essentiellement composé de macrophages (environ 85 %), puis de lymphocytes (environ 12 %) ; les neutrophiles ne représentent que moins de 2 % (le double s'il s'agit d'un patient placé en ventilation mécanique). Chez le fumeur, la quantité de cellules est multipliée par quatre à six, ce qui est essentiellement dû à l'augmentation du nombre de macrophages (77). La présence d'éosinophiles, cellules normalement quasi absentes (environ 1 %) d'un LBA normal-, est liée à certaines maladies, essentiellement les pneumopathies interstitielles, les pneumonies associées au SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise), la pneumonie éosinophilique idiopathique et la pneumopathie médicamenteuse (78). Les lymphocytes, s'ils sont en quantité augmentée, sont utiles pour approcher le diagnostic de certaines maladies pulmonaires interstitielles, essentiellement granulomateuses. Ils peuvent représenter environ 15 % de la population du LBA dans l'ARDS tardif, alors qu'ils sont en diminution dans les deux autres phases de l'ARDS, probablement en raison des phénomènes d'apoptose décrits plus haut (79).

Image 3. Image de lavage broncho-alvéolaire au microscope



Lavage broncho-alvéolaire: prédominance de neutrophiles, hémorragie avec érythro-phagocytose (flèche noire) et pneumocytes de type II desquamés (flèche blanche). Coloration de Papanicolaou; agrandissement $\times 400$.

3. Situations particulières/Exemples

En cas de pneumopathie aiguë, hémorragie alvéolaire ou embolie graisseuse, le LBA peut être particulièrement caractéristique. Cependant, cet examen ne permet pas toujours de préciser l'étiologie de manière indubitable, même dans ces situations.

L'hémorragie alvéolaire, par exemple, en l'absence de sang macroscopique, peut être mise en évidence grâce à un score (appelé score de Golde) basé sur une coloration de l'hémosidérine des macrophages par le bleu de Prusse ; ce test possède en effet une bonne corrélation avec le degré d'hémorragie pulmonaire (80). Il faut toutefois préciser que la liste des affections responsables d'une hémorragie alvéolaire est longue et qu'elle inclut également l'ARDS. Un autre exemple d'apport important du LBA serait la présence de macrophages chargés de lipides (appelés macrophages spumeux), facilement mis en évidence par une coloration de noir Soudan. Là encore, il faut savoir que ceux-ci peuvent être retrouvés lors d'embolies graisseuses, de pneumonies d'aspiration chroniques, pneumonite secondaire à l'amiodarone ou dans un syndrome thoracique aigu drépanocytaire. C'est donc l'histoire du patient, le contexte clinique et d'autres examens para-cliniques qui, intégrés aux résultats du LBA, nous permettent parfois de poser un diagnostic étiologique lors d'un ARDS.

La situation est beaucoup plus difficile, lorsque nous sommes en présence d'un ARDS persistant, alors que les étiologies initialement mise en évidence ou supputées sont activement traitées.

4. ARDS et caractéristiques du LBA

Dans l'ARDS, il existe des lésions micro-vasculaires endothéliales pulmonaires et une agrégation diffuse des polynucléaires neutrophiles (81), assortis à une fuite plasmatique et protéique dans les alvéoles. Le LBA ne donne qu'un reflet indirect de ces phénomènes.

Au moment de la phase exsudative initiale de l'ARDS, les neutrophiles représentent 40 à 70 % des cellules recueillies dans le LBA, selon les auteurs,

et le nombre des ces cellules diminue progressivement. Parallèlement, le nombre des macrophages est en augmentation progressive, leur activation est un facteur déterminant de la réparation tissulaire et de la fibrose pulmonaire (79). La persistance d'un taux élevé de neutrophiles ou l'absence d'augmentation des macrophages dans l'évolution d'un ARDS secondaire à un sepsis, suggère la persistance d'une inflammation et cette situation est associée à une mortalité élevée (82, 83).

Cependant, comme nous le verrons dans le chapitre suivant, il reste tout de même difficile de faire la différence entre une inflammation aspécifique, comme celle qui est rencontrée dans l'ARDS, et la présence d'une infection responsable de celui-ci, en l'absence d'évidence radio-clinique claire parlant pour une pneumonie. Par ailleurs, une pneumopathie interstitielle comme la fibrose pulmonaire idiopathique peut également se présenter avec un nombre augmenté de neutrophiles (84). D'autre part, certains auteurs ont affirmé que le dommage alvéolaire diffus observé dans l'ARDS, pourrait être diagnostiqué par l'analyse cytologique du LBA : en effet, les cellules épithéliales sont décrites comme formant des agrégats, avec des atypies de degrés variés, se présentant parfois de manière tridimensionnelle avec des cellules périphériques qui font protrusion dans les alvéoles, soit avec un cytoplasme clair, soit organisées de manière plane avec un aspect squameux et dense (85). Mais ces images restent d'une spécificité faible.

Finalement, l'analyse cellulaire de LBA reste un excellent outil permettant de démasquer certains « imitateurs » de l'ARDS. En effets, comme nous l'avons cité dans le premier chapitre, certaines pneumopathies interstitielles aiguës (Table 3) peuvent tout à fait ressembler à une pneumonie aiguë infectieuse et satisfaire les critères d'ARDS.

Table 3. Pneumopathies aiguës diffuses non infectieuses - Etiologie et LBA

Diagnostic	Etiologie	LBA
Pneumonie interstitielle aiguë	Idiopathique (Hamman-Rich), maladie vasculaire du collagène, cytotoxicité médicamenteuse, infections	Neutrophilie (>10 %)
Pneumonie aiguë à éosinophiles	Idiopathique, médicamenteux	Eosinophilie (>25 %)
BOOP-COP aigu (pneumonie cryptogénique organisante)	Idiopathique, maladie vasculaire du collagène, médicamenteux, radiations, infections	Neutrophilie, et parfois lymphocytose (<25 %), éosinophilie (<25 %)
Hémorragie alvéolaire diffuse	Vasculites, maladie vasculaire du collagène, syndrome anti-MB (membranes basales), coagulopathie, infection diffuse	Globules rouges, hémositérocytes
Pneumonite d'hypersensibilité	Antigènes environnementaux, professionnels	Lymphocytose (>25 %) et parfois neutrophilie (<10 %)

Divers facteurs biologiques, médiateurs pro-inflammatoires (IL-8, TNF- α , PAF...) ou plutôt anti-inflammatoires (IL-10, MCP,...) ont été mis en évidence dans l'analyse du LBA (23, 86). Un lien direct entre leur présence, leur taux mesuré et leur activité biologique est encore à développer. Cependant, le taux de certaines de ces cytokines, comme l'IL-10 et l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 semble être corrélé avec une mortalité plus élevée des patients (87) mais, à ce jour, l'utilisation clinique du dosage de ces substances reste inapplicable en médecine clinique. Des facteurs profibrotiques (induisant, entre autres, une inhibition de l'apoptose) ou antifibrotiques et divers médiateurs, enzymes ont été décrits au moyen de l'expérimentation *in vitro*,

permettant ainsi de comprendre une partie de la physiopathologie de la phase tardive de l'ARDS (88, 89). Ces facteurs, comme le *procollagen peptide-III*, *transforming growth factor- β 1*, *platelet-derived growth factor*, *insulin-like growth factor-1*, *transforming growth factor- α* , *tumor necrosis factor* et *interleukine-1*, sont d'ailleurs présents précocement dans l'ARDS (90). De plus, il existe des évidences croissantes que l'activation de la cascade de la coagulation amplifie l'inflammation et les lésions endothéliales, favorisant ainsi le processus fibrotique (42, 91).

Toutefois, en dehors de la présence de ces facteurs biologiques, il faut aussi savoir que la ventilation mécanique *per se* favorise une inflammation (46) puis la fibrose, alors que l'apoptose fibroblastique devrait la prévenir.

5. Lavage bronchoalvéolaire et pneumonie

5.1 Pneumonie communautaire

Le diagnostic microbiologique d'une pneumonie au moyen de l'analyse des expectorations est d'une utilité controversée et cet examen doit être interprété avec beaucoup de prudence (92, 93). Le LBA, contrairement à ce qui a été étudié dans la pneumonie nosocomiale, a été peu évalué dans la prise en charge précoce des pneumonies communautaires chez les patients non immunodéprimés, car cet examen est difficile à pratiquer de façon systématique et il représente un coût supplémentaire. S'il est effectué sans antibiothérapie préalable, il possède une spécificité très élevée (77 %), supérieure à celle de l'analyse des expectorations (94). Cependant, plus de 75 % des étiologies des pneumopathies communautaires sévères sont représentées par le *Streptococcus pneumoniae* (33 %), des bacilles Gram négatifs (17 %), *Staphylococcus* sp (10 %), *Legionella pneumophila* (9 %) et *Haemophilus influenzae* (9 %) (95). Des *guidelines* gouvernant la couverture antibiotique empirique, adaptés à l'épidémiologie locale, permettent de traiter la grande majorité de ces germes communautaires (96), le LBA apporte peu si ce n'est une adaptation antibiotique ultérieure éventuelle (97).

Le LBA, en l'absence d'immunosuppression, d'échec d'antibiothérapie préalable ou de colonisation par des germes résistants, sera donc généralement pratiqué dans un second temps, après échec de l'antibiothérapie probabiliste initiale. Dans une série, rapportant l'impact du LBA sur la prise en charge des patients atteints de pneumonies et hospitalisés aux soins intensifs, qui ne répondaient pas au traitement antibiotique initial, une bonne rentabilité de cet examen (>70 % de cultures positives) a été montrée, ce qui a permis une adaptation de l'antibiothérapie ; en revanche, aucun bénéfice sur la survie n'a pu être révélé (98). Il faut s'avoir que, chez les patients placés en ventilation mécanique, la distinction entre une pneumonie aiguë communautaire et un ARDS peut être difficile lorsque l'on recourt au seul examen radiologique thoracique (voir le chapitre précédent) (57). De plus, il convient de se souvenir que la pneumonie communautaire est la cause la plus fréquente d'ARDS acquis en dehors de l'hôpital (99). Il est vrai que, face à une radiographie présentant un infiltrat généralisé et qui implique plus de trois des quatre quadrants thoraciques, l'aide du CT-scan thoracique peut être précieuse afin de préciser le diagnostic (100). En effet, un infiltrat radiologique bilatéral peut être dû à différentes conditions comme des atélectasies, un œdème interstitiel ou une consolidation. Certains auteurs suggèrent d'effectuer deux CT-scan thoraciques (en fin d'expiration), l'un avec une basse pression (5cm H₂O) et l'autre avec une haute pression en fin d'expiration (PEEP) (45 cm H₂O), ceci afin d'identifier les patients dont le recrutement alvéolaire permet de les caractériser comme ALI/ARDS (101). Toutefois, alors que l'évolution clinique, la persistance d'une hypoxémie majeure et la diminution de la compliance du système respiratoire -sachant que la ventilation mécanique n'est pas une caractéristique obligatoire pour poser le diagnostic d'ARDS- pourraient suggérer un diagnostic d'ARDS, il faut bien mentionner que le niveau de PEEP et son effet sur l'oxygénation n'est pas pris en considération dans la définition du syndrome, comme nous l'avons vu plus haut (102, 103).

5.2 Immunodéprimés

La morbidité élevée des complications pulmonaires chez les patients immunodéprimés impose d'en identifier précisément la cause, afin de débiter un traitement spécifique rapidement. Dans cette perspective, l'identification de la cause infectieuse ou non-infectieuse de l'infiltrat pulmonaire est très importante (104). Chez les patients souffrant d'une infection HIV et qui se présentent avec un infiltrat pulmonaire diffus, l'investigation bronchoscopique initiale est essentielle et elle permet d'établir des diagnostics de maladies infectieuses (essentiellement le *Pneumocystis jiroveci*) que non-infectieuses (p.ex. un sarcome de Kaposi) ; en revanche, en cas de consolidation focale compatible avec une pneumonie communautaire, un traitement empirique probabiliste doit être initié (105).

