

Année : 2023

Thèse N° : 41

SYNDROME DE DÉTRESSE RESPIRATOIRE AIGÛE INDUIT PAR RITUXIMAB : À PROPOS D'UN CAS

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2023

PAR

Monsieur ACHARAFI Redouane

Né le 12 Décembre 1997 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Mots Clés : Syndrome de détresse respiratoire aigüe, Rituximab, Echange plasmatique.

Membres du Jury :

Monsieur BALKHI Hicham
Professeur d'Anesthésie-Réanimation
Monsieur ALILOU Mustapha
Professeur d'Anesthésie-Réanimation
Monsieur REGGAD Ahmed
Professeur de Maladies infectieuses
Monsieur DOGHMI Nawfal
Professeur d'Anesthésie-Réanimation
Monsieur Chakib Chouikh
Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Président et Rapporteur

Juge

Juge

Juge

Membre invité

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



صَدِّقَ وَاللَّهُ الْعَظِيمِ



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Étudiantes, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
---------------------	--

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <u>Méd. Chef Mat. Orangers Rabat</u>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <u>Dir. du Centre National PV Rabat</u>

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <u>Doyen FMPT</u>
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques <u>Doyen FMPA</u>
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale– <u>Dir. du CHIS Rabat</u>
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie

Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Dir. HMI Mohammed V*

Rabat

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Dir. Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

***Enseignant militaire**

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Ne Urologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique *Dir. Hôp. Des Enfants Rabat*
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale *Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat*
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D. Aff Acad. Est.*

**Enseignant militaire*

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale *Dir. de l' ERPLM*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie

***Enseignant militaire**

Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Rhumatologie *Dir. Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.*
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale

***Enseignant militaire**

Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Dir. Hôp. Spécialités Rabat*
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique

*Enseignant militaire

Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSNGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation

*Enseignant militaire

Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine interne
 Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Ne Urologie
 Ophtalmologie
 Ne Urologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss*
 Pr. FILALI Karim*
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale*
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JEAIDI Anass*
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. MAKRAM Sanaa*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Génycologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV
 Médecine interne
 Gynécologie-Obstétrique

***Enseignant militaire**

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*	Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila	Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENZAZZOU Salma	Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. BOUABDELLAH Mounya	Biochimie-Chimie
Pr. BOUCHRIK Mourad*	Parasitologie
Pr. DERRAJI Soufiane*	Pharmacie Clinique
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali	Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed*	Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. JAHIDI Mohamed*	O.R.L
Pr. LAKHAL Zouhair*	Cardiologie
Pr. OUDGHIRI NEZHA	Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. SABIR Maria	Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSE Karim*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem	Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa	Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophthalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila	Cardiologie (<i>mise en disponibilité</i>)
-----------------	--

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation

***Enseignant militaire**

Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. EL LALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURREI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Génycologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie

Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*
Pr. ATOUF OUFA
Pr. BAKALI Youness
Pr. BAMOUS Mehdi*
Pr. BELBACHIR Siham
Pr. BELKOUCH Ahmed*
Pr. BENNIS Azzelarab*
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
Pr. DOUMIRI Mouhssine
Pr. EDDERAI Meryem*
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
Pr. EL MAAROUFI Hicham*
Pr. EL OMRI Noual*
Pr. ELQATNI Mohamed*
Pr. FAHRY Aicha*
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*
Pr. IKEN Maryem
Pr. JAAFARI Abdelhamid*
Pr. KHALFI Lahcen*
Pr. KHEYI Jamal*
Pr. KHIBRI Hajar
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
Pr. LABOUDI Fouad
Pr. LAHKIM Mohamed*
Pr. MEKAOUI Nour
Pr. MOJEMMI Brahim
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
Pr. SATTE AMAL*
Pr. SOUHI Hicham*
Pr. TADLAOUI Yasmina*
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
Pr. ZAHID Hafid*
Pr. ZAJJARI Yassir*
Pr. ZAKARYA Imane*

Chirurgie réparatrice et plastique
Oncologie Médicale
Immunologie
Chirurgie Générale
CCV
Psychiatrie
Médecine des Urgences et des Catastrophes
Traumatologie-Orthopédie
Génétique
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Anatomie Pathologique
Hématologie Clinique
Médecine interne
Médecine interne
Pharmacie Galénique
Néphrologie
Parasitologie
Anesthésie-Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Cardiologie
Médecine interne
Radiologie
Psychiatrie
Radiologie
Pédiatrie
Chimie Analytique
Neurochirurgie
Neurologie
Pneumo-phtisiologie
Pharmacie Clinique
Virologie
Hématologie
Néphrologie
Pharmacognosie

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

Dédicaces

Ma Chère Maman Rahma

Ce n'est pas sans raison si Dieu a mis le paradis sous les pieds des mères.

Aimable, honorable, gracieux : pour moi, vous représentez un symbole par excellence de bonté, une source de tendresse et un exemple de dévouement qui m'a toujours encouragé et prié pour moi.

Vos prières et vos bénédictions m'ont beaucoup aidé dans mes études. Pour tous les sacrifices que vous avez faits pour moi depuis ma naissance, dans mon enfance et même à l'âge adulte, aucune dédicace ne peut exprimer avec éloquence que vous le méritez.

Vous avez fait plus qu'une mère ne peut le faire pour mettre votre enfant sur la bonne voie dans la vie et dans l'éducation.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Que Dieu Tout-Puissant vous accorde santé, longévité et bonheur.

A Mon Cher Père Mohammed

Permettez-moi de vous exprimer mon amour mon dévouement et ma préoccupation suprême a vous.

Je suis tellement fier d'être ton fils et de pouvoir enfin être à la hauteur de tes espoirs et de tes attentes pour moi.

Votre patience, votre gentillesse, vos précieux conseils et votre confiance en moi ont joué un rôle majeur dans ma réussite.

Cher Père, veuillez trouver dans ce travail modeste le résultat de vos efforts et l'expression de ma profonde appréciation et de ma profonde gratitude.

Que Dieu vous protège et vous garde.

A ma chère sœur :
Ghita et sa fille Aya

À la personne qui répond à mes besoins avant les siens.

À la personne avec qui j'ai partagé mon enfance remplie de folie, de joie et de bonheur.

Ta générosité, ton affection, tes encouragements et ton support ont été pour moi une véritable force et une source de motivation.

Je ne peux pas exprimer dans ces quelques lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse à ton égard.

Que ce travail soit le reflet de l'estime que je te porte et que Dieu te protège, t'accorde santé, succès et le bonheur dans la vie avec ta fille inshaallah.

Je vous aime Ghita & Aya.

A tous mes chers amis et spécialement :

Hamza BOUTKHIL, Razana ZEGRARI, Yassine AMIRI, Salma AADDANE, Sohayb ELHASSOUNI, Yassine AMARA, Anasse ELKHATTAB, Mohamed-Taha ELKHADDARI, Othmane ABDELMOULA

En témoignage de notre amitié qui nous unit et des moments que nous avons passés, je vous dédie ce travail et vous souhaite une vie pleine de succès. Ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Remerciements

*A notre Maître Président et Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur HICHAM BALKHI
Professeur d'ANESTHÉSIE RÉANIMATION
HMIMV RABAT*

Ce fut un immense honneur pour moi d'être supervisé par vous, je vous remercie de m'avoir accordé si généreusement et si cordialement beaucoup de votre temps et de m'avoir inculqué la rigueur scientifique tout au long de l'élaboration de ce travail.

C'est un véritable honneur de vous confier ce travail, je vous prie de trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et de notre admiration pour vos grandes qualités professionnelles et humaines, nous souhaitons avoir mérité votre confiance.

A notre Maître Monsieur le Professeur CHOUIKH Chakib
Professeur d'ANESTHÉSIE RÉANIMATION
HMIMV RABAT

Cher Maître, vous nous faites l'honneur de bien vouloir accepter avec beaucoup de gentillesse de faire partie de notre jury de thèse. Vos compétences et vos connaissances ainsi que votre gentillesse m'ont beaucoup impressionné lors de mon passage au service de réanimation chirurgicale. Veuillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre immense estime et de notre profonde gratitude.

*À notre Maître et Jury de thèse Monsieur ALILOU
Mustapha Professeur d'Anesthésie Réanimation au CHU
Ibn Sina de Rabat.*

Nous sommes très touchés par la gentillesse et la spontanéité de votre accueil. C'est un immense honneur de vous voir siéger parmi les membres du jury de cette thèse. Veuillez trouver ici nos sincères remerciements.

