

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN MÉDECINE INTENSIVE

J.L. CANIVET (1), M. MONCHI (2), J.C. PREISER (3), P. WIESEN (4), P. DAMAS (5)

RÉSUMÉ : Au cours des dix dernières années, de nombreux progrès ont été réalisés en médecine intensive. Des études randomisées, le plus souvent multicentriques, ont permis de préciser certaines règles à suivre pour le traitement correct des défaillances vitales que les patients peuvent présenter. La place de la ventilation non invasive dans la prise en charge des insuffisances respiratoires hypercapniques ou hypoxiques a ainsi été définie; les modalités à respecter lors de ventilation mécanique invasive pour ne pas léser le poumon ont été précisées. Les techniques d'épuration extra-rénale ont été comparées et les doses d'épuration à fournir ont été établies. Le support métabolique a également bénéficié d'études-phares, telles celles portant sur le contrôle glycémique, qui ont profondément modifié la prise en charge des patients.

MOTS-CLÉS : *Ventilation non invasive - Ventilation mécanique - Epuration extra-rénale - Insulinothérapie*

La médecine intensive doit pouvoir prendre en charge n'importe quelle insuffisance vitale présentée par les patients qui lui sont confiés. Les procédures mises en route pour suppléer ces défaillances ont fait l'objet, ces dernières années, de nombreuses études qui placent la médecine intensive parmi les domaines où la médecine factuelle a fait le plus de progrès. Nous allons illustrer ces avancées thérapeutiques selon les grands systèmes vitaux bénéficiant de supports spécifiques ou à partir des syndromes pathologiques auxquels «l'intensiviste» est régulièrement confronté.

SUPPORT VENTILATOIRE

La défaillance respiratoire constitue l'un des principaux motifs d'admission dans les services de médecine intensive. Des progrès notables ont été réalisés dans sa prise en charge depuis une dizaine d'années dont voici les principales avancées.

La ventilation non invasive (VNI) a été essentiellement développée afin de diminuer le recours à l'intubation et à la ventilation mécanique. Son efficacité a d'abord été démontrée dans les broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO) en décompensation aiguë hypercapnique (1, 2). La première étude randomisée a ainsi mis en évidence des tendances, confirmées ultérieurement, vers une diminution significative

WHAT'S NEW IN INTENSIVE CARE MEDICINE ?

SUMMARY : Over the last ten years, much progress has been achieved in intensive care medicine. Large randomized studies, most often their multicentric, were performed and their results were translated into rules to be followed for the most appropriate treatment of life-threatening organ failures. The place of non-invasive ventilation in the management of hypercapnic or hypoxic respiratory insufficiencies was thus defined, and the methods for less traumatic mechanical ventilation were specified. The techniques of renal replacement therapy were compared and the optimal doses of dialysis or hemofiltration were established. The metabolic support of the patients was also altered following landmark studies, such as the management of blood glucose, which deeply influenced the approach to critically ill patients.

KEYWORDS : *Non invasive ventilation - Mechanical ventilation - Renal replacement therapy - Insulin therapy*

du nombre de patients nécessitant une intubation (26 % dans le groupe VNI *versus* 74 %), du nombre de complications, de la durée de séjour en Soins Intensifs (23 ± 17 jours *versus* 35 ± 33) et de la mortalité hospitalière (9 % *versus* 29 %). La VNI a été également évaluée chez les patients immunodéprimés en défaillance respiratoire avec hypoxémie (3, 4). En effet, les complications infectieuses de la ventilation mécanique sont particulièrement délétères chez les patients immunodéprimés. Ces études ont également démontré que la VNI réduisait significativement le recours à l'intubation et la mortalité en Soins Intensifs. L'efficacité de la VNI est également démontrée dans l'œdème pulmonaire cardiogénique (5). Son utilité en dehors de ces trois contextes précités reste encore débattue.

La ventilation mécanique des patients atteints de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) a fait l'objet de nombreuses études dans la dernière décennie. Le caractère délétère des volumes courants élevés a été définitivement établi par l'étude randomisée du groupe ARDS network (6) : la mortalité hospitalière du groupe ventilé avec un volume courant de 12 ml par kilogramme de poids théorique (selon la taille) a été de 39,8 % alors qu'elle n'atteignait que 31 % lorsque les patients étaient ventilés avec un volume courant de 6 ml/kg. Il est aujourd'hui bien établi qu'il faut éviter des volumes courants trop élevés, tout en limitant également la distension pulmonaire de fin d'inspiration (pression de plateau inférieure à 30 cm d'eau).