La rentabilité diagnostique du LBA varie selon les études chez les immunodéprimés (15-93 %), en fonction des populations qui ont été sélectionnées. Cette variation est d'autant plus importante que certaines séries présentent une rentabilité qui dépend du type d'infiltrat (diffus ou focal) (106, 107). Il est également démontré que l'administration préalable d'antibiotiques diminue nettement la rentabilité diagnostique, comme cela a été observé chez les patients avec une infection à HIV (108). Globalement, on retient qu'un diagnostic précis peut souvent être établi lorsqu'il s'agit d'une pathologie infectieuse considérée comme pathogénique (109), alors qu'avec d'autres germes (*Candida*, *Aspergillus*) une simple colonisation peut être évoquée. Chez les patients neutropéniques admis en réanimation, l'utilité diagnostique dépend d'une part de la cause de la neutropénie (chimiothérapie ou transplantation médullaire), mais également du type d'infiltrat pulmonaire. La rentabilité assez médiocre de l'examen, le risque de précipiter le malade vers le recours à l'intubation et à la ventilation mécanique (grevées d'un très mauvais pronostic chez les patients hématologiques et immunocompromis) et l'absence de données solides sur la survie de ces patient en fonction des résultats du LBA doit faire peser les risques et les bénéfices attendus, avant de pratiquer ce type d'investigation (110).

5.3 Pneumonie associée au ventilateur

La pneumonie nosocomiale des patients ventilés aux soins intensifs, ou VAP (*ventilator associated pneumonia*), est un sujet qui dépasse largement les limites de ce chapitre. Son incidence varie largement de 9 à 70 % selon les séries. Les facteurs de risque majeurs sont la durée de la ventilation mécanique, l'âge, les co-morbidités et la position couchée sur le dos ; une antibiothérapie reçue préalablement augmente les formes tardives (survenant après plus de cinq jours) (111). D'autre part, une mortalité propre est attribuée à la pneumonie associée à la ventilation mécanique (112).

Son diagnostic au moyen du LBA est assez largement accepté, l'aspiration endotrachéale possédant une spécificité faible (113). En effet, malgré la présence de quelques faux-positifs ou négatifs, le LBA est un examen caractérisé par une sensibilité élevée et une spécificité acceptable, ce qui lui confère le statut de test de référence ; le diagnostic de pneumonie associée à la ventilation mécanique est donc déterminé par une culture quantitative montrant plus de 10^4 cfu/ml (114). Cependant, d'autres techniques moins invasives, comme des prélèvements télescopiques protégés profonds à l'aveugle, pourraient également montrer une contribution diagnostique suffisante (115). Il faut aussi savoir que l'existence d'une antibiothérapie préexistante diminue de manière importante la rentabilité du LBA pour le diagnostic de l'infection nosocomiale (116).

Chez les patients avec ARDS, le diagnostic de pneumonie associée à la ventilation mécanique reste extrêmement difficile, tant sur le plan clinique que par l'interprétation des aspirations trachéales (117, 118). La cellularité du LBA peut avoir une bonne valeur prédictive négative en cas de neutrophilie basse (*cut-off* non déterminé), mais elle reste non spécifique si elle est élevée. La présence de bactéries intra-cellulaires pourrait être un indice d'infection selon *Chastre et al.* (119). C'est donc à nouveau la culture quantitative du LBA qui est l'outil à même d'apporter une preuve microbiologique de la pneumonie associée à la ventilation mécanique, souvent causée par des germes multirésistants (48).

6. Phase fibro-proliférative et corticostéroïdes

Lors de la phase fibro-proliférative de l'ARDS, un bénéfice potentiel apporté par l'emploi des corticostéroïdes sur la résolution de la fibrose et la diminution de l'inflammation systémique avait été suggéré par *Meduri et al.* dans une série de 24 patients, dont une partie avaient bénéficié d'une biopsie pulmonaire préalable (120, 121). Dernièrement, un autre groupe a remis en question ce concept, suggérant un bénéfice limité et même une mortalité augmentée si les stéroïdes étaient administrés au-delà du quatorzième jour de l'ARDS (122). Dans cette situation, le LBA peut être utilisé essentiellement pour l'exclusion d'un processus infectieux et révéler une représentation cellulaire compatible avec un processus fibro-prolifératif (prédominance de macrophages, absence de germes).

Pour conclure ce chapitre, il arrive que le LBA, malgré les qualités que nous venons de décrire ne soit d'aucun apport diagnostique. La première raison qui sous-tend cette observation est que sa spécificité reste basse en dehors d'un processus infectieux mis en évidence par l'examen microbiologique. La deuxième raison est liée aux thérapies en cours (corticostéroïdes, antibiotiques) qui abaissent fortement la sensibilité du LBA. D'autre part, les pathologies interstitielles, néoplasiques ou l'état d'extension de la fibrose ne peuvent pas être évalués de cette manière.

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

V. BIOPSIES TRANSBRONCHIQUES

Après le développement de la bronchoscopie diagnostique dans les années 70, la biopsie transbronchique, ou *transbronchial biopsy* (TBB) en anglais, s'est révélée être un outil qui permet un diagnostic spécifique dans de nombreuses pathologies pulmonaires, notamment la sarcoïdose (123).

Consécutivement aux avancées de l'onco-hématologie, à l'apparition des maladies opportunistes liées au HIV ou la prise en charge des malades transplantés pulmonaires, la TBB est devenue un instrument de travail incontournable pour la surveillance ou le traitement de ces groupes de patients (124).

Les sensibilité et spécificité, ainsi que le rendement diagnostique de cet examen ont également été étudiés (125). En effet, l'apport de la TBB est limitée par le risque lié à la petite taille de la biopsie, avec une représentation tissulaire insuffisante, ou lorsque seulement du tissu non alvéolaire (paroi bronchiolaire) est recueilli. Ces inconvénients ont soulevé la nécessité d'obtenir une certaine quantité de tissus avec un nombre suffisant d'alvéoles afin d'arriver à un diagnostic, surtout si l'origine est infectieuse (126). Les deux complications classiquement décrites de la TBB sont le saignement ou le pneumothorax qui, dans des séries anciennes, ont été rapportés comme relativement faibles (environ 5 % de pneumothorax et 1.3 % de saignement de plus de 50 ml) (127). Une certaine sécurité est apportée par un examen effectué sous contrôle radioscopique et quand l'opérateur effectue toutes les biopsies du même côté.

L'évaluation de la capacité de la TBB à établir un diagnostic spécifique chez des patients en détresse respiratoire aiguë a été comparée au standard de l'examen histologique pratiqué post-mortem. Un diagnostic spécifique n'a pu être établi que chez 48 % des patients, ce qui dénote essentiellement une sensibilité basse chez les patients en ventilation mécanique (128). Dans la

même série, les auteurs ont pu démontrer l'absence d'augmentation du rendement diagnostique en doublant le nombre de biopsies (6 contre 12).

Une autre série de vingt patients porteurs d'un infiltrat pulmonaire sans étiologie démontrée après des méthodes d'investigations non-invasives, a comparé la TBB, l'aiguille aspirative, l'aiguille coupante et l'OLB. Cette dernière, avec 94 % d'apport diagnostique est nettement supérieure aux autres techniques (TBB 59 %, aiguille aspirative 29 %, aiguille coupante 53 %) (129). L'unique série montrant un apport diagnostique de la TBB plus important que celui mentionné plus haut (74 %) est décrite par *Bulpa et al.*, chez 38 patients en ventilation mécanique, dont seulement onze présentaient des critères d'ARDS, alors que cet examen avait été combiné ici à un LBA (130). Cependant, la survenue de pneumothorax (9/38) est comparable (10-15 %) avec les séries de *Pincus et al.* (131) ou *O'Brien et al.* (132) et trois-quarts d'entre eux ont nécessité un drainage. La survenue de cette complication est plus élevée (4/11 ; 36 %) lorsque l'auteur considère le sous-groupe des patients avec un ARDS. Cet auteur mentionne également qu'au moins cinq fragments biopsiques sont nécessaires pour obtenir un tel rendement diagnostique.

En résumé, on ne peut que constater la faible sensibilité quant à l'obtention d'un diagnostic histologique par TBB, d'autant plus dans la population souffrant d'un ARDS. En effet, le matériel souvent insuffisant et le risque de survenue d'un pneumothorax en l'absence d'un contrôle radioscopique direct rendent cette méthode d'investigation plutôt aléatoire.

Pour cette raison, lorsque l'indication à un prélèvement histologique est posée, la biopsie pulmonaire à ciel ouvert est, comme nous allons le voir, un examen utile qui apporte plus de sécurité au malade.

VI. BIOPSIE CHIRURGICALE A CIEL OUVERT

Avant de débiter ce chapitre, il faut mettre en perspective quelques notions sur l'ARDS. Tout d'abord, cette entité reste une pathologie grevée d'une mortalité élevée (133). Dans son évolution, la prédominance du processus fibrotique sur la restauration d'un tissu pulmonaire normal joue certainement un rôle ; les corticoïdes pourraient influencer ce processus fibrogénique sans doute dans une mesure limitée, mais la certitude de cette action bénéfique n'est pas vraiment établie aujourd'hui (121, 122). De plus, l'absence d'une infection au stade fibro-prolifératif de l'ARDS et l'origine correctement identifiée de cette maladie doivent être documentés avant l'introduction de traitements potentiellement délétères, comme les corticostéroïdes.

Dans la première partie de ce chapitre, nous allons décrire différentes séries et situations où la biopsie pulmonaire à ciel ouvert (*open lung biopsy* : OLB) a été étudiée dans l'ARDS. L'utilisation de la technique par thoracoscopie ne sera que brièvement évoquée, celle-ci n'est en effet pas réalisable chez des patients placés en ventilation mécanique pour un ARDS. Dans la deuxième partie, une série personnelle rétrospective, avec une description de la méthode, des résultats et une discussion de ces derniers sera exposée.

Les maladies interstitielles pulmonaires ont été les premières à être investiguées de manière invasive au moyen de la biopsie. En effet, ce groupe de pneumopathies peut se présenter de manière aiguë ou progresser vers la fibrose (134). Il est vrai qu'une grande partie de l'approche diagnostique de ces affections peut déjà être effectuée par l'évaluation clinique, spirométrique et radiologique. Cependant, pour cette dernière, malgré de grands progrès faits avec le CT-scan à haute résolution, la rentabilité diagnostique reste dépendante des capacités de lectures du radiologue et elle varie selon les populations étudiées (135). L'OLB a donc été considérée dès la fin des années 70 comme un outil diagnostique important permettant l'instauration d'un traitement plus spécifique. Par exemple, la plus grande série, qui comprend

502 patients, a obtenu 88 % de diagnostics spécifiques au prix d'une morbidité de 3 % (136). Par la suite, certains investigateurs ont analysé plus précisément des sous-groupes de patients, afin de différencier les immunocompétents des immunosupprimés, en cherchant à démontrer un bénéfice sur la survie lié au changement thérapeutique qui découlait du résultat des biopsies (137, 138).

D'autres auteurs se sont penchés sur l'utilité et le danger de la biopsie dans le syndrome de la fibrose pulmonaire idiopathique. Ce qu'il faut en retenir, c'est que cet examen est utile lorsque le diagnostic est incertain après une évaluation clinico-radiologique, avec une mortalité basse (environ 1 %) chez les patients ambulatoires à bas risque (139). En revanche, ce geste est grevé d'une mortalité plus élevée (environ 16-18 %) s'il est effectué chez des patients en phase d'aggravation respiratoire (140). Cette discordance dans le taux de survie est expliquée par les différences de populations incluses, le danger étant plus élevé pour les patients les plus sévèrement atteints ou en décompensation aiguë. La série la plus récente rapporte une mortalité relativement élevée à 90 jours (6 %) suite à l'OLB (141). Les facteurs de risque sont la ventilation mécanique (qui n'est représentée que par 9 % des patients dans cette série) et l'immunosuppression, ce qui est certainement plus le reflet de la morbidité des patients observés qu'une conséquence directe de ce geste chirurgical minimalement invasif. En effet, il est bien décrit que la fibrose pulmonaire évolutive menant à une ventilation mécanique est grevée d'une mortalité très élevée (142).

Actuellement, la technique de choix qui s'est imposée dans un certain nombre de centres est la biopsie par thoracoscopie, qui permet surtout une hospitalisation plus courte et une prise en charge antalgique plus simple en période post-opératoire. La plupart des séries sont décrites avec des contrôles historiques (pour le groupe des « thoracotomies ») ; une seule série randomisée (environ vingt patients dans chaque groupe) a permis de

comparer les deux techniques, sans qu'une différence statistique portant sur les complications ou le devenir des patients soit mise en évidence (143).