*À notre Maître et Jury de thèse Monsieur REGGAD Ahmed
Professeur de Maladies Infectieuses au HMIMV Rabat.*

Le grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail ne peut être assorti que de notre profonde gratitude et reconnaissance. Veuillez trouver ici, Monsieur, l'expression de notre haute estime et de notre immense respect.

*A notre Maître et Jury de thèse Monsieur DOGHMI
Nawfal Professeur d'Anesthésie Réanimation au HMIMV
Rabat.*

Cher Maître, c'est un immense honneur pour nous de vous voir siéger
comme membre du jury de cette thèse. Nous sommes extrêmement touchés
par votre bienveillance et la spontanéité de votre accueil. Nous tenons à
vous exprimer nos plus sincères remerciements et notre profond respect.

Liste des abréviations

LES ABREVIATIONS

ADCC : Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps

AECC : Conférence de consensus américano-européenne

AIP : Pneumonie interstitielle aiguë

ALI : Acute Lung injury

Angio-TDM : Angio tomodensitométrie

ARDS : Acute respiratory distress syndrome

BIPAP-APRV : Bilevel positive airway pressure—airway pressure release ventilation

BOOP : Bronchiolite organisée

CDC : Complement dependent cytotoxicity

CIVD : La coagulation intravasculaire disséminée

cmH₂O : Le centimètre d'eau

CMV : Cytomégalovirus

CRF : La capacité résiduelle fonctionnelle

CRP : Protéine c-réactive

CPAP : continuous positive airway pressure

Crs : Compliance respiratoire statique

DD : Décubitus dorsal

DS : Dérivation standard

DV : Décubitus ventral

EBV : Virus d'Epstein-Barr

ECCO₂R : Extracorporeal CO₂ removal

ECR : Les essais randomisés contrôlés

ECMO : Extra corporeal membrane oxygenation

ELSO : Extracorporeal Life Support Organization

ETT : Echographie transthoracique

FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche

FiO₂ : La fraction inspirée en Oxygène

GB : Globules blancs

GDS : Gaz du sang

Hb : Hémoglobine

HFOV : La ventilation oscillatoire à haute fréquence

HIA : L'hémorragie intra alvéolaire

HTAP : L'hypertension artérielle pulmonaire

IL : Interleukine

kD : Kilodalton

LBA : Lavage broncho alvéolaire

LIVM : Les lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique

mmHG : Le millimètre de mercure

MRA : Les manœuvres de recrutement alvéolaire

NF-kB : Facteur nucléaire kappa B

NK : Natural Killer

NO : Monoxyde d'azote

PaCO₂ : Pression partielle de dioxyde de carbone

PaO₂ : Pression partielle d'oxygène

PAPO : Pression artérielle pulmonaire d'occlusion

PEP : Pression positive d'expiration

PFC : Plasma frais congelé

pH : Potentiel hydrogène

PI : Pneumopathie interstitielle

PID : Une Pneumopathie interstitielle diffuse

Pmax : Pression maximale

PM : Poids mesure

PNN : Les polynucléaire neutrophiles

Pplat : Pression plateau

PPT : Poids prédit par la taille

PR : La polyarthrite rhumatoïde

RTX : Rituximab

SDRA : Le syndrome de détresse respiratoire aiguë

SpO₂ : Saturation en oxygène sanguine

SV : La ventilation spontanée

TDM : Tomodensitométrie

TRALI : Le syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel

USI : Unité de soins intensifs

VAC : Ventilator-associated condition

VCO₂ : Production de CO₂

VD : Le décubitus Ventral

VE : Ventilation minute

VE_{corr} : Ventilation minute corrigée

VILI : Ventilatory Induced Lung Injury

VO₂ : La consommation d'oxygène par l'organisme

VS : Ventilation spontanée

V_t : Volume courant

Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Angio-Scanner montrant un syndrome interstitiel diffus bilatéral intéressant les 2 champs pulmonaires avec une pleurésie bilatérale de faible abondance sans signe d'embolie pulmonaire.....	5
Figure 2 : L'évolution des images radiologiques qui montrent une amélioration partielle après la première séance.....	7
Figure 3 : L'évolution des images radiologiques qui montrent une amélioration nette après la deuxième séance.....	7
Figure 4 : La phase aigüe du SDRA.....	16
Figure 5 : L'hétérogénéité de la perte d'aération au cours du SDRA.....	19
Figure 6 : La comparaison des courbes pression-volume entre un patient atteint du SDRA et d'un sujet sain.....	20
Figure 7 : Les mécanismes d'action Du Rituximab Anti CD20	31
Figure 8 : Les principales thérapeutiques du SDRA	36
Figure 9 : Le mode de ventilation en cours SDRA : différents Pressions, les valeurs de débits et de volume courant en mode volume assisté-contrôlé	39
Figure 10 : La survie des patients atteints de SDRA en fonction de la position ventrale(prone) ou dorsale(supine)	50
Figure 11 : L'action des corticoïdes au cours du SDRA	54
Figure 12 : A- Plasmaphérèse non fractionnée B- Plasmaphérèse fractionnée	57
Figure 13 : La filtration en cascade	59
Figure 14 : La courbe Pression/volume chez un sujet atteint SDRA et un sujet sain	61
Figure 15 : La mortalité en fonction de la pression motrice	62
Figure 16 : La mortalité en fonction de la pression motrice	63
Figure 17 : L'évolution de la mortalité par SDRA dans le temps	65

LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les Limites de la définition américano européenne (1994) et moyens d’y atténuer avec la nouvelle définition du syndrome de détresse respiratoire aigüe {SDRA} de Berlin.....	11
Tableau 2 : La Définition « de Berlin » du Syndrome de détresse respiratoire aigüe.....	12
Tableau 3 : Les Stades de gravité du SDRA.....	13
Tableau 4 : Les étiologies habituelles de SDRA.....	22
Tableau 5 : Les diagnostics des complications pulmonaires associées au RITUXIMAB selon l’unité de recherche en rhumatologie de l’hôpital d’Addenbrooke.....	24
Tableau 6 : Les Principaux effets indésirables des thérapies ciblées.....	28
Tableau 7 : Le résumé des effets secondaires observés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par RITUXIMAB pendant l’études cliniques (Phase 2 et 3).....	34
Tableau 8 : La comparaison des études ayant utilisé une stratégie de ventilation basée sur des niveaux PEP élevés.....	44
Tableau 9 : Les cinq plus larges essais randomisés contrôles sur le décubitus ventral.....	49
Tableau 10 : La comparaison de la durée d’hospitalisation moyenne en réanimation dans la littérature.....	64
Tableau 11 : La comparaison de la durée de ventilation mécanique en réanimation dans la littérature.....	64
Tableau 12 : La comparaison de la mortalité dans le milieu hospitalier dans la littérature....	67

Plan

PLAN

Introduction	1
Observation médicale	3
Discussion et revue de la littérature	9
A. Chapitre 1 : Le Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe.....	10
I. Définition du SDRA	10
II. Epidémiologie	13
1) Épidémiologie du SDRA.....	13
2) La variabilité du SDRA entre différents continents	13
III. Physiopathologie du SDRA.....	14
1) Atteinte de la membrane alvéolo-capillaire	14
i. Phase exsudative.....	14
ii. Phase fibro-proliférative avec production de collagène.....	17
iii. Phase de fibrose.....	17
2) Perte de volume pulmonaire aéré.....	17
3) Les Répercussions ventilatoires du SDRA	19
IV. Etiologies	21
1) Causes habituelles de SDRA	21
2) Causes inhabituelles de SDRA.....	23
i. Thérapies ciblées.....	23
a) Rituximab	23
1. Epidémiologie du SDRA induit par Rituximab.....	23
2. Mécanismes du SDRA sous Rituximab	25
b) Les autres thérapies ciblées	27

B. Chapitre 2 : RITUXIMAB ET SES EFFETS SECONDAIRES 29

I.	Définition	29
II.	Molécule CD20	29
III.	Mode d'action du RITUXIMAB	30
IV.	Pharmacocinétiques du RITUXIMAB	31
V.	Principales indications du RITUXIMAB	32
VI.	Effets indésirables du RITUXIMAB	32

