

Mise au point

Syndrome de détresse respiratoire aiguë : quelles sont les études à mettre en œuvre et de quel type ?

Acute respiratory distress syndrome: which trials are needed and of what kind?

L. Brochard

Service de réanimation médicale, AP-HP, hôpital Henri-Mondor, université Paris-XII, Inserm U 651, 94000 Créteil, France

Résumé

La recherche en réanimation doit se nourrir de la multiplicité des sources de connaissances et ne pas se laisser enfermer dans des schémas réducteurs. Elle doit être faite avec un esprit ouvert incorporant les outils et connaissances de la recherche fondamentale, l'approche clinique physiopathologique et se servant habilement des différents outils méthodologiques. Les essais cliniques randomisés sont loin d'être la réponse universelle à cette approche. Dans le champ du syndrome de détresse respiratoire aiguë, la place de la ventilation non invasive de l'autonomie ventilatoire du malade ventilé et la protection de la circulation pulmonaire sont des thèmes prioritaires.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Intensive care research is nourished by multiple sources and should not be restricted by rigid schemes. Knowledge gained from all kinds of experiments including basic research must be incorporated with clinical pathophysiological approaches using modern methodological tools. Randomized controlled trials are far from being the only response to these questions. In the field of acute respiratory distress syndrome, the place of noninvasive ventilation, the need for spontaneous breathing during invasive mechanical ventilation and a protective approach towards pulmonary circulation are priorities for clinical research.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Syndrome de détresse respiratoire aiguë ; Essai randomisé contrôlé ; Recherche clinique

Keywords: Acute respiratory distress syndrome; Randomized controlled trial; Clinical research

La recherche médicale se nourrit d'idées simples, de découvertes voulues ou souvent liées au hasard (de la recherche) et de beaucoup d'observations cliniques. Son application au patient est l'objectif principal qui motive les cliniciens chercheurs. La recherche médicale est le moyen de passer d'une idée à la démonstration de sa véracité, de sa pertinence et de son importance. La méthodologie de la recherche doit être un moyen au service de cet objectif, et elle doit s'adapter aux réalités de la médecine, des patients et de la complexité et des

intrications multiples des pathologies, particulièrement en réanimation. Elle doit incorporer sans les ignorer l'ensemble des connaissances. Cette difficulté est bien illustrée dans le cadre des recherches sur le syndrome de détresse respiratoire aiguë et amène à être modeste et prudent dans l'affirmation de la vérité de nos connaissances ou la classification de la valeur des études de recherche clinique ou expérimentale. Les classifications classiques de la hiérarchie des essais sont aujourd'hui remises en cause à juste titre, réalisant le risque qu'il y aurait à appliquer une évaluation de manière plus « idéologique » que réfléchie [1]. Il existe en effet un risque réel que l'on se mette à faire des essais cliniques au service de cette méthodologie plutôt que l'inverse [2].

Adresse e-mail : laurent.brochard@hmn.aphp.fr (L. Brochard).

1. Méthodologie des essais : éviter une recherche fondée sur l'« idéologie » (de la méthodologie)

Les essais randomisés contrôlés (ERC) sont aujourd'hui souvent présentés comme une manière idéale, voire unique, de démontrer l'efficacité de nouveaux traitements. Ces essais doivent avoir une puissance suffisante pour détecter une différence cliniquement importante en termes de pronostic ou de morbidité, comparant des patients qui reçoivent l'approche nouvelle expérimentale, et un bras témoin recevant un traitement dit standard. Des règles méthodologiques assez strictes doivent être suivies tout au long du schéma de l'étude, sa conduite et sa surveillance et son analyse pour aboutir à des conclusions valides.

Cependant, avant d'accepter l'idée que les ERC constituent une panacée, il est important de souligner plusieurs points qui constituent des limitations importantes. Sans vouloir remiser les ERC à une place qui serait très secondaire il est fondamental de connaître ces aspects afin de leur conserver une place raisonnable mais non excessive (Tableau 1) :