Durant ces 10 dernières années, une toute nouvelle prise en charge des hypoxémies graves observées lors de SDRA a été testée. Il s'agit de

(1) Chef de Clinique, (2) Collaborateur Clinique
(3) Chef de Clinique, (4) Chef de Clinique Adjoint,
(5) Chef de Service, Service de Soins Intensifs Généraux, CHU Sart Tilman, Liège.

l'administration du monoxyde d'azote (NO) en inhalation, gaz qui permet de corriger, au moins partiellement, le trouble du rapport ventilation/perfusion qui existe au sein du poumon malade. Le NO étant un vasodilatateur, il favorise, en effet, la perfusion des zones qu'il atteint et donc qui sont ventilées. Malheureusement, en tant que tel, le NO ne modifie pas le devenir des patients en SDRA. Une étude multicentrique (7) randomisée ne démontre pas, en effet, d'évolution plus favorable du groupe de patients réunissant les critères de SDRA recevant du NO. Le NO reste cependant une arme utile, mais ponctuelle, pour les cas présentant une hypoxémie profonde menaçant le devenir immédiat du patient. En dehors du SDRA, le NO est utilisé dans l'hypertension pulmonaire aiguë telle qu'on la rencontre lors d'embolie pulmonaire ou dans la défaillance ventriculaire droite après transplantation cardiaque ou en sortie de circulation extracorporelle.

SUPPORT RÉNAL

La fonction rénale est, par ordre de fréquence, la troisième fonction vitale à nécessiter une suppléance thérapeutique, après les fonctions circulatoire et respiratoire. L'incidence de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) aux Soins Intensifs n'a pu être réduite au cours de ces dernières années. Les techniques «classiques» de «prophylaxie rénale» telles que la dopamine et les diurétiques n'ont pas résisté à l'analyse de la médecine factuelle; ces pratiques sont, dès lors, abandonnées. La description récente du syndrome de compression compartimentale abdominale représente cependant un acquis intéressant. Il s'agit d'un syndrome compressif dû à un œdème majeur, une distension intestinale, une ascite, un hématome, ... L'hypertension abdominale peut être cause (entre autres) d'une IRA; le diagnostic est aisément posé par la mesure de la pression intravésicale (8). La correction chirurgicale ou médicamenteuse du syndrome compartimental permet la récupération d'une fonction rénale défaillante.

D'une manière générale, l'accent est mis sur la qualité du traitement supplétif (Eparation Extra-Rénale : EER). Deux techniques endovasculaires de base sont à notre disposition : l'hémodialyse intermittente (HDI) et l'hémofiltration continue (HFC).

L'HDI est classiquement utilisée chez l'insuffisant rénal chronique à raison de 3 à 4 heures. Cette technique, dont les échanges sont basés sur les gradients de concentration moléculaire, est parfaitement adaptée aux patients stables au

plan cardio-pulmonaire, sans trop de contraintes liquidiennes et sans être hypercataboliques.

L'HFC se base sur un principe physique différent, à savoir un gradient de pression hydrostatique forçant le passage du solvant (eau plasmatisée) entraînant avec lui les divers solutés (K⁺, urée, ...). Cette technique continue (24 h / 24) n'est plus réalisée actuellement que par abord veino-veineux et est parfaitement adaptée aux patients de Soins Intensifs alités de manière permanente. Les avantages essentiels de l'HFC sont, du fait du traitement d'un énorme volume liquidien (> 50 l/jour) et d'une application continue : 1) une excellente tolérance hémodynamique, 2) une libéralisation complète des apports liquidiens et alimentaires. Un désavantage majeur des techniques continues réside dans la nécessité d'une anticoagulation permanente majorant, dès lors, les risques de saignement.

Récemment, nous avons pu apporter la preuve de la faisabilité et de l'efficacité d'une anticoagulation régionale (n'intéressant donc que le circuit, sans anticoagulation du malade) par perfusion de citrate à l'entrée du circuit d'HFC, du calcium étant administré au retour du sang chez le malade. En comparaison des techniques classiques (Héparine, ...), cette technique permet d'améliorer la durée et l'efficacité des circuits extracorporels, tout en réduisant le risque de saignement et de transfusion (9).