C. Chapitre 3 : Thérapeutiques du SDRA 36

I.	Assistance ventilatoire au cours du SDRA	37
	1) Modes ventilatoires	37
	i. Ventilation a pression contrôlée	37
	ii. Ventilation a volume contrôlé	37
	iii. Bilevel positive airway pressure—airway pressure release ventilation (BIPAP-APRV)	40
	iv. Ventilation oscillatoire à haute fréquence	41
	2) L'adaptation de fraction inspirée en Oxygène (FIO ₂)	41
	3) Les objectifs de PaCO ₂ et de pH	42
	4) Le Réglage du volume courant	43
	5) Le Réglage de la pression expiratoire positive (PEP)	44
	6) Manœuvres de recrutement alvéolaire (MRA)	45
	7) La sédation au cours du SDRA	45
	8) La curarisation	46
	9) La position demi-assise	47
	10) Le décubitus Ventral (VD)	48
II.	Les Apports Liquidiens au cours du SDRA	50
III.	Les Traitements Adjuvants du SDRA	51
	1) Le monoxyde d'azote (NO)	51
	2) Les corticoïdes	52

3) Extra corporeal membrane oxygenation (ECMO)	55
IV. Traitement particulier du SDRA sous Rituximab : Plasmaphérèse	56
V. Monitoring et Surveillance	60
1) Surveillance respiratoire	60
2) Surveillance radiologique	63
3) Surveillance hémodynamique	63
4) Surveillance Infectieuse	63
5) Surveillance nutritionnelle	63
VI. Evolution	64
1) La durée d'hospitalisation	64
2) La durée de ventilation mécanique	64
3) La mortalité dans le milieu hospitalier	65
Conclusion	68
Résumés	70
Bibliographie	74

Introduction

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est un œdème pulmonaire pathologique qui survient à la suite d'une invasion directe ou indirecte des membranes capillaires alvéolaires. Il est associé à une inflammation pulmonaire, et une hypoxémie sévère [1]. Le SDRA a été décrit pour la première fois par l'équipe d'Ashbaugh en 1967 chez des soldats américains blessés pendant la guerre du Vietnam [2]. En fait, ces soldats blessés par balle, nécessitaient une intervention chirurgicale d'urgence et des transfusions sanguines, mais 2 à 3 jours plus tard, ils ont développé une détresse respiratoire aiguë avec une hypoxémie sévère, ne répondant pas à l'oxygène pur à haut débit et des opacités alvéolaires bilatérales sur la radiographie pulmonaire.

Depuis sa première description, le SDRA reste une entité clinique obscure. Ce qui a entraîné de multiples réajustements de sa définition. Plus récemment la définition de 2012, surnommée la nouvelle définition de "Berlin", établi par un consensus de 16 experts internationaux[3].

Parmi les nombreuses étiologies du SDRA ont été rapportés, certains médicaments qui peuvent altérer de façon directe ou indirecte la membrane alvéolo-capillaire. Parmi ces médicaments le rituximab (RTX), un anticorps monoclonal chimérique, introduit en thérapeutique en 1997.

Nous rapportons dans ce travail l'observation d'un cas de SDRA très probablement en rapport avec le rituximab.

L'objectif est de discuter les hypothèses physiopathologiques, les éléments de diagnostic positif ainsi que les aspects de la prise en charge de ces cas particuliers de SDRA.

Observation médicale

Il s'agit d'une femme âgée de 69 ans, admise en réanimation pour Détresse respiratoire aiguë. Dans ses antécédents nous trouvons une hépatite virale C traitée il y'a 10 ans, compliqué par Cryoglobulinémie mise sous anti-CD20 (Rituximab), dont la dernière cure a eu lieu 5 jours avant son admission à l'hôpital.

Trois jours après la dernière perfusion, la patiente a présenté une dyspnée d'aggravation progressive. L'évolution a été marquée par l'apparition d'une détresse respiratoire qui a conduit à son admission aux urgences de l'HMIMV puis au service de réanimation pour complément de prise en charge.

A l'admission :

La patiente est consciente, hémodynamiquement stable avec les signes de détresse respiratoire.

L'auscultation cardiaque normale.

L'auscultation pleuropulmonaire révélait des râles crépitants bilatéraux.

Le Bilan paraclinique a l'admission retrouve :

- Hb : 10 g/dl,
- GB : 29,000 éléments/mm³
- CRP : 32 mg/l
- Procalcitonine : 0.7 ng/ml
- Insuffisance rénale aiguë Urée : 1.50 g/l et Créatinine : 10 mg/l
- Electrophorèse des protéines trouve Hypogammaglobulinémie profonde à 2.6 g/l.
- La gazométrie artérielle a retrouvé une hypoxie profonde et une hypocapnie
- L'ECG était normal
- Angio-TDM Thoracique a montré un syndrome interstitiel diffus bilatéral intéressant les 2 champs pulmonaires avec une pleurésie bilatérale de faible abondance sans signe d'embolie pulmonaire.

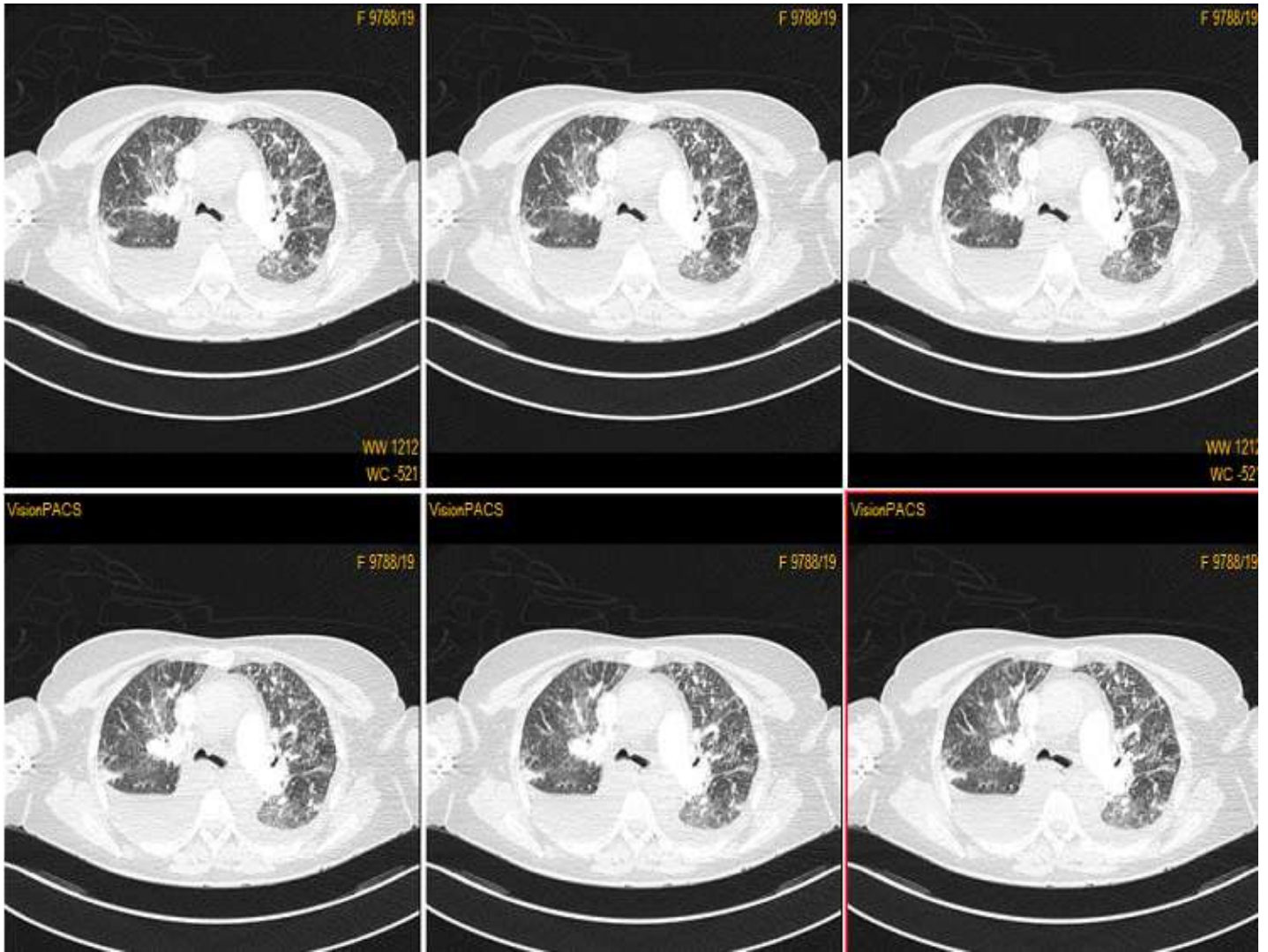


Figure 1 : L'Angio-Scanner montrant un syndrome interstitiel diffus bilatéral intéressant les 2 champs pulmonaires avec une pleurésie bilatérale de faible abondance sans signe d'embolie pulmonaire.

- Une Echocardiographie transthoracique a montré une cinétique globale et segmentaire conservées avec des pressions de remplissage cardiaque normale.