Avant de décrire les séries les plus importantes dans l'ARDS, revoyons ce qui est rapporté concernant l'OLB dans une population bien spécifique comme les patients immunocompromis. L'impact de la biopsie est variable, mais elle semble permettre dans une grande partie des séries de démontrer une bonne rentabilité diagnostique (spécifique : 32-82 %), avec un changement thérapeutique dans 28-69 % (144-147). Le plus souvent, le diagnostic spécifique est soit infectieux, soit néoplasique, soit médicamenteux. L'effet sur le devenir des patients n'est pas démontré dans toutes les séries et il est difficile à préciser, mais il semble lié à la spécificité du diagnostic histologique (148). Encore une fois, la ventilation mécanique pré-biopsie ou post-biopsie est grevée d'une haute mortalité.

Comme déjà soulevé ci-dessus, une partie des patients en ARDS qui évoluent vers une phase fibro-proliférative pourraient bénéficier d'un traitement de corticostéroïdes, avec une amélioration de leur oxygénation et de leur devenir (120, 149). Cependant, récemment, une étude a remis en question ce bénéfice potentiel, essentiellement au-delà du quatorzième jour d'évolution de l'ARDS (122). Dans la série la plus récente de *Papazian et al.*, qui inclut 96 % d'immunocompétents, chez les patients présumés bénéficiaires d'une corticothérapie pour une phase fibro-proliférative, 53 % présentaient une fibrose compatible avec cette phase. Cependant, seuls 28 % des patients avaient reçu une corticothérapie, car l'autre moitié des malades montraient des signes histologiques de pneumonie infectieuse (150). On pourrait donc conclure que la biopsie permet d'identifier cette phase fibro-proliférative plus précisément, de détecter les maladies que l'on peut considérer comme des « imitateurs » de l'ARDS et, conséquemment, que cette technique autoriserait à ne pas administrer de corticostéroïdes en présence d'une infection pulmonaire qui pourrait être responsable de l'ARDS persistant.

Les séries récentes sur l'utilité de la biopsie pulmonaire à ciel ouvert dans l'ARDS avec infiltrat diffus ont toutes montré que la biopsie apporte un diagnostic chez la totalité des patients et qu'elle mène à un changement de thérapie dans la majorité des cas (Table 4). L'exécution de ce geste a souvent été redouté, en raison de la crainte liée au geste chirurgical, dans une population de patients extrêmement fragiles (151). En effet, les complications sont essentiellement locales, sous forme de pneumothorax ou de fuite persistante et d'hémorragies. Elles sont les seules que l'on puisse attribuer à la chirurgie de manière indubitable. Il est vrai que *Patel et al.* (152) avait décrit des événements majeurs chez 39 % des patients dans les 48 h après la chirurgie, mais il est difficile de démontrer un lien direct entre ces événements et le geste chirurgical.

Afin de minimiser les complications mécaniques, l'équipe de *Papazian* a choisi de mettre en place deux drains thoraciques plutôt qu'un seul après une biopsie. Quant à la fuite d'air persistante ou fistule broncho-pleurale post-biopsie, elle est perçue comme la complication la plus redoutée en raison de la prolongation de la ventilation mécanique et des difficultés du traitement qu'elle est susceptible d'entraîner (153). Sa fréquence est de 3 à 22 % selon les séries. Une revue rétrospective de 53 patients a permis de relever l'importance de pressions de crête (le maximum de pression à l'inspiration) lors de la ventilation mécanique à pression positive des patients qui avaient bénéficié d'une biopsie pulmonaire et la possibilité de limiter cette complication en pratiquant une ventilation dite protectrice (154).

Jusqu'à récemment, aucune étude n'avait permis de démontrer une influence sur le devenir des patients mais, en 2007, *Papazian et al.* ont pu montrer un bénéfice sur la survie en cas de biopsie contributive chez des patients immunocompétents (150). Ces auteurs suggèrent également de pratiquer ce geste diagnostique au lit du malade. En dehors de cette situation particulière, il est important de considérer la biopsie pulmonaire comme un instrument de « management » des patients avec un ARDS d'étiologie inconnue après des

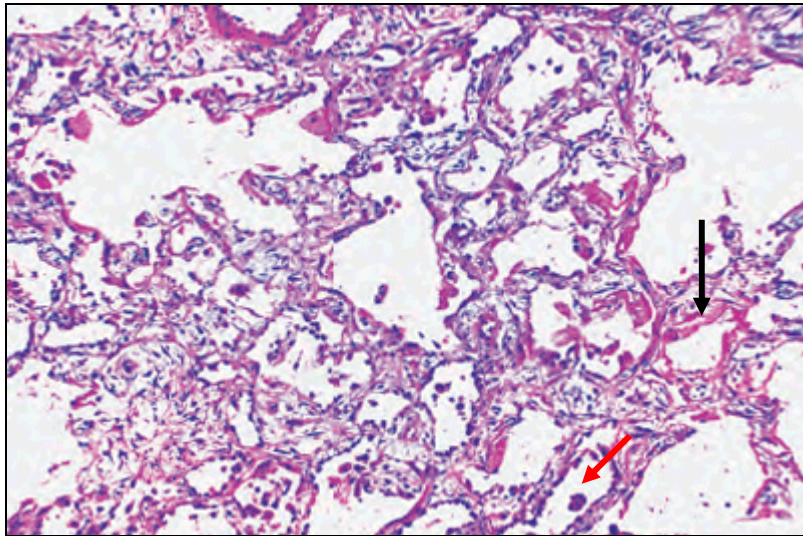
investigations extensives (CT-scan, LBA), si ces patients ne répondent pas au traitement empirique instauré.

C'est pourquoi, nous avons décidé de revoir les biopsies effectuées au lit du malade dans notre service des soins intensifs médicaux.

Table 4. Différentes séries d'OLB dans l'ARDS

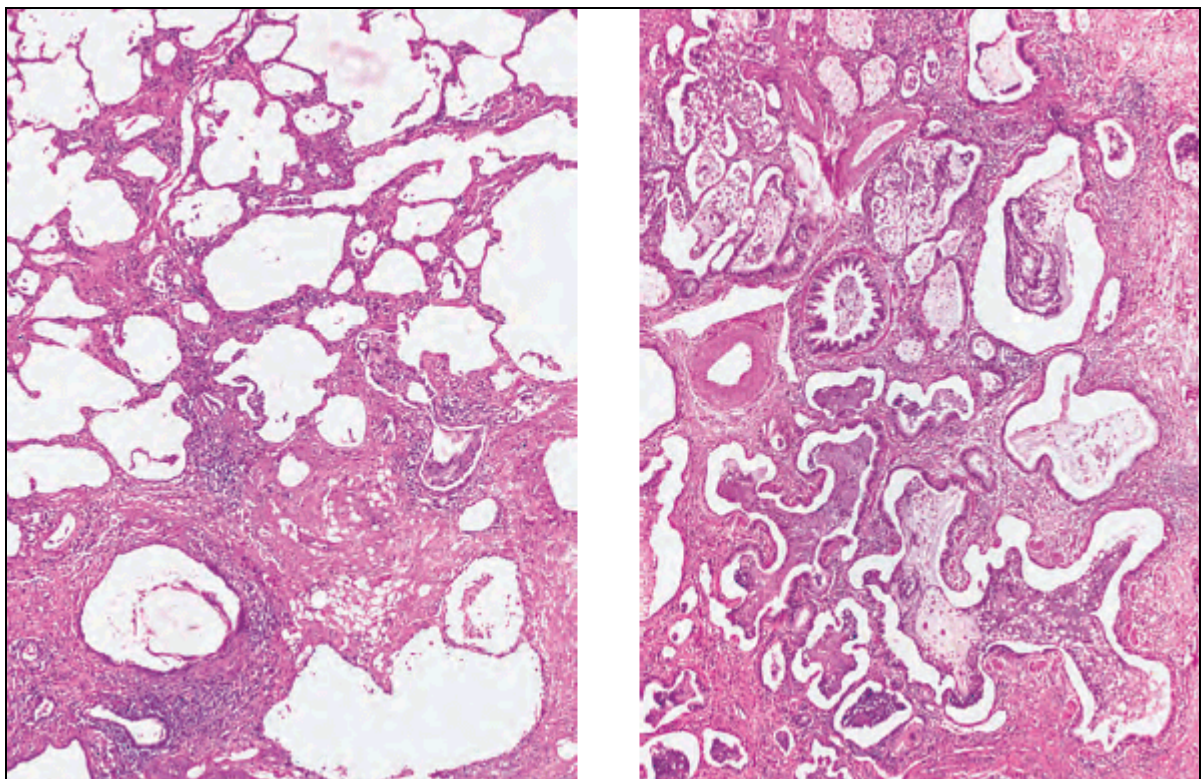
Auteur ; année	Nb patients, n (ARDS %)	Ventilation mécanique, n (%)	Immuno- suppression %	Complications mécaniques %	Complications hémorragiques %	Diagnostic après biopsie %	Treatment (modification) %
Warner et al. 1988 (155)	80 (100%)	20 (25%)	53% sous stéroïdes	14%	4%	66%	70%
Canver et al. 1994 (138)	27 (100%)	27 (100%)	pas précisé	35%	0%	100%	67%
Flabouris et al. 1999 (156)	24 (83%)	14 (58%)	71%	17%	4%	92%	75%
Papazian et al. 1998 (157)	36 (100%)	36 (100%)	3%	17%	3%	94%	94%
Patel et al. 2004 (152)	57 (100%) 7 thoracoscopies	55 (95%)	30%	21%	3.5%	100%	60%
Lettieri et al. 2005 (141)	83 (pas précisé)	80 (9.6%)	16.9%	8.6% (autres)	0%	100%	pas précisé
Kao et al. 2006 (158)	41 (100%)	41 (100%)	41%	15%	0%	100%	73%
Papazian et al 2007 (150)	100 (100%)	100%	4%	10%	1%	100%	78%

Histologie de biopsies pulmonaires



Domage alvéolaire diffus

Septa alvéolaires uniformément oedématiés et présence de membranes hyalines (flèche noire) dans certains espaces alvéolaires. Présence de cellules réparatrices (pneumocytes de type II ; flèche rouge).



Fibrose interstitielle avec aspect en « nid d'abeille »

Présentation typique en « nid d'abeille », constituée de zones de fibrose et d'espaces aériens anormaux.

A gauche, phénomène adjacent à un tissu pulmonaire moins atteint.

A droite, remaniement complet du parenchyme pulmonaire, avec des espaces remplis de mucus, cellules inflammatoires et de cellules métaplasiques.

VII. SERIE GENEVOISE RETROSPECTIVE DE BIOPSIES PRATIQUES AU LIT DU MALADE EN MILIEU DE REANIMATION

PATIENTS ET METHODES

Nous avons récolté les données des patients qui avaient bénéficié d'une biopsie à ciel ouvert au lit du malade dans les soins intensifs médicaux de notre institution entre 1993 et 2005. Il s'agit d'un travail rétrospectif réalisé grâce aux registres de la chirurgie thoracique et de la pathologie. Nous avons inclus tous les patients qui avaient bénéficié de ce geste dans le contexte d'un ARDS. La commission d'éthique de notre institution a donné son aval à la récolte de données à partir des dossiers-papier ou informatiques des patients. Le Service des soins intensifs médicaux mentionné fait partie des Hôpitaux Universitaires de Genève, centre tertiaire et d'enseignement, qui comprend environ 1300 lits. Ce Service regroupait 18 lits, dont quatre sont dévolus aux patients coronaropathes, avec une moyenne de 1500 admissions par année, pour une médiane de séjour de trois jours (159). Tous les patients qui ont présenté un ARDS documenté ont été inclus. L'ARDS a été défini selon le consensus américano-européen de 1994, comme nous l'avons décrit dans le premier chapitre (3).

Nous avons cherché à mettre en évidence l'impact que ces biopsies ont eu sur la prise en charge de ces patients, en détresse respiratoire persistante malgré un traitement empirique spécifique agressif.

Extraction des données

Les données essentielles qui ont été extraites sont les caractéristiques démographiques, la raison de l'admission, les co-morbidités, les comptes-rendus opératoires et les résultats histologiques. Nous avons également recherché quels étaient les caractéristiques d'éventuelles défaillances d'organes, les paramètres de ventilation mécanique, les paramètres d'oxygénation et le soutien par catécholamines le jour de la biopsie pulmonaire chirurgicale. Toutes les procédures diagnostiques qui avaient été

effectuées avant la biopsie ont été répertoriées (cellularité du lavage broncho-alvéolaire, documents d'imagerie, informations microbiologiques complètes, incluant les sérologies). Nous avons ensuite examiné les complications locales potentielles (fuites, pneumothorax, saignements) liées à la chirurgie et l'impact du résultat de la biopsie sur la prise en charge des patients, plus précisément sur les changements de traitement et sur les prises de décision médicale.