Quelle que soit la technique utilisée (HDI, HFC), l'acquis essentiel de ces dix dernières années consiste en la définition d'une «dose d'épuration» comme déterminant indépendant de la survie des patients de Soins Intensifs. Chez des patients Schiffel et al. ont pu démontrer qu'en comparaison d'un régime d'HDI alterné (1 jour/2 max), une HDI quotidienne était associée à une réduction significative de la mortalité: 46 % versus 28 % (10). Les auteurs suggèrent que la réduction de mortalité est liée à une réduction du «dommage urémique» surimposé par l'IRA aux autres processus pathologiques. La dose d'épuration exprimée en K.t/V semaine (exprimant le volume épuré relativement au volume de distribution de l'urée) est efficacement double en régime quotidien: $5,8 \pm 0,4$ versus $3,0 \pm 0,6$.

D'une manière semblable, et en utilisant la technique d'HFC, Ronco et al. avaient pu démontrer (11) un impact positif d'une majoration de la dose d'épuration adaptée par ailleurs au poids du malade. En comparaison d'un volume d'eau plasmatisée filtré de 20 ml/kg/h, un volume de filtration ≥ 35 ml/kg/h était associé à une amélioration du taux de survie chez des patients de Soins Intensifs en IRA (11).

Il est intéressant de constater que, en termes de K.t/V semaine, la dose d'épuration obtenue en HDi quotidienne dans l'étude de Schiffel et al. est du même ordre de grandeur que la dose d'épuration obtenue dans le groupe 35 ml/kg/h de l'étude de Ronco et al. Ceci est donc un argument fort de cohérence intertechnique, liant l'intensité d'épuration et l'impact sur la survie de patients atteints d'une IRA dans le cadre d'un syndrome de défaillance multisystémique. D'une manière générale, aucune étude n'a cependant pu démontrer une efficacité supérieure d'une des deux techniques (HDi, HFc) par rapport à l'autre. L'élément essentiel consiste probablement à utiliser la technique la mieux adaptée aux conditions du patient et à un moment donné de son évolution.

Les investigations en cours visent à évaluer l'intérêt d'une intensification encore plus importante de l'épuration (concept de «blood purification») à des fins d'immunomodulation (épuration des médiateurs de moyen poids moléculaire) chez les patients en état de choc septique.

SUPPORT MÉTABOLIQUE

La compréhension des changements liés au stress métabolique subi par les patients de réanimation a beaucoup évolué durant les dix dernières années. Certaines des découvertes scientifiques ont été suivies de modifications thérapeutiques, notamment grâce à une collaboration étroite et fructueuse avec l'industrie «nutraceutique». Conceptuellement, les modifications métaboliques en réponse au stress étaient considérées, à juste titre, comme des événements adaptatifs conçus pour redéfinir la hiérarchie des priorités métaboliques. Récemment, il est apparu que dans les situations exceptionnelles de réanimation prolongée et intense, maintenant courantes suite aux progrès de la médecine et de la technologie, cette réponse physiologique mène rapidement à l'épuisement des stocks de macro- et de micro-nutriments, sous l'effet combiné des hormones et médiateurs inflammatoires. Parallèlement, l'importance et les conséquences de l'insulino-résistance ont fait l'objet d'une attention toute particulière depuis la publication dans le *New England Journal of Medicine* en 2001 et 2006 des résultats de deux études louvanistes (12, 13) qui démontraient une amélioration importante de la survie de patients traités par des doses massives d'insuline intraveineuse. Le pourquoi de cet effet n'est pas totalement éclairci. Nous avons coordonné depuis le CHU de Liège une étude multicentrique qui a réuni 21 services de soins intensifs de 7 pays européens,

et qui n'a pu confirmer les avantages d'une telle insulinothérapie intensive par rapport à un traitement plus conservateur. Nos résultats ont servi de base à l'actualisation de recommandations thérapeutiques internationales. Sur le plan de la recherche, la confrontation des résultats des études louvanistes et des nôtres engendre un large «brainstorming» dans la communauté scientifique impliquée dans l'expérimentation cellulaire, animale et clinique (14). Toujours dans le domaine de l'insulino-résistance, des avancées thérapeutiques significatives ont été réalisées par la découverte du rôle préventif de l'ingestion de solutions sucrées avant un «stress» programmé, comme une intervention chirurgicale. Le CHU de Liège joue également un rôle pionnier en Belgique dans ce domaine.