- Beaucoup des ERC ne permettent essentiellement que la démonstration d'un concept. L'étude du NIH ARDS network comparant des volumes courants de 6 ml par kg de poids corporel théorique à des volumes courants de 12 ml par kg, a permis d'asseoir de manière définitive le concept que les lésions pulmonaires liées à la ventilation (*ventilator-induced lung injury* ou *VILI*) ou les lésions associées à la ventilation (*ventilator-associated lung injury* ou *VALI*), sont une réalité clinique et peuvent aggraver le pronostic clinique [3]. Cet essai n'a cependant pas permis de mettre en évidence quelle était la meilleure modalité ventilatoire ou le meilleur volume courant pour les patients souffrant de syndrome de détresse respiratoire aiguë ou de lésion pulmonaire aiguë. L'intense débat qui a suivi la publication, alimentées d'analyses *a posteriori* et de métaanalyses, en est le reflet [4–6]. Ce débat démontre que d'autres types d'analyse sont nécessaires rassemblant l'ensemble des données dont on dispose (données de cohortes, d'études cas-témoins et

données d'essais randomisés contrôlés, mais aussi d'études physiologiques et de données expérimentales) afin d'essayer de répondre au mieux aux questions concernant les réglages ventilatoires optimaux [2,7].

- Les ERC correspondent à un investissement financier quelquefois considérable ainsi qu'à un investissement en temps majeur. Ces études exposent les participants à de possibles bénéfices, mais aussi à des risques au niveau individuel, dépendant en particulier du choix du traitement dans le groupe témoin, et de la tendance naturelle dans ces études à choisir deux modalités de traitement les plus éloignées possibles afin de démontrer un concept. D'autres risques sont possibles liés au nouveau traitement mais la plupart des mécanismes de surveillance (analyse séquentielle, comité de surveillance) ont pour objet de les minimiser, avec le risque subséquent d'être amené à arrêter trop tôt un essai et de risquer de ruiner les efforts faits en amont sans permettre de répondre aux questions posées [8,9]. Cette dernière question a été récemment soulevée à l'occasion du nouvel essai de l'ARDS Network sur les niveaux de PEEP : une tendance favorable dans le schéma initial de l'étude, un déséquilibre dans la sévérité et l'âge des deux groupes, et une analyse ajustée très légèrement en faveur du bras haute PEP, on fait dire à certains que l'étude était arrêtée trop tôt [10]. À l'inverse, les études arrêtées précocement pour bénéfice sont critiquées pour rapporter des résultats moins crédibles devant être appréciés avec méfiance par les cliniciens [11]. Les ERC ne peuvent donc pas être utilisés pour répondre à toutes les questions cliniques.
- Lorsqu'un ERC est dessiné, une question souvent très difficile à résoudre est celle du groupe témoin. En particulier, afin à la fois de minimiser les risques individuels pour les patients et d'assurer la meilleure validité externe, il peut être désirable que le groupe témoin se rapproche du soin usuel ou du soin courant, ce qui ne correspond pas forcément à ce qu'on pourrait appeler un traitement standard [12]. En effet, soin courant et traitement standard n'ont pas la même signification. Lorsque des conférences de consensus, des recommandations ou des chapitres de références dans des ouvrages ont permis d'établir une règle générale, il s'agit d'un traitement standard qui doit être utilisé pour le groupe témoin. On peut prendre l'exemple de la durée de l'antibiothérapie des pneumopathies nosocomiales pour lequel le standard était accepté à deux semaines. Il était alors possible de dessiner un ERC où cette durée serait comparée à une durée plus courte [13]. Cependant, dans de nombreuses circonstances, il n'existe pas de réel standard de traitement et plutôt une variété plus ou moins large de pratiques cliniques ou de traitements usuels qui peuvent être difficiles à déterminer. Plusieurs études observationnelles ont montré par exemple que la prise en charge du SDRA se faisait avec une gamme de volumes courants assez variés, mais situés majoritairement autour de 8 ml/kg, ce qui ne correspond à aucun des deux bras de l'étude précitée [3,14,15]. De plus, le traitement usuel peut différer notablement de recommandations, en particulier du fait des obstacles d'implémentation de protocoles ou de recommandations dans le domaine

Table 1
Principales limites des essais randomisés contrôlés (ERC)

Limites des essais randomisés contrôlés et de leur place	Problèmes
1- Hiérarchie des essais	Ignore les études physiologiques ou expérimentales Pas d'évidence que les ERC soient plus performants que des études observationnelles
2- Nosologie	Difficultés et pauvreté des définitions en réanimation
3- Éthique	Risques des nouveaux traitements Risques liés au bras témoin
4- Bras témoin	Différent du soin usuel = pas de validité externe
5- Arrêt trop précoce	Conclusions affaiblies
6- Coût	
7- Détourne les chercheurs et les budgets de recherches plus inventives	

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2612447>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2612447>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)