Procédure chirurgicale et analyse histologique

La biopsie au lit du malade a été pratiquée au sein des soins intensifs par un tandem de chirurgiens thoraciques. Une anesthésie était pratiquée par l'équipe des soins intensifs ou de l'anesthésiologie, généralement avec l'administration de midazolam ou de propofol comme hypnotiques, combinée à l'administration de sufentanyl, assortie à une curarisation au moyen d'agents non dépolarisants. Tous les patients étaient ventilés mécaniquement pour leur détresse respiratoire de manière invasive au moyen d'un tube orotrachéale mono-lumière. Aucun changement de tube orotrachéal pour un tube de type sélectif ou double n'était pratiqué.

La pointe de la lingula était choisie comme site des biopsies en présence d'infiltrats diffus bilatéraux homogènes (160). Une incision axillaire antérieure d'environ cinq cm était effectuée sous la région mammaire au niveau du bord supérieur de la sixième côte. Lorsque du liquide pleural était présent, il était récolté pour examen bactériologique et/ou cytologique. Les côtes adjacentes étaient maintenues distantes à l'aide d'un rétracteur et la pointe de la lingula était alors extériorisée. La résection de tissu était alors effectuée à l'aide d'un agrafeur (*stapler*) mécanique de type GIATM, le ventilateur étant déconnecté brièvement au moment du geste.

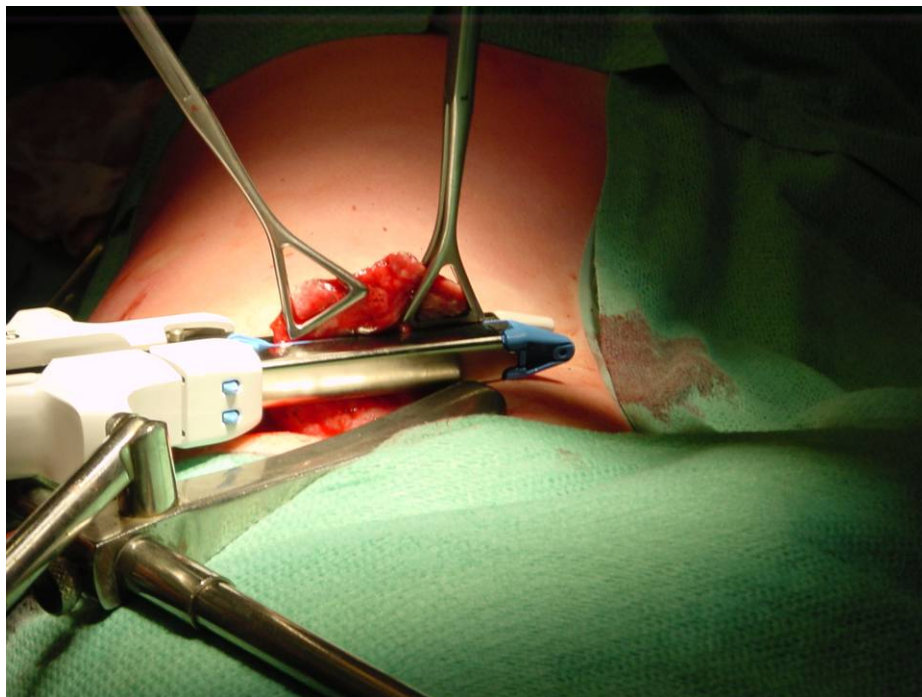
La pièce histologique était alors envoyée pour analyse en microbiologie et pour être examinée en pathologie, dans le deuxième cas sous forme de pièce congelée. Un drain thoracique était alors introduit dans l'espace pleural au travers de l'incision et celle-ci fermée en trois couches au moyen de fils résorbables. La procédure durait environ 30 à 45 minutes. Le drain thoracique

était retiré quelques jours plus tard, après vérification de l'absence de fuite d'air et/ou d'un drainage excessif de liquide (>150 ml/jour). Les biopsies étaient analysées par un pathologue expérimenté en pathologie pulmonaire, avec communication d'un résultat dans les 24-48 heures. Tous les résultats étaient discutés de manière multi-disciplinaire entre médecins des soins intensifs, pneumologues, infectiologues et parfois onco-hématologues ; des tests additionnels appropriés étaient effectués selon la nécessité de préciser le diagnostic.

Biopsie chirurgicale à ciel ouvert, au lit du malade de réanimation



Procédure de la biopsie au lit du malade : procédure exécutée par un chirurgien thoracique, en collaboration avec l'équipe des soins intensifs.



Résection de la pointe de la lingua, effectuée à l'aide d'unagrafeur (*stapler*) mécanique.

RESULTATS

Sur un total de 54 patients qui ont bénéficié d'une biopsie chirurgicale dans notre institution, 19 ont été effectuées à ciel ouvert au lit du malade dans notre unité de soins intensifs, entre 1993 et 2005. Ce geste a été pratiqué chez 8 à 10 % des ARDS répertoriés durant cette période. Les caractéristiques des patients au moment de la biopsie sont résumées dans la Table 5. L'âge moyen de ces patients est d'environ 50 ans avec une légère prédominance masculine. Dix-sept des patients étaient immunosupprimés, dont quinze sévèrement, et sept d'entre eux étaient neutropéniques. On note que l'immunosuppression est due à une pathologie hématologique chez huit patients, l'administration de corticostéroïdes depuis plus de six mois chez sept patients, dont deux pour une suspicion de fibrose pulmonaire, puis diverses autres causes détaillées dans la Table 6. Il n'y avait aucun patient avec une sérologie positive pour HIV. Deux des patients ont développé un ARDS postopératoire, et ils n'étaient pas immunosupprimés.

Table 5. Caractéristique des patients au moment de la biopsie chirurgicale

Caractéristiques	
Age, année, moyenne $\pm$ écart-type (ET)	50 $\pm$ 15
Masculin, n (%)	11 (57.9)
Patients sous thérapie immunosuppressive avant la biopsie, n (%)	17 (89.5)
Patients neutropéniques, n (%)	7 (36.8)
Antibiothérapie empirique à large spectre, n (%)	19 (100)
Thérapie antifongique, n (%)	8 (42.1)
Thérapie antivirale, n (%)	4 (21.1)
Rapport PaO ₂ /FiO ₂ , mm Hg, moyenne $\pm$ ET	119.3 $\pm$ 34.2
PEEP le jour de la biopsie, cm H ₂ O, moyenne $\pm$ ET	6 $\pm$ 3
Durée de la ventilation mécanique avant la biopsie, jours, médiane (25%-75%)	5 (2-11)
Durée totale de la ventilation mécanique, jours, médiane (25%-75%)	11(5-31)
Soutien par vasopresseurs avant la biopsie, n (%)	14 (73.7)
Biopsie chirurgicale de la lingula, n (%)	13 (68.4)

Table 6. Description de l'immunosuppression

Patients (genre, F/M ; âge, année)	Co-morbidités principales à l'admission aux soins intensifs	Thérapie immunosuppressive avant la biopsie chirurgicale
1. (F; 41)	Leucémie myéloïde aiguë, type M5	Transplantation médullaire, cyclosporine, neutropénie
2. (M; 54)	Leucémie myéloïde aiguë, type M6	Transplantation médullaire, neutropénie
3. (M; 17)	Leucémie bi-phénotypique aiguë	Transplantation médullaire, neutropénie
4. (M; 46)	Suspicion clinique de fibrose pulmonaire idiopathique	Hautes doses de corticostéroïdes, éthylisme chronique
5. (F; 66)	Syndrome de Goodpasture	Hautes doses de corticostéroïdes, cyclophosphamide
6. (M; 58)	Transplantation pulmonaire 22 mois auparavant	Tacrolimus, mycophénolate et corticostéroïdes
7. (M; 47)	Carcinome épidermoïde de l'oesophage	Corticostéroïdes pour une phase tardive d'un ARDS post-opératoire
8. (F; 63)	Cirrhose hépatique (hépatite C) et sarcoïdose	Corticostéroïdes au long cours
9. (M; 22)	Leucémie myéloïde aiguë, type M4	Transplantation médullaire, corticostéroïdes
10. (M; 49)	Maladie de Hodgkin stade IIA	Chimiothérapie d'induction, neutropénie
11. (M; 52)	Anémie aplastique	Transplantation de cellules souches, cyclosporine, neutropénie
12. (M; 45)	Suspicion clinique de fibrose pulmonaire idiopathique	Hautes doses de corticostéroïdes
13. (F; 41)	Leucémie myéloïde chronique Granulomatose d'origine indéterminée	Transplantation médullaire, cyclosporine, neutropénie
14. (F; 67)	Chirurgie plastique (cancer mammaire)	Aucune
15. (F; 66)	Maladie de Hodgkin stade IVB	Hautes doses de corticostéroïdes
16. (M; 69)	Chirurgie cardiaque (remplacement valvulaire)	Aucune
17. (F; 73)	Maladie de Hodgkin stade IVB	Chimiothérapie d'induction, neutropénie corticostéroïdes
18. (F; 52)	Abcès para-colique (Actinomyces)	Corticostéroïdes depuis deux semaines
19. (M; 39)	Leucémie myéloïde aiguë, type M2	Transplantation médullaire, tacrolimus, mycophénolate

Tous les patients, à l'exception d'un seul, ont bénéficié d'un lavage bronchoalvéolaire avant la biopsie entre deux et cinq jours avant la biopsie ; un examen microbiologique bactériologique extensif était réalisé, comprenant également la recherche de microorganismes moins fréquents, comme les champignons ou les parasites. Un examen systématique par PCR (*polymerase chain reaction*) à la recherche des virus respiratoires a été introduit dès 2002 et effectué chez trois patients seulement, avec un résultat négatif. L'analyse de la cellularité du LBA n'a permis d'établir un diagnostic précis dans aucun des cas. Cependant, au moment de la biopsie, tous les patients recevaient une antibiothérapie à large spectre, incluant des antifongiques et des antiviraux, chez huit et quatre patients respectivement. L'ensemble des patients a également bénéficié d'un examen radiologique par CT-scan thoracique à haute résolution, qui a révélé des infiltrats interstitiels diffus, avec des degrés variables d'atteinte alvéolaire.

La biopsie chirurgicale a été effectuée au niveau de la lingula chez douze patients (63 %), au niveau du lobe inférieur droit chez quatre (21 %) et les trois autres ont été faites au niveau du lobe inférieur gauche, du lobe moyen droit et du lobe supérieur droit, respectivement. Les localisations autres que la lingula étaient choisies soit pour des raisons techniques soit en raison d'un infiltrat plus marqué. L'histologie obtenue des biopsies est résumée dans la Table 7. Les biopsies de tous les patients ont apporté un diagnostic. Celui-ci était spécifique chez treize des patients (68 %) et il n'avait pas été suspecté ou pris en compte précédemment chez neuf des patients (47%). Neuf patients ont présenté un diagnostic non spécifique de dommage alvéolaire diffus, avec une image de stade fibro-prolifératif chez quatre d'entre eux. Un diagnostic non spécifique était présent chez six patients (32 %). Les biopsies effectuées au niveau de la lingula ont donné une proportion de diagnostics spécifiques identique à celle des biopsies effectuées dans les autres sites (66 vs 57 %).

Une infection a été documentée chez sept cas : cytomégalovirus chez quatre patients, puis *Candida albicans* (abcès sur dissémination hématogène) et pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, non mis en évidence par le LBA réalisé auparavant, chez chacun des deux derniers. Une culture de tissu revint positive pour virus syncytial respiratoire, alors que l'histologie avait décrit une pneumonie non spécifique compatible avec une infection virale. Aucune culture bactérienne des tissus n'a montré de micro-organisme, à l'exception d'un cas qui s'est révélé positif pour du *Staphylocoque Coagulase négatif*, considéré alors comme un contaminant.

Impact de la biopsie sur le traitement des patients

L'impact de la biopsie sur le traitement ou la prise en charge des patients est répertorié dans la Table 7. La biopsie a clairement influencé la décision thérapeutique (de manière simple ou multiple) chez 17 patients (89 %) et n'a mené à aucun changement chez deux patients. Chez ces deux derniers malades, l'un présentait une histologie de dommage alvéolaire diffus qui correspondait à une phase exsudative d'un ARDS secondaire, l'autre est décédé d'une défaillance cardiaque aiguë, avant l'identification histologique imprévue d'une pneumonie à *P. jiroveci*, pour laquelle aucun traitement spécifique n'avait pu être administré.