Sur le plan du métabolisme lipidique, la capacité d'utilisation des acides gras à titre de substrats énergétiques efficaces en phase de stress est remise en question. En effet, la lipolyse est systématiquement augmentée et ne peut plus être inhibée par les hydrates de carbone, contrairement à ce qui est observé durant le jeûne. De plus, dans des conditions d'hypoxie, les acides gras ne sont pas efficacement employés. Par conséquent, la proportion de lipides utilisée dans les solutions de support nutritionnel a été réduite à 30-40 % de l'apport énergétique (15). Simultanément, la confirmation par des études cliniques d'effets pharmacologiques de certains acides gras (omega-3, mono-insaturés, chaînes moyennes) a mené à l'incorporation dans les formules nutritives d'extraits d'huile de poissons, de bourrache ou d'olive et de triglycérides synthétiques dits «structurés».

En ce qui concerne le métabolisme des acides aminés en période de stress, le rôle de la glutamine a été particulièrement étudié. Cet acide aminé, conditionnellement essentiel, est libéré en grande quantité du muscle squelettique, afin d'être utilisé par l'intestin, le rein, le système immunitaire et le tissu cicatriciel, et les réserves sont ainsi rapidement épuisées. Plusieurs études concluantes de supplémentation en glutamine sont venues confirmer le bien-fondé de cette modalité thérapeutique. Nous prendrons bientôt part à une étude multicentrique internationale qui vise à asseoir définitivement le rôle salutaire de la glutamine dans les solutions de nutrition artificielle destinées aux patients de soins intensifs.

Enfin, dernière adaptation nutritionnelle validée durant la dernière décennie, l'adjonction de vitamines et d'oligo-éléments anti-oxydants. En effet, ces dernières années ont vu affiner la compréhension des rôles à la fois physiologiques et

délétères du stress oxydant et du déséquilibre avec les antioxydants endogènes (16).

En conclusion, la dernière décennie a vu des progrès substantiels dans la compréhension des mécanismes de la réponse au stress, et l'adaptation correspondante des pratiques de technique de support métabolique et nutritionnel.

BIBLIOGRAPHIE

1. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al.— Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 1995, **333**, 817-822.
2. Celikel T, Sungur M, Ceyhan B, et al.— Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest*, 1998, **114**, 1636-1642.
3. Antonelli M, Conti G, Bufi M, et al.— Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation : a randomized trial. *JAMA*, 2000, **283**, 235-241.
4. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al.— Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 481-487.
5. Pang D, Keenan SP, Cook DJ, et al.— The effect of positive pressure airway support on mortality and the need for intubation in cardiogenic pulmonary edema: a systematic review. *Chest*, 1998, **114**, 1185-1192.
6. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network.— Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 2000, **342**, 1301-1308.
7. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, et al.— Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, **291**, 1603-1609.
8. Malbrain ML.— Abdominal pressure in the critically ill: measurement and clinical relevance. *Intensive Care Med*, 1999, **25**, 1453-1458.
9. Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, et al.— Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med*, 2004, **30**, 260-265.
10. Schiffl H, Lang SM, Fischer R.— Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med*, 2002, **346**, 305-310.
11. Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al.— Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomized trial. *Lancet*, 2000, **356**, 26-30.
12. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al.— Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 1359-1367.
13. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al.— Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 449-461.
14. Devos P, Preiser JC.— Current controversies around tight glucose control in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2007, **10**, 206-209.
15. Biolo G, Grimble G, Preiser JC, et al.— Position paper of the ESICM Working Group on Nutrition and Metabolism. Metabolic basis of nutrition in intensive care unit patients: ten critical questions. *Intensive Care Med*, 2002, **28**, 1512-1520.
16. Lovat R, Preiser JC.— Antioxidant therapy in intensive care. *Curr Opin Crit Care*, 2003, **9**, 266-270.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. P. Damas, Service de Soins Intensifs Généraux, CHU Sart Tilman, Domaine universitaire du Sart-Tilman – B 35, 4000 Liège, Belgique.
email : pdamas@chu.ulg.ac.be