La patiente a reçu des séances itératives de la ventilation non invasive et a été mis sous antibiotiques à large spectre, des médicaments antiviraux, et corticostéroïdes.

Les recherches virologiques de FilmArray se sont révélées négatives. De même la sérologie du cytomégalovirus (CMV) et la recherche d'antigènes solubles légionnelles dans l'urine.

La patiente a reçu une cure d'immunoglobulines polyvalentes devant l'hypogammaglobulinémie, toujours sans amélioration.

Devant l'aggravation de la détresse respiratoire et de l'hypoxémie, la patiente a été intubée et mise sous respiration artificielle.

Un staff multidisciplinaire a émis l'hypothèse d'une toxicité respiratoire du rituximab devant l'absence de cause évidente, de recherche microbiologique négative et devant l'apparition de la détresse respiratoire quelques jours après la prise du produit. Il a été décidé de mettre la patiente sous bolus de 500 mg de méthylprednisolone pendant 3 jours et de discuter la plasmaphérèse.

En l'absence d'amélioration avec les corticostéroïdes, une plasmaphérèse a été initiée. La patiente a subi 2 séances et l'évolution a été marquée par une amélioration de son hématox avec un nettoyage radiologique permettant un arrêt de la respiration artificielle et l'extubation de la patiente (Figure 2, 3).



Figure 2 : L'évolution des images radiologiques qui montrent une amélioration partielle après la première séance.

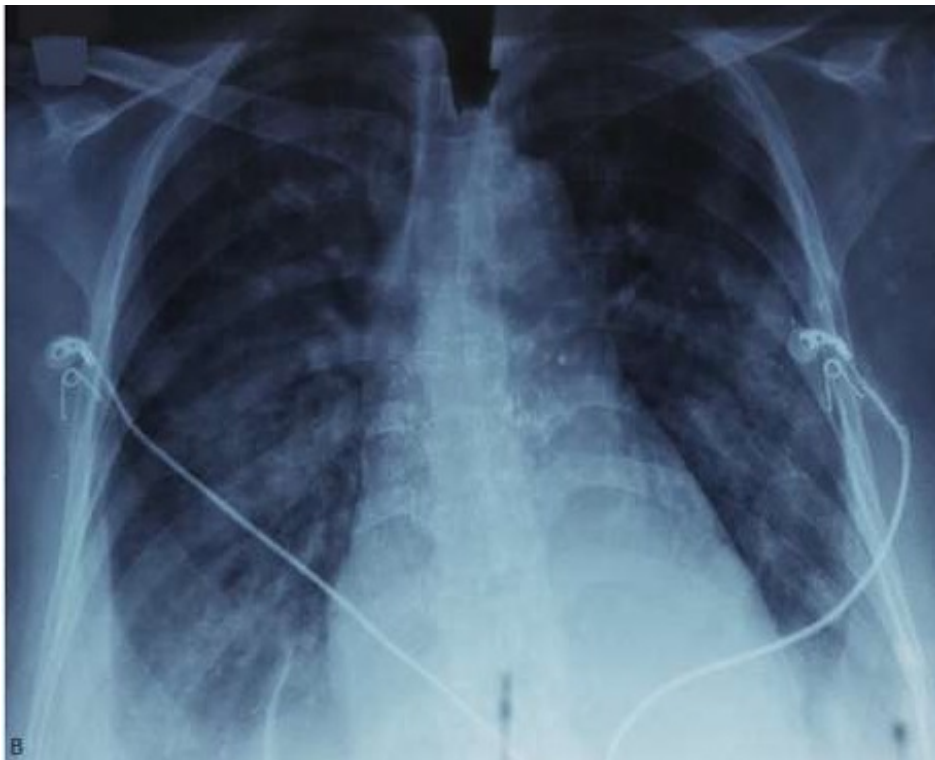


Figure 3 : L'évolution des images radiologiques qui montrent une amélioration nette après la deuxième séance.

La patiente était consciente mais très hypotonique avec des difficultés pour tousser et expectorer, ce qui nécessitait une ventilation non invasive et une kinésithérapie respiratoire. 24 heures plus tard, L'épuisement de la patiente a conduit à sa réintubation.

La patiente a ensuite développée une instabilité hémodynamique nécessitant l'introduction de drogues vasoactives, associée à une hypoxémie.

Une origine septique a été évoquée. L'évolution s'est rapidement faite vers un syndrome de défaillance multiviscérale et le décès de la patiente.

*Discussion
et revue de la littérature*

A. Chapitre 1 : Le Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe

I. Définition du SDRA

Depuis sa description par Ashbaugh en 1967 [2] . La définition du syndrome de détresse respiratoire aigüe a progressivement évolué selon différents critères radiologiques, cliniques et physiologiques.

Le SDRA est défini en 1994 par « AECC » la conférence de consensus américano-européenne comme :

- Début brutal d'une hypoxémie, avec un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mm Hg,
- Associée à des infiltrats pulmonaires bilatéraux
- Avec absence d'argument clinique en faveur d'une hypertension auriculaire gauche suspectée (ou pression capillaire pulmonaire mesurée < 18 mmHg)

Par la suite, on a distingué une entité clinique pas loin du SDRA, mais moins sévère ($200 < \text{rapport } \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300$ mm Hg), nommée **Acute Lung injury (ALI)** « agression pulmonaire aigüe » [4].

En 2012, cette définition a été révisé afin de tenir compte au mieux de l'amélioration de la pratique clinique et les connaissances physiopathologiques obtenues au cours des vingt dernières années.

En outre, cette définition americano européenne a progressivement démontré ses limites (Tableau 2) par rapport à la définition de Berlin révélée en 2012 [3].

	Définition AECC	Limites de la définition AECC	Apports de la définition de Berlin
Survenue	Installation aiguë	Pas de définition du terme « aigu »	Spécifie le délai de survenue pour le terme « aigu »
Entité ALI	Tous les patients avec $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg	Interprétation à tort puisque $PaO_2/FiO_2 = 201-300$, conduit à confondre ALI et SDRA	- 3 sous-groupes mutuellement exclusifs de SDRA, catégorisés selon la sévérité. - Disparition du terme ALI
Oxygénation	$PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg (quelle que soit la PEP)	Incohérence de rapport PaO_2/FiO_2 en raison de l'effet de la PEP et/ou de la FiO_2	- Niveau de PEP Minimal proposé pour chacun des sous-groupes - Effet de la FiO_2 moins pertinent dans le sous-groupe de SDRA sévère
Radiographie thoracique	Infiltrats bilatéraux sur le cliché de face	Faible fiabilité inter-observateurs pour l'interprétation des clichés	- Critères radiographiques clarifiés - Exemples de clichés fournis
PAP0	$PAP0 \leq 18$ mmHg au cathétérisme cardiaque droit ou absence d'argument pour une hypertension auriculaire gauche	- Une PAP0 élevée et un SDRA peuvent coexister - Faible fiabilité inter-observateur concernant la PAP0 mesurée et les critères d'insuffisance cardiaque congestive	- Mesure de la PAP0 retirée - L'œdème pulmonaire cardiogénique n'est pas la principale cause de l'insuffisance respiratoire aiguë - Création de scénarios cliniques pour aider à exclure les œdèmes cardiogéniques
Facteurs de risque	Absence	Non formellement pris en compte dans la définition	- Pris en compte de la présence ou non de facteurs de risque - en l'absence de facteur identifié, nécessité d'éliminer objectivement l'œdème pulmonaire cardiogénique

AECC : conférence de consensus américano-européenne ; ALI : acute lung injury ; FiO_2 : fraction inspirée en oxygène ; PaO_2 : pression partielle en oxygène du sang artériel ; PAP0 : pression artérielle pulmonaire d'occlusion ; PEP : pression expiratoire positive ; SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Tableau 1 : Les limites de la définition américano européenne (1994) et moyens d'y atténuer avec la nouvelle définition du syndrome de détresse respiratoire aiguë {SDRA} de Berlin [3].

Un modèle de SDRA a été établi à partir de épreuves cliniques, radiologiques et physiologiques pour aboutir à une pré-définition distinguant trois stades de SDRA de sévérité différente s'écartant mutuellement : Mineur, modéré, Sévère.

Cette pré-définition a ensuite été validée expérimentalement et comparée à l'ancienne définition sur une large cohorte de 4189 patients sorti de 7 études publiées auparavant (3 études cliniques et 4 physiologiques et données radiographiques), tout en analysant leur capacité respective à prédire le devenir des patients (mortalité avec durée de ventilation mécanique) [3].