Devenir

Seul deux patients (11 %) ont pu être sevré de la ventilation mécanique et sont sortis vivants des soins intensifs. Quatorze des dix-sept patients qui sont décédés avaient développé une défaillance d'organe multiple ou une hypoxémie sévère réfractaire. La durée médiane de ventilation mécanique était de 11 (5-31) jours, la durée médiane entre la biopsie et le décès était de 10 (3-27) jours. Cependant, seuls cinq patients sont décédés d'une défaillance d'organes qui ne répondait pas à un traitement de soutien maximal. La biopsie a mené à un retrait thérapeutique direct chez trois patients suite au diagnostic rapporté (fibrose pulmonaire sévère chez deux patients et une lymphangite carcinomateuse chez le troisième), ceci bien sûr dans le contexte

d'une aggravation de leur état critique. La biopsie a également été d'un apport prépondérant quant à la décision de limitation des soins chez neuf autres patients ; tous sont finalement décédés après décision multidisciplinaire d'un retrait du soutien thérapeutique.

Effets collatéraux de la chirurgie/complications

Une complication locale immédiate s'est manifestée chez cinq patients (26%). Il s'est agi d'un pneumothorax ayant nécessité l'insertion d'un drain thoracique supplémentaire chez deux patients, et la nécessité d'une reprise chirurgicale en raison d'une fuite persistante pour l'un d'entre eux. Une hémorragie de plus de 200 ml, a nécessité une transfusion chez deux patients de quatre et trois culots globulaires, respectivement. Ces deux derniers malades présentaient également une thrombopénie avant la biopsie et chacun d'eux a nécessité un soutien hématologique par transfusion (de deux et quatre thrombaphérèses, respectivement). Aucune transfusion de plasma frais congelé n'a été nécessaire.

Table 7. Histologie obtenue de la biopsie chirurgicale : Impact sur le traitement et devenir finale

Patient (gendre,F/M; âge,années)	Site de la biopsie	Résultat histologique de la biopsie	Complications	Modification du traitement suite à la biopsie	Devenir, cause du décès
1. (F; 41)	Lobe supérieur droit	Pneumonie à <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Pneumothorax	Non, décès avant résultat	Décédé, 2 ^{ème} jour Défaillance cardiaque droite
2. (M; 54)	Lobe inférieur droit	Domage alvéolaire diffus ; infection à cytomégalovirus	Aucune	Oui, ad gancyclovir et arrêt de l'antibiothérapie à large spectre	Décédé, 4 ^{ème} jour Hémorragie cérébrale
3. (M; 17)	Lingula	Infection à cytomégalovirus	Aucune	Oui, ad gancyclovir et arrêt de l'antibiothérapie à large spectre	Décédé, 24 ^{ème} jour <i>Limitation</i> Défaillance multiorganique
4. (M; 46)	Lingula	Lymphangite carcinomateuse diffuse	Aucune	Oui, retrait du soutien vital	Décédé, 2 ^{ème} jour Hypoxémie réfractaire
5. (F; 66)	Lingula	Infection à cytomégalovirus	Hémorragie	Oui, ad gancyclovir et arrêt des corticostéroïdes à hautes doses	Décédé, 2 ^{ème} jour <i>Limitation</i> Défaillance multiorganique
6. (M; 58)	Lobe moyen droit	Rejet aigu grade A3 (bronchiolitis obliterans)	Aucune	Oui, ad corticostéroïdes à hautes doses et augmentation de la cyclosporine	Survivant, transfert après 10 jours
7. (M; 47)	Lingula	Abcès hématogène (<i>Candida albicans</i>)	Aucune	Oui, ad amphotéricine B et arrêt des corticostéroïdes	Survivant, transfert après 28 jours
8. (F; 63)	Lingula	Domage alvéolaire diffus en phase fibro-proliférative	Hémorragie	Oui, augmentation des corticostéroïdes et arrêt de l'antibiothérapie à large spectre	Décédé, 10 ^{ème} jour <i>Limitation</i> Défaillance multiorganique
9. (M; 22)	Lingula	Atteinte histologique suite à une toxicité au busulfan	Aucune	Oui, augmentation des corticostéroïdes et arrêt de l'antibiothérapie à large spectre	Décédé, 10 ^{ème} jour <i>Limitation</i> Hypoxémie réfractaire
10. (M; 49)	Lingula	Domage alvéolaire diffus en phase exsudative	Aucune	Arrêt de l'antibiothérapie à large spectre	Décédé, 46 ^{ème} jour <i>Limitation</i> Défaillance multiorganique
11. (M; 52)	Lobe inférieur droit	Domage alvéolaire diffus en phase fibroproliférative	Aucune	Oui, augmentation des corticostéroïdes et arrêt de l'antibiothérapie à large spectre	Décédé, 33 ^{ème} jour <i>Limitation</i> Défaillance multiorganique
12. (M; 45)	Lingula	Domage alvéolaire diffus en phase fibroproliférative	Aucune	Oui, adaptation des corticostéroïdes et arrêt de l'antibiothérapie à large spectre	Décédé, 34 ^{ème} jour Hypoxémie réfractaire
13. (F; 41)	Lobe inférieur droit	Domage alvéolaire diffus en phase exsudative	Aucune	Oui, ad defibrotid (Prociclide®) ** et arrêt de l'antibiothérapie à large spectre	Décédé, 33 ^{ème} jour Arrêt cardiaque
14. (F; 67)	Lingula	Pneumonie histologique avec inclusions virales	Aucune	Oui, ad Ribavarin	Décédé, 33 ^{ème} jour <i>Limitation</i> Hypoxémie réfractaire
15. (F; 66)	Lingula	Fibrose pulmonaire sur toxicité à la bléomycine	Aucune	Oui, retrait du soutien vital	Décédé, 3 ^{ème} jour Hypoxémie réfractaire
16. (M; 69)	Lobe inférieur gauche	Domage alvéolaire diffus en phase exsudative	Aucune	Non	Décédé, 1 ^{er} jour Défaillance multiorganique
17. (F; 73)	Lingula	Fibrose pulmonaire sur toxicité à la bléomycine	Pneumothorax	Oui, adaptation des corticostéroïdes et arrêt de l'antibiothérapie à large spectre	Décédé, 7 ^{ème} jour <i>Limitation</i> Défaillance multiorganique
18. (F; 52)	Lobe inférieur droit	Domage alvéolaire diffus; Infection à cytomégalovirus	Fuite d'air	Oui, ad gancyclovir et arrêt des corticostéroïdes	Décédé, 36 ^{ème} jour <i>Limitation</i> Hypoxémie réfractaire
19. (M; 39)	Lingula	Domage alvéolaire diffus en phase fibro-proliférative	Aucune	Oui, retrait du soutien vital	Décédé, 8 ^{ème} jour Hypoxémie réfractaire

** pour malade veino-occlusive ; *Limitation* : Limitation du soutien vital, contribution à la décision de retrait thérapeutique

DISCUSSION

Le syndrome de détresse respiratoire (ARDS) est une cause fréquente de durée prolongée de ventilation mécanique chez les patients sévèrement atteints (6).

Les directives concernant la prise en charge de ce syndrome comprennent l'identification de toutes les causes qui pourraient potentiellement bénéficier d'un traitement spécifique (161, 162). Parfois, malgré des investigations extensives, incluant des techniques d'imageries sophistiquée (CT-scan à haute résolution, résonance magnétique nucléaire, tomographie à émission de positrons) et microbiologiques (culture, sérologies et PCR [*polymerase chain reaction*] de prélèvements sanguins ou obtenus par lavage bronchoalvéolaire), l'étiologie de l'ARDS reste non déterminé chez 5-10% des malades (7, 163). Lors d'ARDS 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) et l'impact d'une telle stratégie potentiellement contradictoire peut contribuer à assombrir le pronostic (122, 164). Dans cette situation, l'obtention d'un examen histologique peut être particulièrement utile, particulièrement chez les patients immunosupprimés comme d'anciennes séries le suggèrent (144, 146). De nombreux auteurs estiment effectivement que la biopsie chirurgicale à ciel ouvert peut être réalisée avec une bonne sécurité et un haut rendement diagnostique chez les patients en ARDS ventilés mécaniquement (152, 156), même s'ils souffrent d'une pathologie hématologique (148).

L'analyse de nos résultats sur notre petite série rétrospective montre que cette procédure diagnostique est réalisable dans des conditions de sécurité suffisante et surtout qu'elle amène d'importantes informations susceptibles d'induire des changements majeurs de la prise en charge de ces malades. Ceci a déjà été suggéré par d'autres auteurs, qui ont inclus dans leur travail des patients immunocompromis (147, 157) et également chez des ARDS précoces suspects d'être d'origine non infectieuse (158).

L'intérêt particulier de notre série est que toutes les biopsies ont été effectuées au sein des soins intensifs, au lit même de patients placés en ventilation mécanique à pression positive ; la possibilité d'effectuer le geste de cette façon a été suggérée par deux séries de Papazian et al. (150, 157). Cette procédure permet en effet d'éviter le transport de patients extrêmement instables et difficiles à ventiler vers la salle d'opération, une procédure associée avec un risque potentiellement important de morbidité (165).

Dans notre série, la biopsie a eu un effet direct sur la modification de prise en charge de 17 des 19 patients (89 %). Cette proportion est comparable à celle rapportée par d'autres auteurs et nos résultats soulignent l'utilité de cette modalité d'investigation dans l'ARDS persistant (150, 152, 157, 166). D'autre part, chez neuf de nos patients (47 %), le diagnostic révélé n'avait pas été évoqué auparavant, ce qui a mené clairement à une prise de décision nouvelle.

Il est vrai que généralement, la biopsie pratiquée chez des patients susceptibles d'être dans la phase fibroproliférative de l'ARDS, sert à exclure une contre-indication à un traitement par hautes doses de corticostéroïdes. Cependant, chez notre population, bon nombre d'entre eux étaient déjà sous corticostéroïdes, avec des doses adaptées à l'état de stress ou dans le contexte de la détresse respiratoire aiguë. Chez ces patients, la biopsie a été utile pour la recherche de pathogènes infectieux non identifiés ou d'une pathologie pulmonaire sous-jacente non diagnostiquée, pouvant expliquer la persistance de l'ARDS.

Nous avons malheureusement observé une mortalité très élevée (89 %) chez nos malades, due le plus souvent à une défaillance d'organes multiples, à la sévérité des atteintes organiques et aux co-morbidités sous-jacentes. Cependant, il faut noter que l'issue fatale a résulté d'une décision de limitation des thérapies de soutien chez douze de nos patients. Chez trois d'entre eux, un retrait thérapeutique rapide a été effectué en relation directe avec le résultat de la biopsie. En conséquence, la biopsie a permis d'éviter la répétition d'une nouvelle tentative thérapeutique empirique ou la poursuite de soins futiles chez douze des dix-sept patients (71%), lesquels sont

finalement décédés des suites de leur ARDS et de leur défaillance d'organes multiples.

Le groupe de notre série de dix-neuf patients était relativement homogène, en majorité composé de patients immunosupprimés et tous présentaient un ARDS sévère. Des investigations extensives s'étant révélées négatives chez la totalité des patients, la décision de procéder à une biopsie pulmonaire a été prise de manière multidisciplinaire après un essai de traitement empirique, incluant une thérapie antimicrobienne à large spectre et des stéroïdes chez les malades suspects de présenter une phase fibro-proliférative de l'ARDS (120). Malgré la sévérité de l'ARDS, la procédure s'est à chaque fois déroulée en toute sécurité, alors que le geste était effectué au lit du malade, et aucune aggravation respiratoire ni de décès n'ont été notés suite à la biopsie.

Nous n'avons observé que cinq complications locales (26 %) et une réintervention chirurgicale a été nécessaire en raison d'une fuite persistante chez un seul patient. Cette proportion est comparable à celle qui a été décrite dans la littérature, qui rapporte des chiffres aux alentours de 15 à 25 % de complications (139, 141). Il est probable que les pneumothorax postopératoires puissent être limités par l'insertion de deux drains thoraciques plutôt qu'un. Ce sont donc des complications très localisées et inhérentes à tout geste chirurgical, qui ne devraient pas empêcher la réalisation d'une biopsie, au vu de sa rentabilité diagnostique et de l'impact sur le « management ».

Il est vrai que notre analyse présente certaines limitations. En effet, notre petite série n'est pas représentative de la population des ARDS persistants, mais seulement d'un sous-groupe de patients qui ont été soigneusement sélectionnés pour bénéficier d'une biopsie par une équipe multidisciplinaire, ce qui limite l'information que l'on peut en tirer. Toutefois, contrairement à ceux d'autres séries (152, 157), tous nos patients étaient traités par une antibiothérapie à large spectre au moment du LBA, ce qui a certainement diminué la sensibilité de cet examen. Pourtant, aucun des patients n'a répondu au traitement empirique et, excepté une dissémination

hématogène à *Candida*, la biopsie n'a pas révélé d'infection non suspectée. Il faut ajouter que la culture des tissus a ensuite mis en évidence d'autres infections.

Une dernière impression que nous aimerions transmettre à l'issue de l'examen de nos données est qu'une biopsie pulmonaire chirurgicale effectuée chez des patients bien sélectionnés peut avoir un rapport coût-efficacité intéressant, ce que nous ne pouvons bien sûr par affirmer compte tenu du faible nombre de nos patients et le type d'étude rétrospective que nous avons effectuée. Toutefois, l'impact important sur la prise de décision et « le management », accessoirement la constatation que les résultats de cet examen peuvent mener à la suspension de traitements de soutien devenus inutiles, nous fait penser que la biopsie chirurgicale représente un geste qui doit être sérieusement envisagé lorsqu'une décision doit être prise sur la poursuite ou non du traitement chez ce type de patients.

CONCLUSION

En conclusion, nous pensons que cette petite série rétrospective a permis une fois de plus de démontrer l'utilité, la faisabilité et l'impact de la biopsie pulmonaire chirurgicale chez certains patients en ARDS d'étiologie indéterminée, bien sélectionnés. Son rendement diagnostique important mène à des modifications de prise en charge spécifiques qui incluent la limitation des traitements de soutien devenus inutiles ou même une décision de retrait thérapeutique. Enfin, ce geste est peu agressif et il est utilisable dans des situations choisies, en réanimation, au lit du malade. Il reste cependant à préciser quelle est la place de la biopsie pulmonaire à ciel ouvert dans l'algorithme de prise en charge de l'ARDS en général, comment déterminer spécifiquement la sous-population qui en bénéficierait le plus et quel est le *timing* le plus adéquat pour sa réalisation.

VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Ashbaugh, D. G., D. B. Bigelow, T. L. Petty, and B. E. Levine. 1967. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 2(7511):319-23.
2. Petty, T. L., and D. G. Ashbaugh. 1971. The adult respiratory distress syndrome. Clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest* 60(3):233-9.
3. Bernard, G. R., A. Artigas, K. L. Brigham, J. Carlet, K. Falke, L. Hudson, M. Lamy, J. R. Legall, A. Morris, and R. Spragg. 1994. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149(3 Pt 1):818-24.
4. Schwarz, M. I., and R. K. Albert. 2004. "Imitators" of the ARDS: implications for diagnosis and treatment. *Chest* 125(4):1530-5.
5. Hudson, L. D., J. A. Milberg, D. Anardi, and R. J. Maunder. 1995. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 151:293-301.
6. McIntyre, R. C., Jr., E. J. Pulido, D. D. Bensard, B. D. Shames, and E. Abraham. 2000. Thirty years of clinical trials in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 28(9):3314-31.
7. Ware, L. B., and M. A. Matthay. 2000. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342(18):1334-49.
8. Marshall, R. P., S. Webb, M. R. Hill, S. E. Humphries, and G. J. Laurent. 2002. Genetic polymorphisms associated with susceptibility and outcome in ARDS. *Chest* 121(3 Suppl):68S-69S.
9. Gattinoni, L., P. Pelosi, P. M. Suter, A. Pedoto, P. Vercesi, and A. Lissoni. 1998. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* 158(1):3-11.
10. Vincent, J. L., Y. Sakr, and V. M. Ranieri. 2003. Epidemiology and outcome of acute respiratory failure in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 31(4 Suppl):S296-9.
11. Roupie, E., E. Lepage, M. Wysocki, J. Y. Fagon, J. Chastre, D. Dreyfuss, H. Mentec, J. Carlet, C. Brun-Buisson, F. Lemaire, and L. Brochard. 1999. Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation. Société de Réanimation de Langue Française. *Intensive Care Med* 25(9):920-9.
12. Goss, C. H., R. G. Brower, L. D. Hudson, and G. D. Rubenfeld. 2003. Incidence of acute lung injury in the United States. *Crit Care Med* 31(6):1607-11.
13. Artigas, A., G. R. Bernard, J. Carlet, D. Dreyfuss, L. Gattinoni, L. Hudson, M. Lamy, J. J. Marini, M. A. Matthay, M. R. Pinsky, R. Spragg, and P. M. Suter. 1998. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. Acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 157(4 Pt 1):1332-47.
14. Milberg, J. A., D. R. Davis, K. P. Steinberg, and L. D. Hudson. 1995. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993. *Jama* 273(4):306-9.
15. Abel, S. J., S. J. Finney, S. J. Brett, B. F. Keogh, C. J. Morgan, and T. W. Evans. 1998. Reduced mortality in association with the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax* 53(4):292-4.
16. Doyle, R. L., N. Szaflarski, G. W. Modin, J. P. Wiener-Kronish, and M. A. Matthay. 1995. Identification of patients with acute lung injury. Predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 152(6 Pt 1):1818-24.
17. Sloane, P. J., M. H. Gee, J. E. Gottlieb, K. H. Albertine, S. P. Peters, J. R. Burns, G. Machiedo, and J. E. Fish. 1992. A multicenter registry of patients with acute respiratory distress syndrome. Physiology and outcome. *Am Rev Respir Dis* 146(2):419-26.
18. Meduri, G. U., G. Kohler, S. Headley, E. Tolley, F. Stentz, and A. Postlethwaite. 1995. Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS. Persistent elevation over time predicts poor outcome. *Chest* 108(5):1303-14.
19. Montgomery, A. B., M. A. Stager, C. J. Carrico, and L. D. Hudson. 1985. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 132(3):485-9.

20. De Jonghe, B., T. Sharshar, J. P. Lefaucheur, F. J. Authier, I. Durand-Zaleski, M. Boussarsar, C. Cerf, E. Renaud, F. Mesrati, J. Carlet, J. C. Raphael, H. Outin, and S. Bastuji-Garin. 2002. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 288(22):2859-67.
21. Orme, J., Jr., J. S. Romney, R. O. Hopkins, D. Pope, K. J. Chan, G. Thomsen, R. O. Crapo, and L. K. Weaver. 2003. Pulmonary function and health-related quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 167(5):690-4.
22. Herridge, M. S., A. M. Cheung, C. M. Tansey, A. Matte-Martyn, N. Diaz-Granados, F. Al-Saidi, A. B. Cooper, C. B. Guest, C. D. Mazer, S. Mehta, T. E. Stewart, A. Barr, D. Cook, and A. S. Slutsky. 2003. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 348(8):683-93.
23. Goodman, R. B., J. Pugin, J. S. Lee, and M. A. Matthay. 2003. Cytokine-mediated inflammation in acute lung injury. *Cytokine Growth Factor Rev* 14(6):523-35.
24. Rinaldo, J. E., and J. W. Christman. 1990. Mechanisms and mediators of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 11(4):621-32.
25. Abraham, E. 2003. Neutrophils and acute lung injury. *Crit Care Med* 31(4 Suppl):S195-9.
26. Windsor, A. C., P. G. Mullen, A. A. Fowler, and H. J. Sugerman. 1993. Role of the neutrophil in adult respiratory distress syndrome. *Br J Surg* 80(1):10-7.
27. Brigham, K. 1987. Mechanisms of endothelial cell injury. In R. U, editor. Pulmonary endothelium in health and disease. Marcel Dekker Inc., New-York, Basel. 207-235.
28. Ware, L. B., and M. A. Matthay. 2001. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 163(6):1376-83.
29. Wiedemann, H. P., A. P. Wheeler, G. R. Bernard, B. T. Thompson, D. Hayden, B. deBoisblanc, A. F. Connors, Jr., R. D. Hite, and A. L. Harabin. 2006. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 354(24):2564-75.
30. Gattinoni, L., and A. Pesenti. 2005. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med* 31(6):776-84.
31. Gattinoni, L., P. Caironi, M. Cressoni, D. Chiumello, V. M. Ranieri, M. Quintel, S. Russo, N. Patroniti, R. Cornejo, and G. Bugedo. 2006. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 354(17):1775-86.
32. Dantzker, D. R., C. J. Brook, P. Dehart, J. P. Lynch, and J. G. Weg. 1979. Ventilation-perfusion distributions in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 120(5):1039-52.
33. Bachofen, M., and E. R. Weibel. 1977. Alterations of the gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia. *Am Rev Respir Dis* 116(4):589-615.
34. Vieillard-Baron, A., J. M. Schmitt, R. Augarde, J. L. Fellahi, S. Prin, B. Page, A. Beauchet, and F. Jardin. 2001. Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation: incidence, clinical implications, and prognosis. *Crit Care Med* 29(8):1551-5.
35. Dorinsky, P. M., and J. E. Gadek. 1989. Mechanisms of multiple nonpulmonary organ failure in ARDS. *Chest* 96(4):885-92.
36. Tomashefski, J. F., Jr. 1990. Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 11(4):593-619.
37. Tomashefski, J. F., Jr., P. Davies, C. Boggis, R. Greene, W. M. Zapol, and L. M. Reid. 1983. The pulmonary vascular lesions of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Pathol* 112(1):112-26.
38. Haslett, C. 1999. Granulocyte apoptosis and its role in the resolution and control of lung inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 160(5 Pt 2):S5-11.
39. Martin, C., L. Papazian, M. J. Payan, P. Saux, and F. Gouin. 1995. Pulmonary fibrosis correlates with outcome in adult respiratory distress syndrome. A study in mechanically ventilated patients. *Chest* 107(1):196-200.
40. Clark, J. G., J. A. Milberg, K. P. Steinberg, and L. D. Hudson. 1995. 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* 122(1):17-23.
41. Chow, C. W., M. T. Herrera Abreu, T. Suzuki, and G. P. Downey. 2003. Oxidative stress and acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 29(4):427-31.
42. Idell, S. 2003. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. *Crit Care Med* 31(4 Suppl):S213-20.

43. Albert, R. K., S. Lakshminarayan, J. Hildebrandt, W. Kirk, and J. Butler. 1979. Increased surface tension favors pulmonary edema formation in anesthetized dogs' lungs. *J Clin Invest* 63(5):1015-8.
44. 2000. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 342(18):1301-8.
45. Pugin, J., I. Dunn, P. Jolliet, D. Tassaux, J. L. Magnenat, L. P. Nicod, and J. C. Chevrolet. 1998. Activation of human macrophages by mechanical ventilation in vitro. *Am J Physiol* 275(6 Pt 1):L1040-50.
46. Pugin, J. 2002. Is the ventilator responsible for lung and systemic inflammation? *Intensive Care Med* 28(7):817-9.
47. Pugin, J. 2003. Molecular mechanisms of lung cell activation induced by cyclic stretch. *Crit Care Med* 31(4 Suppl):S200-6.
48. Chastre, J., J. L. Trouillet, A. Vuagnat, M. L. Joly-Guillou, H. Clavier, M. C. Dombret, and C. Gibert. 1998. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 157(4 Pt 1):1165-72.
49. Murray, J. F., M. A. Matthay, J. M. Luce, and M. R. Flick. 1988. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 138(3):720-3.
50. Wegenius, G., U. Erikson, T. Borg, and J. Modig. 1984. Value of chest radiography in adult respiratory distress syndrome. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 25(3):177-84.
51. Johnson, K. S., M. H. Bishop, C. M. Stephen, 2nd, J. Jorgens, W. C. Shoemaker, S. K. Shori, G. Ordog, H. Thadepalli, P. L. Appel, and H. B. Kram. 1994. Temporal patterns of radiographic infiltration in severely traumatized patients with and without adult respiratory distress syndrome. *J Trauma* 36(5):644-50.
52. Milne, E. N., M. Pistolesi, M. Miniati, and C. Giuntini. 1985. The radiologic distinction of cardiogenic and noncardiogenic edema. *AJR Am J Roentgenol* 144(5):879-94.
53. Meade, M. O., R. J. Cook, G. H. Guyatt, R. Groll, J. R. Kachura, M. Bedard, D. J. Cook, A. S. Slutsky, and T. E. Stewart. 2000. Interobserver variation in interpreting chest radiographs for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 161(1):85-90.
54. Rubenfeld, G. D., E. Caldwell, J. Granton, L. D. Hudson, and M. A. Matthay. 1999. Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS. *Chest* 116(5):1347-53.
55. Tudor, G. R., D. Finlay, and N. Taub. 1997. An assessment of inter-observer agreement and accuracy when reporting plain radiographs. *Clin Radiol* 52(3):235-8.
56. Aberle, D. R., and K. Brown. 1990. Radiologic considerations in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 11(4):737-54.
57. Winer-Muram, H. T., S. A. Rubin, J. V. Ellis, S. G. Jennings, K. L. Arheart, R. G. Wunderink, K. V. Leeper, and G. U. Meduri. 1993. Pneumonia and ARDS in patients receiving mechanical ventilation: diagnostic accuracy of chest radiography. *Radiology* 188(2):479-85.
58. Elliott, C. G. 1990. Pulmonary sequelae in survivors of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 11(4):789-800.
59. Puybasset, L., P. Cluzel, P. Gusman, P. Grenier, F. Preteux, and J. J. Rouby. 2000. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. I. Consequences for lung morphology. CT Scan ARDS Study Group. *Intensive Care Med* 26(7):857-69.
60. Gattinoni, L., P. Pelosi, G. Vitale, A. Pesenti, L. D'Andrea, and D. Mascheroni. 1991. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 74(1):15-23.
61. Albert, R. K., and R. D. Hubmayr. 2000. The prone position eliminates compression of the lungs by the heart. *Am J Respir Crit Care Med* 161(5):1660-5.
62. Goodman, L. R., R. Fumagalli, P. Tagliabue, M. Tagliabue, M. Ferrario, L. Gattinoni, and A. Pesenti. 1999. Adult respiratory distress syndrome due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT, clinical, and functional correlations. *Radiology* 213(2):545-52.
63. Desai, S. R., A. U. Wells, G. Suntharalingam, M. B. Rubens, T. W. Evans, and D. M. Hansell. 2001. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary injury: a comparative CT study. *Radiology* 218(3):689-93.
64. Dos Santos, C. C., and A. S. Slutsky. 2000. Invited review: mechanisms of ventilator-induced lung injury: a perspective. *J Appl Physiol* 89(4):1645-55.
65. Lee, W. L., and A. S. Slutsky. 2001. Ventilator-induced lung injury and recommendations for mechanical ventilation of patients with ARDS. *Semin Respir Crit Care Med* 22(3):269-80.