La validation a autrement pris en compte secondairement des critères pour le SDRA sévère :

- Radiologiques : sévérité radiographique avec 3 ou 4 quadrants atteints
- Physiologiques :
 - Pression expiratoire positive (PEP) > 10 cmH₂O
 - Compliance respiratoire statique (Crs) < 40 ml/cmH₂O
 - Volume (**ventilation**) minute (VE) corrigée > 10 l/min pour la sous-classe de SDRA (**VE_{corr} = VE × PaCO₂/40**)

Cette validation radio clinico- physiologique a finalement permis de compléter à la nouvelle définition du SDRA, dite « définition de Berlin » (Tableau 3) [3]. Durant la préparation de ce travail, seuls les patients présentant SDRA répondant aux critères de Berlin ont été inclus.

Syndrome de détresse respiratoire aiguë	
Survenue	Apparition ou aggravation de symptômes respiratoires dans les 7 jours d'une pathologie clinique aiguë identifiée
Imagerie thoracique*	Opacités bilatérales, non pleinement expliquées par la présence d'épanchements pleuraux, d'atélectasies lobaires/pulmonaires ou de nodules pulmonaires
Origine de l'œdème pulmonaire	- Insuffisance respiratoire non pleinement expliquée par une insuffisance cardiaque congestive ou une surcharge volémique - En l'absence de facteur de risque, nécessité d'exclure un œdème cardiogénique par une procédure objective (ex : échocardiographie...)
Oxygénation** et stades de gravité du SDRA	
Mineur	200 mmHg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mmHg avec PEP ou CPAP ≥ 5 cmH ₂ O***
Modéré	100 mmHg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 mmHg avec PEP ≥ 5 cmH ₂ O
Sévère	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 mmHg avec PEP ≥ 5 cmH ₂ O

FiO₂ : fraction inspirée en oxygène ; PaO₂ : pression partielle en oxygène du sang artériel ; CPAP : *continuous positive airway pressure* ; PEP : pression expiratoire positive ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë.

*Radiographie thoracique ou tomodensitométrie thoracique

**Si l'altitude est supérieure à 1000 m, le facteur de correction doit être calculé de la façon suivante : PaO₂/FiO₂ × (pression barométrique/760)

***Peut être délivrée sous ventilation non invasive dans le groupe de sévérité mineure.

Tableau 2 : La définition « de Berlin » du Syndrome de détresse respiratoire aiguë [3].

Stades	PaO2/FiO2 Avec PEP \geq 5cmH2O
Mineur	200-300
Modéré	100-200
Sévère	\leq 100

Tableau 3 : Les stades de gravité du SDRA [3].

II. Épidémiologie

1) Epidémiologie du SDRA

A cause du vieillissement de la population d'une part, et de l'augmentation des facteurs de risque, particulièrement l'immunodéficience d'autre part [5], l'incidence de SDRA est en augmentation. Presque 15% des patients admis en service de réanimation présentent un SDRA. Des études ont évalué la prévalence du SDRA à 15.8% chez les patients sous respiration artificielle [6].

Cette prévalence dépend essentiellement de la définition d'un processus incluant toute atteinte pulmonaire progressive, ce qui est difficile à déterminer dans la pratique courante.

Depuis le début de l'identification du SDRA en tant qu'entité définie, plusieurs études ont essayé d'apporter des informations sur l'épidémiologie du SDRA. La plupart d'entre elles sont basées sur la définition de l'AECC.

2) La variabilité du SDRA entre différents continents

Il est étonnant d'observer l'énorme variabilité de l'incidence du SDRA, toutes catégories de SDRA confondues, entre les populations [7] de différents continents :

- Amérique du Sud (10,1 pour 100 000 personnes-années) [8].
- États-Unis (78,9 pour 100 000 personnes-années) [9]

- Europe (17,9 pour 100 000 personnes-années)[10]
- Australie (34 pour 100 000 personnes-années)[11], avec une diversité géographique associée.

Par ailleurs, dans les pays du même continent, comme l'Europe, l'incidence du SDRA varie continuellement, allant de 10,6 pour 100 000 années-personnes en Finlande [12], à 17,9 pour 100 000 années-personnes en Scandinavie [10], à 25,5 pour l'Espagne [13].

C'est notamment le cas des études menées sur l'hospitalisation[7], montrant que le SDRA varie de 7,1% [14] à 12,5% [15] de toutes les admissions dans les USI en Europe à 19% des admissions dans les USI en Irlande [16].

III. Physiopathologie du SDRA

La physiopathologie du Syndrome de détresse respiratoire aiguë est très complexe.

1) Atteinte de la membrane alvéolo-capillaire

On peut la séparer en 3 phases successives :

i. La phase exsudative [Figure 5]

Dans la phase exsudative, les polynucléaires neutrophiles PNN sont présents en grand nombre dans [LBA] le liquide de lavage broncho alvéolaire, soit par la mobilisation (IL-8 sécrétée par les macrophages alvéolaires activés, les fibroblastes interstitiels et les cellules endothéliales), soit par l'arrêt de leur apoptose.

Les Polynucléaires neutrophiles recrutés vont être activés et altérer les cellules épithéliales, spécialement les cellules alvéolaires de type 1 [P I], par la libération de radicaux libres provenant de l'oxygène, le facteur activateur plaquettaire, les leucotriènes, les diverses protéases. La membrane alvéolaire est à la fois découverte du fait de la destruction des P I et recouverte de membranes hyalines.

Cette réponse inflammatoire peut s'exporter dans l'ensemble de la circulation systémique, surtout sous l'effet de la ventilation mécanique et contribuer au syndrome de défaillance multi-viscérale.

La balance pro coagulante / fibrinolyse est déséquilibrée au profit du premier état au sein du compartiment alvéolaire, comme l'atteste l'existence de fibrine dans le LBA et à la surface des membranes hyalines.

L'état pro-coagulant pulmonaire éclaircit la présence de micro-thrombus capillaires participant à l'hypertension artérielle pulmonaire et à l'aggravation de l'espace mort alvéolaire, qui constitue un facteur pronostic indépendant de décès dans le SDRA.

Les cellules alvéolaires épithéliales de type 2 [P II] sont également lésées. Ce qui donne une diminution de la production de surfactant (favorisant le collapsus des unités alvéolaires terminales et l'atélectasie), et une détérioration de la clairance de l'eau pulmonaire gênant l'absorption de l'œdème pulmonaire [17].

Dans l'ensemble :

- PNN entraînent des lésions :
 - PI
 - PII
- L'hypercoagulabilité entraîne :
 - L'hypertension artérielle pulmonaire {HTAP}
 - L'augmentation de l'espace mort