66. Howling, S. J., T. W. Evans, and D. M. Hansell. 1998. The significance of bronchial dilatation on CT in patients with adult respiratory distress syndrome. *Clin Radiol* 53(2):105-9.
67. Pesenti, A., P. Tagliabue, N. Patroniti, and R. Fumagalli. 2001. Computerised tomography scan imaging in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 27(4):631-9.
68. Desai, S. R., A. U. Wells, M. B. Rubens, T. W. Evans, and D. M. Hansell. 1999. Acute respiratory distress syndrome: CT abnormalities at long-term follow-up. *Radiology* 210(1):29-35.
69. Winer-Muram, H. T., R. M. Steiner, J. W. Gurney, R. Shah, S. G. Jennings, K. L. Arheart, M. A. Eltorky, and G. U. Meduri. 1998. Ventilator-associated pneumonia in patients with adult respiratory distress syndrome: CT evaluation. *Radiology* 208(1):193-9.
70. Zompatori, M., N. Sverzellati, V. Poletti, C. Bna, F. Ormitti, E. Spaggiari, and E. Maffei. 2005. High-resolution CT in diagnosis of diffuse infiltrative lung disease. *Semin Ultrasound CT MR* 26(5):332-47.
71. Haslam, P. L., C. W. Turton, B. Heard, A. Lukoszek, J. V. Collins, A. J. Salsbury, and M. Turner-Warwick. 1980. Bronchoalveolar lavage in pulmonary fibrosis: comparison of cells obtained with lung biopsy and clinical features. *Thorax* 35(1):9-18.
72. Feldman, N. T., and G. L. Huber. 1976. Fiberoptic bronchoscopy in the intensive care unit. *Int Anesthesiol Clin* 14(1):31-42.
73. Feller-Kopman, D., and A. Ernst. 2003. The role of bronchoalveolar lavage in the immunocompromised host. *Semin Respir Infect.* 18(2):87-94.
74. Meyer, K. C. 2004. The role of bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 25(4):637-49, v.
75. King, T. J. 1991. Handling and analysis of bronchoalveolar lavage specimens. In R. Baughman, editor. *Bronchoalveolar lavage*. Year Book Medical Publishers, Philadelphia. 3.
76. 2001. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 56 Suppl 1:i1-21.
77. 1990. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selected comparison groups. The BAL Cooperative Group Steering Committee. *Am Rev Respir Dis* 141(5 Pt 2):S169-202.
78. Allen, J. N., W. B. Davis, and E. R. Pacht. 1990. Diagnostic significance of increased bronchoalveolar lavage fluid eosinophils. *Am Rev Respir Dis* 142(3):642-7.
79. Nakos, G., E. I. Kitsioulis, I. Tsangaris, and M. E. Lekka. 1998. Bronchoalveolar lavage fluid characteristics of early intermediate and late phases of ARDS. Alterations in leukocytes, proteins, PAF and surfactant components. *Intensive Care Med* 24(4):296-303.
80. Grebski, E., T. Hess, G. Hold, R. Speich, and E. Russi. 1992. Diagnostic value of hemosiderin-containing macrophages in bronchoalveolar lavage. *Chest* 102(6):1794-9.
81. Weiland, J. E., W. B. Davis, J. F. Holter, J. R. Mohammed, P. M. Dorinsky, and J. E. Gadek. 1986. Lung neutrophils in the adult respiratory distress syndrome. Clinical and pathophysiologic significance. *Am Rev Respir Dis* 133(2):218-25.
82. Steinberg, K. P., J. A. Milberg, T. R. Martin, R. J. Maunder, B. A. Cockrill, and L. D. Hudson. 1994. Evolution of bronchoalveolar cell populations in the adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 150(1):113-22.
83. Goodman, R. B., R. M. Strieter, D. P. Martin, K. P. Steinberg, J. A. Milberg, R. J. Maunder, S. L. Kunkel, A. Walz, L. D. Hudson, and T. R. Martin. 1996. Inflammatory cytokines in patients with persistence of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 154(3 Pt 1):602-11.
84. Obayashi, Y., I. Yamadori, J. Fujita, T. Yoshinouchi, N. Ueda, and J. Takahara. 1997. The role of neutrophils in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 112(5):1338-43.
85. Beskow, C. O., C. B. Drachenberg, P. M. Bourquin, E. J. Britt, A. Simsir, I. Gunev, and J. C. Papadimitriou. 2000. Diffuse alveolar damage. Morphologic features in bronchoalveolar lavage fluid. *Acta Cytol* 44(4):640-6.
86. Park, W. Y., R. B. Goodman, K. P. Steinberg, J. T. Ruzinski, F. Radella, 2nd, D. R. Park, J. Pugin, S. J. Skerrett, L. D. Hudson, and T. R. Martin. 2001. Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 164(10 Pt 1):1896-903.
87. Donnelly, S. C., R. M. Strieter, P. T. Reid, S. L. Kunkel, M. D. Burdick, I. Armstrong, A. Mackenzie, and C. Haslett. 1996. The association between mortality rates and decreased

- concentrations of interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist in the lung fluids of patients with the adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 125(3):191-6.
88. Maddes, D. K., G. Rubinfeld, L. D. Klima, J. A. Milberg, K. P. Steinberg, T. R. Martin, G. Raghu, L. D. Hudson, and J. G. Clark. 1998. Elevated transforming growth factor-alpha levels in bronchoalveolar lavage fluid of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 158(2):424-30.
 89. Moraes, T. J., C. W. Chow, and G. P. Downey. 2003. Proteases and lung injury. *Crit Care Med* 31(4 Suppl):S189-94.
 90. Marshall, R. P., G. Bellingan, S. Webb, A. Puddicombe, N. Goldsack, R. J. McAnulty, and G. J. Laurent. 2000. Fibroproliferation occurs early in the acute respiratory distress syndrome and impacts on outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 162(5):1783-8.
 91. Idell, S. 1994. Extravascular coagulation and fibrin deposition in acute lung injury. *New Horiz* 2(4):566-74.
 92. Reed, W. W., G. S. Byrd, R. H. Gates, Jr., R. S. Howard, and M. J. Weaver. 1996. Sputum gram's stain in community-acquired pneumococcal pneumonia. A meta-analysis. *West J Med* 165(4):197-204.
 93. Murray, P. R., and J. A. Washington. 1975. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc* 50(6):339-44.
 94. Jimenez, P., F. Saldias, M. Meneses, M. E. Silva, M. G. Wilson, and L. Otth. 1993. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy in patients with community-acquired pneumonia. Comparison between bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheter cultures. *Chest* 103(4):1023-7.
 95. Ruiz, M., S. Ewig, A. Torres, F. Arancibia, F. Marco, J. Mensa, M. Sanchez, and J. A. Martinez. 1999. Severe community-acquired pneumonia. Risk factors and follow-up epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med* 160(3):923-9.
 96. Niederman, M. S., J. B. Bass, Jr., G. D. Campbell, A. M. Fein, R. F. Grossman, L. A. Mandell, T. J. Marrie, G. A. Sarosi, A. Torres, and V. L. Yu. 1993. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. *Am Rev Respir Dis* 148(5):1418-26.
 97. Rodriguez, R. M., M. L. Fancher, M. Phelps, K. Hawkins, J. Johnson, K. Stacks, T. Rossini, M. Way, and D. Holland. 2001. An emergency department-based randomized trial of nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage for early pathogen identification in severe community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 38(4):357-63.
 98. Pereira Gomes, J. C., W. L. Pedreira Jr, Jr., E. M. Araujo, F. G. Soriano, E. M. Negri, L. Antonangelo, and I. Tadeu Velasco. 2000. Impact of BAL in the management of pneumonia with treatment failure: positivity of BAL culture under antibiotic therapy. *Chest* 118(6):1739-46.
 99. Torres, A., J. Serra-Batlles, A. Ferrer, P. Jimenez, R. Celis, E. Cobo, and R. Rodriguez-Roisin. 1991. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 144(2):312-8.
 100. Desai, S. R. 2002. Acute respiratory distress syndrome: imaging of the injured lung. *Clin Radiol* 57(1):8-17.
 101. Gattinoni, L., P. Caironi, F. Valenza, and E. Carlesso. 2006. The role of CT-scan studies for the diagnosis and therapy of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 27(4):559-70; abstract vii.
 102. Atabai, K., and M. A. Matthay. 2002. The pulmonary physician in critical care. 5: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: definitions and epidemiology. *Thorax* 57(5):452-8.
 103. Estenssoro, E., A. Dubin, E. Laffaire, H. S. Canales, G. Saenz, M. Moseinco, and P. Bachetti. 2003. Impact of positive end-expiratory pressure on the definition of acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 29(11):1936-42.
 104. Shelhamer, J. H., G. B. Toews, H. Masur, A. F. Suffredini, P. A. Pizzo, T. J. Walsh, and D. K. Henderson. 1992. NIH conference. Respiratory disease in the immunosuppressed patient. *Ann Intern Med* 117(5):415-31.
 105. Narayanswami, G., and S. H. Salzman. 2003. Bronchoscopy in the human immunodeficiency virus-infected patient. *Semin Respir Infect* 18(2):80-6.