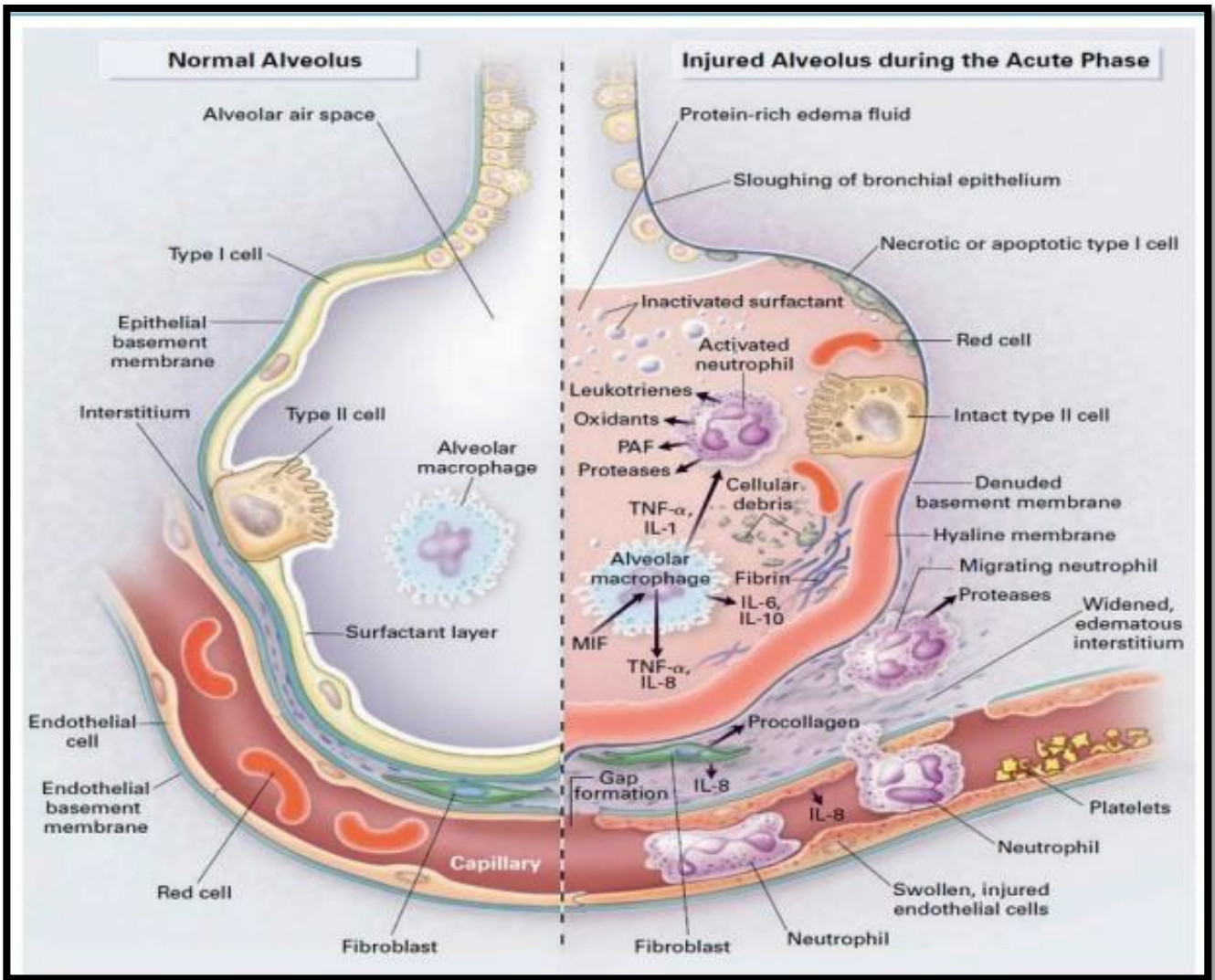


Figure 4 : La phase aigüe du SDRA [18].

ii. La phase fibro-proliférative et production de collagène :

Au cours de cette phase, il y a une prolifération de P II avec des dépôts de collagène dans les travées aériennes éloignées. L'augmentation de la concentration du procollagène III dans le LBA est liée à l'existence d'une fibrose histologique au cours du SDRA.

L'hypoxémie est corrélée à une augmentation du shunt intra pulmonaire secondaire à la fuite massive du volume pulmonaire aéré.

La vasoconstriction pulmonaire hypoxique est altérée, le maintien de l'hypoperfusion dans des zones mal ventilées peut également entraîner une hypoxémie[17,18].

Au total :

- Une prolifération des P II
- Existence des dépôts de collagène dans les espaces aériens distaux
- La compliance pulmonaire altérée

iii. La phase de fibrose :

C'est une phase caractérisée par l'installation de la fibrose pulmonaire qui dépasse toutes les mesures thérapeutiques.

2) La perte de volume pulmonaire aéré : {Principe Baby Lung}

La diminution du volume pulmonaire aéré est une caractéristique majeure du SDRA, qui se manifeste par une réduction de la capacité résiduelle fonctionnelle d'environ 500 ml par rapport à 2500 à 3000 ml chez les sujets sains.

Cette diminution d'aération est due à :

- 1- Atélectasie due au collapsus des espaces aériens distaux par compression, ou par excès de masse tissulaire associé à l'inflammation pulmonaire, ou par dénitrogénéation des alvéoles chez les patients recevant une FiO₂ plus que 0.80 au cours de la ventilation artificielle. La diminution d'aération s'accroît des régions antérieures vers les régions postérieures du dos du patient grâce au double impact

de la gravité et du poids du poumon. Le SDRA entraîne un poumon plus de deux fois plus lourd que le poumon d'un sujet sain, 2589 ± 1201 g contre 1292 ± 198 g (\pm DS)

2- Rôle exacerbant de certaines interventions thérapeutiques :

- position de décubitus dorsal prolongé,
- la sédation,
- la curarisation,
- le bilan hydrique positif,
- les faibles volumes courants.

3- Rôle d'autres causes comme l'hyperpression abdominale qui change l'emplacement du diaphragme en direction crâniale et augmente la pression pleurale dans les régions caudales et dorsales[18].

Dans l'ensemble, le principe BABY LUNG :

Correspond à :

- la diminution de volume pulmonaire aéré
- la diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF)

Les causes :

- Atélectasie :
 - La compression
 - La dénitrogénéation des alvéoles
 - Un excès de masse tissulaire
- Thérapeutique :
 - La position en décubitus dorsal prolongé
 - La sédation
 - La curarisation
 - Le bilan hydrique positif
 - Les faibles volumes courants
- L'hyperpression abdominale

3) Les répercussions ventilatoires du SDRA

Parmi les caractéristiques du SDRA l'hétérogénéité de la perte d'aération. Il coexiste au niveau du poumon des zones normalement aérées (territoires antérieurs, céphaliques), des zones non aérées ou faiblement aérées (territoires postérieurs, dorsales), et aussi des territoires plus en moins réaérables [Figure 6,7] [18].

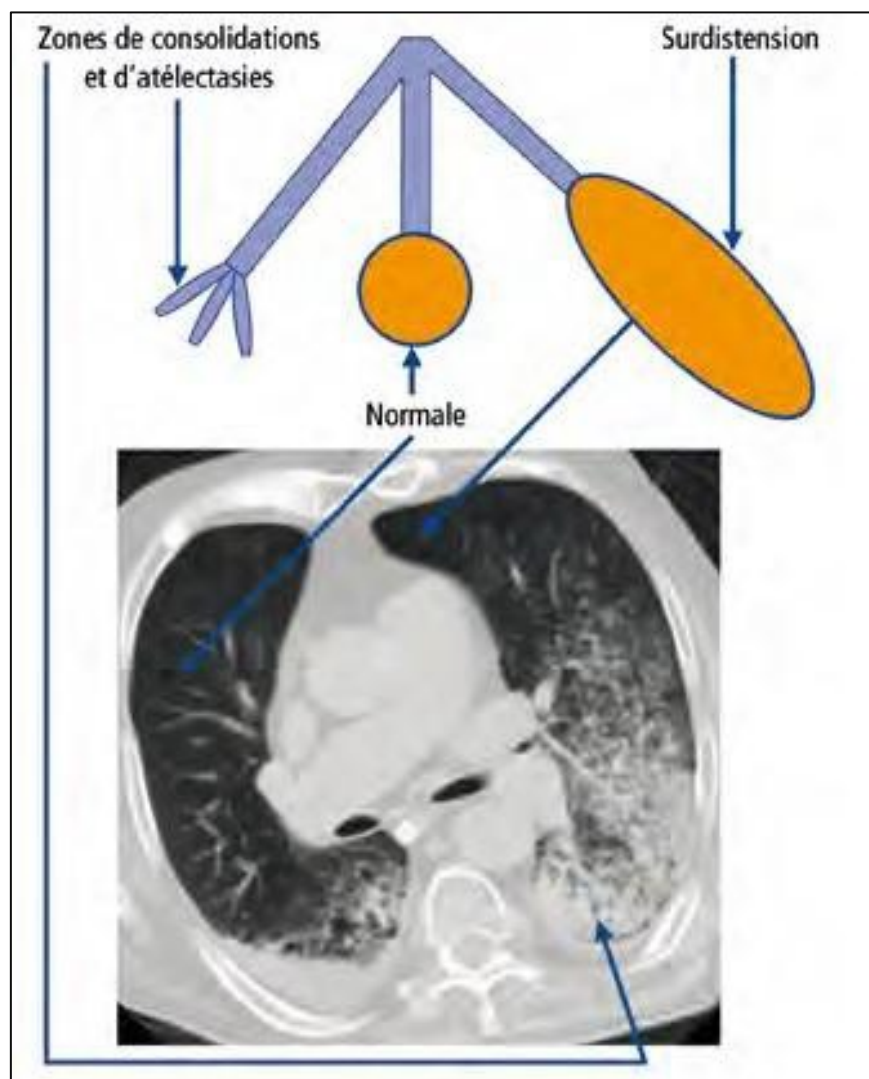


Figure 5 : L'hétérogénéité de la perte d'aération au cours du SDRA.

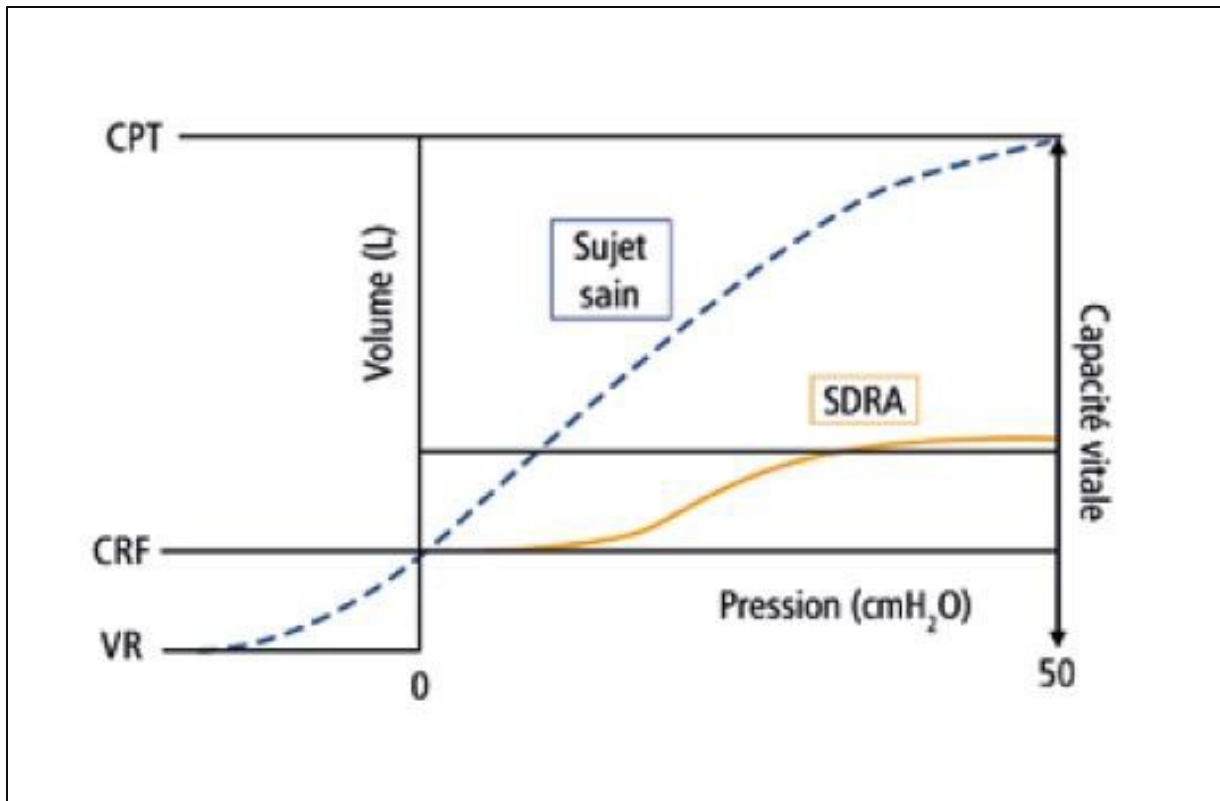


Figure 6 : La comparaison des courbes pression-volume entre un patient atteint du SDRA et d'un sujet sain.

Chez un patient atteint de SDRA, l'insufflation d'un même volume par rapport à un sujet sain entraîne une augmentation excessive de pression car la compliance pulmonaire est effondrée [18].

Le facteur d'hétérogénéité rend notamment difficile la régulation de la ventilation mécanique car il y a le risque de surdistension des zones saines par augmentation du volume courant.

Cependant, la surdistension des zones saines doit être évitée car la distension des parois alvéolaires est responsable des lésions pulmonaires de la ventilation mécanique, Ventilatory Induced Lung Injury (VILI).

On remarque :

- Le résultat de pressions d'insufflation trop élevées → **le barotraumatisme**.
- Le résultat de volumes insufflés trop élevés → **le volotraumatisme**.

- La succession des phases d'ouvertures et de fermeture des alvéoles résultant des lésions de cisaillement qui vont accélérer la production de cytokines pulmonaires pro inflammatoires → **le biotraumatisme**
- La ventilation de SDRA actuelle, est conçue pour diminuer les pressions et les volumes d'insufflation. Cependant, une pression de plateau trop basse peut entraîner un risque de dérecrutement et d'atélectasies → **l'atélectraumatisme.**

Une compréhension optimale de la physiopathologie peut limiter le risque d'IVL en déterminant le meilleur moyen pour ajuster les paramètres de la ventilation mécanique [19].

IV. Etiologies

1) Causes Habituelles de SDRA

Le SDRA survient après des lésions pulmonaires ou extra pulmonaires. Entre 50 % et 75 % des SDRA sont causés par des problèmes pulmonaires directs, le plus souvent des pneumonies bactériennes, et plus rarement des pneumonies virales, ou des pneumonies après aspiration du contenu gastrique. Parmi les causes extra-pulmonaires, la septicémie est la plus fréquente (environ 20 % à 40 %).

Pathologies pulmonaires directes (55% -75%)	Pathologies pulmonaires indirecte (25% - 55%)
✓ Pneumopathie infectieuse	✓ Septicémie
✓ Pneumopathie d'inhalation	✓ Choc de toute étiologie
✓ Œdème de reperfusion	✓ TRALI
✓ Embolie amniotique	✓ CIVD
✓ Inhalation	✓ Polytraumatisme
✓ Embolie graisseuse	✓ Intoxication
✓ Noyade	✓ Pancréatite aiguë
✓ Contusion pulmonaire	✓ Traumatisme craniocérébrale
	✓ Pontage cardio-pulmonaire
	✓ Brulures

Tableau 4 : Les étiologies habituelles de SDRA .[18]

2) Causes inhabituelles

Parmi les causes inhabituelles on trouve

i. Les thérapies Ciblées

a) RITUXIMAB

1. Epidémiologie du SDRA induit par RITUXIMAB

Les biothérapies ciblées peuvent provoquer une variété d'effets secondaires, parfois graves, qui peuvent affecter le système respiratoire. Les manifestations cliniques et radiologiques sont multiples et des effets iatrogènes doivent être suspectés en présence de symptômes respiratoires chez les patients recevant une biothérapie, avec la perspective d'une pneumonie interstitielle diffuse parfois très sévère, de granulomes et d'anomalies auto-immunes[20].

La survenue du SDRA induit par rituximab semble être rare, mais les données sur l'incidence et la prévalence sont limitées. Sur un total de 121 cas de lésions pulmonaires associées au rituximab, 3 cas ont développés SDRA avec une insuffisance respiratoire aiguë et des infiltrats diffus bilatéraux sur la radiographie thoracique et scanner[21].

Dans notre observation, la survenue du SDRA a été rattachée à une potentielle toxicité du Rituximab devant la survenue de la détresse respiratoire dans quelques jours suivant la perfusion du produit, l'absence d'autres causes évidentes et des recherches microbiologiques qui sont revenues toutes négatives.

Diagnostic	Cas
PI	64
PI avec fibrose interstitielle et alvéolite desquamative	1
PI avec fibrose interstitielle	1
PI avec granulomes et infiltrats lymphocytaires alvéolaires	1
PI avec bronchiolite hémorragique	1
PI avec pneumonie diffuse lymphocytaire	1
PI avec Pneumonie d'hypersensibilité avec granulomes, hémorragie alvéolaire et lymphocytose	1
Idem que ci-dessus, plus éosinophilie et fibrose	1
Fibrose pulmonaire avec hémorragie pulmonaire	1
Fibrose pulmonaire avec atélectasie, bronchectasie et organisation	1
Fibrose pulmonaire avec hémorragie alvéolaire et pneumonie organisée	1
SDRA induit par une lésion pulmonaire	3
Pneumonie alvéolo-interstitielle avec insuffisance respiratoire aiguë	1
Hémorragie pulmonaire	1
Bronchiolite organisée (BOOP)	17
Pneumopathie interstitielle non spécifiée	15
Pneumonie aiguë fibrineuse et organisée	1
Alvéolite desquamative et histiocytose sinusoïdale	1
Lésions alvéolaires diffuses d'origine médicamenteuse	1
Pneumonie/pneumonite sans agent infectieux identifié ou enregistré	4
Pneumonie organisée avec fibrose organisée	1
Syndrome de libération de cytokines entraînant des lésions pulmonaires	1
Pneumonie médicamenteuse entraînant une insuffisance respiratoire aiguë	1

Tableau 5 : Les diagnostics des complications pulmonaires associées au RITUXIMAB selon l'unité de recherche en rhumatologie de l'hôpital d'Addenbrooke [21].

Conformément à la méthodologie des revues Cochrane, une revue systématique de la littérature a été réalisée pour les rapports de cas en anglais ou en français indexés dans PubMed entre 1997 (année d'homologation du rituximab) et septembre 2008 [22].