106. White, P., J. T. Bonacum, and C. B. Miller. 1997. Utility of fiberoptic bronchoscopy in bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 20(8):681-7.
107. Lanino, E., O. Sacco, Z. Kotitsa, A. Rabagliati, E. Castagnola, A. Garaventa, S. Dallorso, A. Gandolfo, L. Manfredini, P. Venzano, C. Savioli, L. Maccio, G. Dini, and G. A. Rossi. 1996. Fiberoptic bronchoscopy and bronchoalveolar lavage for the evaluation of pulmonary infiltrates after BMT in children. *Bone Marrow Transplant* 18 Suppl 2:117-20.
108. Gracia, J. D., M. Miravittles, C. Mayordomo, A. Ferrer, A. Alvarez, C. Bravo, and M. Vendrell. 1997. Empiric treatments impair the diagnostic yield of BAL in HIV-positive patients. *Chest* 111(5):1180-6.
109. Pisani, R. J., and A. J. Wright. 1992. Clinical utility of bronchoalveolar lavage in immunocompromised hosts. *Mayo Clin Proc.* 67(3):221-7.
110. Gruson, D., G. Hilbert, R. Valentino, F. Vargas, G. Chene, C. Bebear, A. Allery, A. Pigneux, G. Gbikpi-Benissan, and J. P. Cardinaud. 2000. Utility of fiberoptic bronchoscopy in neutropenic patients admitted to the intensive care unit with pulmonary infiltrates. *Crit Care Med* 28(7):2224-30.
111. Bauer, T. T., R. Ferrer, J. Angrill, G. Schultze-Werninghaus, and A. Torres. 2000. Ventilator-associated pneumonia: incidence, risk factors, and microbiology. *Semin Respir Infect* 15(4):272-9.
112. Fagon, J. Y., J. Chastre, A. Vuagnat, J. L. Trouillet, A. Novara, and C. Gibert. 1996. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *Jama* 275(11):866-9.
113. Chastre, J., and J. Y. Fagon. 2002. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 165(7):867-903.
114. Hubmayr, R. D., H. Burchardi, M. Elliot, H. Fessler, D. Georgopoulos, A. Jubran, A. Limper, A. Pesenti, G. Rubenfeld, T. Stewart, and J. Villar. 2002. Statement of the 4th International Consensus Conference in Critical Care on ICU-Acquired Pneumonia--Chicago, Illinois, May 2002. *Intensive Care Med* 28(11):1521-36.
115. Brun-Buisson, C., M. Fartoukh, E. Lechapt, S. Honore, J. R. Zahar, C. Cerf, and B. Maitre. 2005. Contribution of blinded, protected quantitative specimens to the diagnostic and therapeutic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 128(2):533-44.
116. Souweine, B., B. Veber, J. P. Bedos, B. Gachot, M. C. Dombret, B. Regnier, and M. Wolff. 1998. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med* 26(2):236-44.
117. Meduri, G. U., G. L. Mauldin, R. G. Wunderink, K. V. Leeper, Jr., C. B. Jones, E. Tolley, and G. Mayhall. 1994. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 106(1):221-35.
118. Fagon, J. Y., and J. Chastre. 2003. Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia in ALI/ARDS patients. *Eur Respir J Suppl* 42:77s-83s.
119. Chastre, J., J. Y. Fagon, P. Soler, M. Bornet, Y. Domart, J. L. Trouillet, C. Gibert, and A. J. Hance. 1988. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in intubated patients undergoing ventilation: comparison of the usefulness of bronchoalveolar lavage and the protected specimen brush. *Am J Med* 85(4):499-506.
120. Meduri, G. U., A. S. Headley, E. Golden, S. J. Carson, R. A. Umberger, T. Kelso, and E. A. Tolley. 1998. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama*. 280(2):159-65.
121. Meduri, G. U., E. A. Tolley, G. P. Chrousos, and F. Stentz. 2002. Prolonged methylprednisolone treatment suppresses systemic inflammation in patients with unresolving acute respiratory distress syndrome: evidence for inadequate endogenous glucocorticoid secretion and inflammation-induced immune cell resistance to glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 165(7):983-91.
122. Steinberg, K. P., L. D. Hudson, R. B. Goodman, C. L. Hough, P. N. Lanken, R. Hyzy, B. T. Thompson, and M. Ancukiewicz. 2006. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 354(16):1671-84.
123. Koerner, S. K., A. J. Sakowitz, R. I. Appelman, N. H. Becker, and S. W. Schoenbaum. 1975. Transbronchial lung biopsy for the diagnosis of sarcoidosis. *N Engl J Med* 293(6):268-70.

124. Hernandez Blasco, L., I. M. Sanchez Hernandez, V. Villena Garrido, E. de Miguel Poch, M. Nunez Delgado, and J. Alfaro Abreu. 1991. Safety of the transbronchial biopsy in outpatients. *Chest* 99(3):562-5.
125. Poe, R. H., M. J. Utell, R. H. Israel, W. J. Hall, and J. D. Eshleman. 1979. Sensitivity and specificity of the nonspecific transbronchial lung biopsy. *Am Rev Respir Dis* 119(1):25-31.
126. Fraire, A. E., S. P. Cooper, S. D. Greenberg, L. P. Rowland, and C. Langston. 1992. Transbronchial lung biopsy. Histopathologic and morphometric assessment of diagnostic utility. *Chest* 102(3):748-52.
127. Herf, S. M., and P. M. Suratt. 1978. Complications of transbronchial lung biopsies. *Chest* 73(5 Suppl):759-60.
128. Rao, V. K., J. Ritter, and M. H. Kollef. 1998. Utility of transbronchial biopsy in patients with acute respiratory failure: a postmortem study. *Chest*. 114(2):549-55.
129. Burt, M. E., M. W. Flye, B. L. Webber, and R. A. Wesley. 1981. Prospective evaluation of aspiration needle, cutting needle, transbronchial, and open lung biopsy in patients with pulmonary infiltrates. *Ann Thorac Surg* 32(2):146-53.
130. Bulpa, P. A., A. M. Dive, L. Mertens, M. A. Delos, J. Jamart, P. A. Evrard, M. R. Gonzalez, and E. J. Installe. 2003. Combined bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy: safety and yield in ventilated patients. *Eur Respir J*. 21(3):489-94.
131. Pincus, P. S., J. M. Kallenbach, M. D. Hurwitz, C. Clinton, C. Feldman, J. A. Abramowitz, and S. Zwi. 1987. Transbronchial biopsy during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 15(12):1136-9.
132. O'Brien, J. D., N. A. Ettinger, D. Shevlin, and M. H. Kollef. 1997. Safety and yield of transbronchial biopsy in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 25(3):440-6.
133. Brun-Buisson, C., C. Minelli, G. Bertolini, L. Brazzi, J. Pimentel, K. Lewandowski, J. Bion, J. A. Romand, J. Villar, A. Thorsteinsson, P. Damas, A. Armaganidis, and F. Lemaire. 2004. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 30(1):51-61.
134. 2002. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 165(2):277-304.
135. Wittram, C., E. J. Mark, and T. C. McCloud. 2003. CT-histologic correlation of the ATS/ERS 2002 classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Radiographics* 23(5):1057-71.
136. Gaensler, E. A., and C. B. Carrington. 1980. Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: clinical, roentgenographic, and physiological correlations in 502 patients. *Ann Thorac Surg* 30(5):411-26.
137. Kramer, M. R., N. Berkman, B. Mintz, S. Godfrey, M. Saute, and G. Amir. 1998. The role of open lung biopsy in the management and outcome of patients with diffuse lung disease. *Ann Thorac Surg* 65(1):198-202.
138. Canver, C. C., and R. M. J. Mentzer. 1994. The role of open lung biopsy in early and late survival of ventilator-dependent patients with diffuse idiopathic lung disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 35(2):151-5.
139. Hunninghake, G. W., M. B. Zimmerman, D. A. Schwartz, T. E. King, Jr., J. Lynch, R. Hegele, J. Waldron, T. Colby, N. Muller, D. Lynch, J. Galvin, B. Gross, J. Hogg, G. Toews, R. Helmers, J. A. Cooper, Jr., R. Baughman, C. Strange, and M. Millard. 2001. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 164(2):193-6.
140. Utz, J. P., J. H. Ryu, W. W. Douglas, T. E. Hartman, H. D. Tazelaar, J. L. Myers, M. S. Allen, and D. R. Schroeder. 2001. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 17(2):175-9.
141. Lettieri, C. J., G. R. Veerappan, D. L. Helman, C. R. Mulligan, and A. F. Shorr. 2005. Outcomes and safety of surgical lung biopsy for interstitial lung disease. *Chest*. 127(5):1600-5.
142. Fumeaux, T., C. Rothmeier, and P. Jolliet. 2001. Outcome of mechanical ventilation for acute respiratory failure in patients with pulmonary fibrosis. *Intensive Care Med* 27(12):1868-74.
143. Miller, J. D., J. D. Urschel, G. Cox, J. Olak, J. E. Young, J. M. Kay, and E. McDonald. 2000. A randomized, controlled trial comparing thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 70(5):1647-50.

144. Greenman, R. L., P. T. Goodall, and D. King. 1975. Lung biopsy in immunocompromised hosts. *Am J Med* 59(4):488-96.
145. Hiatt, J. R., H. Gong, D. G. Mulder, and K. P. Ramming. 1982. The value of open lung biopsy in the immunosuppressed patient. *Surgery* 92(2):285-91.
146. McKenna, R. J., Jr., C. F. Mountain, and M. J. McMurtrey. 1984. Open lung biopsy in immunocompromised patients. *Chest*. 86(5):671-4.
147. White, D. A., P. W. Wong, and R. Downey. 2000. The utility of open lung biopsy in patients with hematologic malignancies. *Am J Respir Crit Care Med*. 161(3 Pt 1):723-9.
148. Zihlif, M., G. Khanchandani, H. P. Ahmed, and A. O. Soubani. 2005. Surgical lung biopsy in patients with hematological malignancy or hematopoietic stem cell transplantation and unexplained pulmonary infiltrates: improved outcome with specific diagnosis. *Am J Hematol*. 78(2):94-9.
149. Ashbaugh, D. G., and R. V. Maier. 1985. Idiopathic pulmonary fibrosis in adult respiratory distress syndrome. Diagnosis and treatment. *Arch Surg*. 120(5):530-5.
150. Papazian, L., C. Doddoli, B. Chetaille, Y. Gernez, X. Thirion, A. Roch, Y. Donati, M. Bonnetty, C. Zandotti, and P. Thomas. 2007. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med*. 35(3):755-62.
151. Oddo, M., and L. Liaudet. 2004. Open-lung biopsy for ARDS patients. *Chest* 126(3):1003; author reply 1003-4.
152. Patel, S. R., D. Karpaliotis, N. T. Ayas, E. J. Mark, J. Wain, B. T. Thompson, and A. Malhotra. 2004. The role of open-lung biopsy in ARDS. *Chest* 125(1):197-202.
153. Baumann, M. H., and S. A. Sahn. 1990. Medical management and therapy of bronchopleural fistulas in the mechanically ventilated patient. *Chest* 97(3):721-8.
154. Cho, M. H., A. Malhotra, D. M. Donahue, J. C. Wain, R. S. Harris, D. Karpaliotis, and S. R. Patel. 2006. Mechanical ventilation and air leaks after lung biopsy for acute respiratory distress syndrome. *Ann Thorac Surg* 82(1):261-6.
155. Warner, D. O., M. A. Warner, and M. B. Divertie. 1988. Open lung biopsy in patients with diffuse pulmonary infiltrates and acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 137(1):90-4.
156. Flabouris, A., and J. Myburgh. 1999. The utility of open lung biopsy in patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 115(3):811-7.
157. Papazian, L., P. Thomas, F. Bregeon, L. Garbe, C. Zandotti, P. Saux, F. Gaillat, M. Drancourt, J. P. Auffray, and F. Gouin. 1998. Open-lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 88(4):935-44.
158. Kao, K. C., Y. H. Tsai, Y. K. Wu, N. H. Chen, M. J. Hsieh, S. F. Huang, and C. C. Huang. 2006. Open lung biopsy in early-stage acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 10(4):R106.
159. Hugonnet, S., J. C. Chevrolet, and D. Pittet. 2007. The effect of workload on infection risk in critically ill patients. *Crit Care Med*. 35(1):76-81.
160. Miller, R. R., B. Nelems, N. L. Muller, K. G. Evans, and D. N. Ostrow. 1987. Lingular and right middle lobe biopsy in the assessment of diffuse lung disease. *Ann Thorac Surg*. 44(3):269-73.
161. Dellinger, R. P., J. M. Carlet, H. Masur, H. Gerlach, T. Calandra, J. Cohen, J. Gea-Banacloche, D. Keh, J. C. Marshall, M. M. Parker, G. Ramsay, J. L. Zimmerman, J. L. Vincent, and M. M. Levy. 2004. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 30(4):536-55. Epub 2004 Mar 3.
162. Marini, J. J., and L. Gattinoni. 2004. Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: a consensus of two. *Crit Care Med*. 32(1):250-5.
163. Marquette, C. H., M. C. Copin, F. Wallet, R. Neviere, F. Saulnier, D. Mathieu, A. Durocher, P. Ramon, and A. B. Tonnel. 1995. Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. *Am J Respir Crit Care Med* 151(6):1878-88.
164. Adhikari, N., K. E. Burns, and M. O. Meade. 2004. Pharmacologic therapies for adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*(4):CD004477.
165. Waydhas, C. 1999. Intrahospital transport of critically ill patients. *Crit Care*. 3(5):R83-9. Epub 1999 Sep 24.
166. Lachapelle, K. J., and J. E. Morin. 1995. Benefit of open lung biopsy in patients with respiratory failure. *Can J Surg* 38(4):316-21.