Des cas de maladies pulmonaires attribuées au rituximab (n45) ont été recensés, avec trois types d'apparition. La présentation la plus fréquente était la pneumonie organisée hypoxémique aiguë/subaiguë (n37), débutant 2 semaines après la dernière perfusion (souvent autour du quatrième cycle) et se résolvant, dans la plupart des cas, à condition qu'une glucocorticothérapie soit administrée rapidement. Un syndrome de détresse respiratoire aiguë est survenu chez cinq patients, en quelques heures et généralement après la première perfusion. Chez les trois autres patients, une pneumonie organisatrice macro nodulaire s'est développée insidieusement longtemps après le traitement par rituximab et a répondu aux corticoïdes. Huit patients sont décédés. D'après le délai d'apparition, les symptômes et les réponses à l'arrêt et à la reprise du rituximab et d'autres médicaments, 13 cas étaient hautement compatibles et 32 étaient compatibles avec une pneumonie induite par le rituximab[22].

2. Mécanisme du SDRA sous RITUXIMAB

Le rituximab exerce son effet thérapeutique contre les cellules CD20 positives en induisant l'apoptose et la cytotoxicité à médiation cellulaire et en activant la cascade du complément[23].

Les patients traités par rituximab présentent des taux de facteur de nécrose tumorale alpha et de complément C3a significativement plus élevés [24].

Ce milieu pro-inflammatoire pourrait bien être le facteur déterminant de l'augmentation soudaine de la perméabilité alvéolaire pulmonaire et de l'inflammation conduisant au SDRA [24–27].

Les trois présentations cliniques des maladies pulmonaires induites par le rituximab peuvent différer quant à leur mécanisme sous-jacent.

Le SDRA à apparition précoce n'est probablement pas lié à l'hypersensibilité. En effet, on s'attendrait à ce qu'une hypersensibilité immédiate produise des symptômes quelques minutes après le début de la perfusion.

Cependant, les symptômes du SDRA commencent après quelques heures, ce qui suggère Le syndrome de libération de cytokines lié au syndrome de lyse tumorale [28].

Ce mécanisme est cohérent avec l'apparition d'un SDRA précoce chez les patients recevant plusieurs agents cytotoxiques et lors du premier cycle, c'est-à-dire lorsque la charge tumorale est la plus importante, ou avec des cellules B malignes en circulation.

De même, le SDRA d'apparition précoce est extrêmement rare chez les patients traités par le rituximab seul pour des maladies systémiques. La réponse négative à la reprise du traitement chez deux patients et l'efficacité inégale de la prémédication (10 % seulement dans les essais cliniques) viennent également étayer ce mécanisme [29].

L'insuffisance respiratoire attribuable au rituximab a été décrite schématiquement dans trois tableaux principaux [22], en plus du tableau des réactions allergiques parfois observées lors de l'administration, malgré la prescription systématique de corticoïdes :

- SDRA avec infiltrats bilatéraux pouvant survenir dans les 24 heures suivant la première dose. Dans ce contexte, une véritable hémorragie alvéolaire a été décrite de manière anormale. Ce mécanisme peut être lié à la libération d'un grand nombre de cytokines lors de la lyse des cellules cancéreuses et est donc plus fréquent dans les indications anticancéreuses du médicament.
- Une Pneumopathie interstitielle diffuse (PID) plus tardive peut survenir avec des symptômes tels que fièvre, toux, dyspnée, hypoxémie et des râles crépitants à l'examen clinique. L'imagerie thoracique montre des infiltrats alvéolaires bilatéraux. Huguette Lioté et al. ont montré que ces PID survenaient en moyenne 2 mois après la première dose de rituximab [22].
- Enfin, le cas d'apparition très tardive de l'image des nodules denses et même volumineux a également été décrits.

Dans la plus grande revue à ce jour, sur 121 cas de lésions pulmonaires associées au rituximab, il y a 3 cas de SDRA, se présentant comme dans notre cas avec une insuffisance respiratoire aiguë et des infiltrats diffus bilatéraux sur la radiographie thoracique et scanner. [21]

b) Les autres thérapies ciblées

Les médicaments récemment utilisés pour traiter le cancer, tels que les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, peuvent provoquer des effets iatrogènes respiratoires fréquents. Les thérapies ciblées pour les maladies rhumatismales ne font pas l'exception, et la polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie classique pour laquelle la recherche de médicaments est difficile. Si un signe respiratoire est suspectée, il doit être dangereux, d'autant plus que le rhumatisme lui-même est associé à diverses exacerbations des maladies pulmonaires [30].

Les thérapies Ciblées peuvent provoquer des effets secondaires multiples, parfois graves, qui affectent tous les niveaux du système respiratoire [31].

	Fréquence EIR	Délai	PID	SDRA	Exacerbation de PID préexistantes	Réactions systémiques	Sarcoid-like	Nodules	Autres présentations respiratoires	Risque infectieux
Agents anti-TNFs Étanercept Adalimumab Golimumab Infliximab Certolizumab	5	PID > 3 mois Granulomatose : 1 mois à plusieurs années	++ modérée à sévère + Fibrose	++	++	++ Lupus ++ anomalies auto-immunes vascularites	++ (> étanercept)	+	Épanchement pleuraux HA Asthme	+++
Rituximab Ac anti-CD20	4	Aigu < 24 h 1 ^{re} injection PID : après 4 cures PO, nodules : tardif	+ modérées à sévères Fibroses	+	-	+ Anomalies auto-immunes ++ Réaction d'hypersensibilité anaphylaxie ANA +	+	+	HA Œdème pulmonaire PO	+++
Abatacept Ac anti-CTLA4-Ig	2	Aigu	Sévère	+	+	ANA +	-	-	PEO	-
Tocilizumab (Sarilumab)	1	Mois ?	+	-	+	ANA +	+	-	PO	+
Anti-IL6 Belimumab Ac anti-BLyS	1	Aiguë	-	-	-	Anaphylaxie	-	-	-	?
Anakinra Antagoniste de l'IL-1R	1	-	-	-	+?	Anaphylaxie	+ (cutané)	-	-	+
Canakinumab Ac anti-IL1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Ustékinumab Ac anti-IL12/IL23	1	?	+ peu sévères ?	-	-	-	+	-	PEO Pneumopathie d'hypersensibilité	++

Tableau 7 : Les Principaux effets indésirables des thérapies ciblées [20]

I. Chapitre 2 : RITUXIMAB ET SES EFFETS SECONDAIRES

I. Définition

Le rituximab est un anticorps monoclonal dirigé contre la molécule CD20 qui est présent à la surface des lymphocytes B du stade pré-B au lymphocytes B matures. C'est un anticorps chimérique fabriqué par domaine constant humain et domaine variable murin.

II. La molécule CD20

Le CD20 a été le premier antigène de différenciation des lymphocytes B humains identifié à l'aide d'un anticorps monoclonal. C'est une protéine aglycosylée de 297 acides aminés (35 kD) à l'état basal avec 4 domaines transmembranaires, deux N et C terminal intracellulaire et un petit domaine extracellulaire. Sa fonction n'est toujours pas claire, peut être lié à la réglementation des ions calcium traversant la membrane cytoplasmique des cellules B. La molécule CD20 peut représenter un canal calcique lié ou modulant la fonction d'un transporteur de calcium sans lui être associé. [32]

La structure de la molécule CD20, notamment la présence de quatre domaines transmembranaires, sa liaison dans les dimères et l'apparition de flux calciques transmembranaires dans différents types cellulaires transfectés avec cette molécule, suggèrent que la présence de calcium spécifique du CD20 joue un rôle en modulant la concentration de calcium cytoplasmique. Le CD20 peut intervenir dans la régulation de la prolifération des lymphocytes B.

En fait, les changements de concentration de calcium cytoplasmique déterminent la transition d'un cycle cellulaire à un autre, comme de la phase G0 à la phase G1 (augmentation de la concentration de calcium cytoplasmique) ou de la phase G1 à S (diminution de la concentration de calcium cytoplasmique). D'autres rôles potentiels de CD20 incluent la transduction de signaux exogènes pour stimuler et faire proliférer les lymphocytes B. Cette transduction se fera par phosphorylation de la molécule CD20 par diverses enzymes dont la phospholipase C. [33]

III. Mode d'action du RITUXIMAB

Les fonctions mêmes de la cible (CD20) du rituximab n'étant que partiellement connues, le mode d'action de cet anticorps est également mal connu. Par conséquent, le rituximab peut induire une déplétion lymphocytaire B à travers plusieurs mécanismes qui peuvent être associés à :

- 1) Cytotoxicité médiée par le complément ou CDC (complement dependent cytotoxicity).
- 2) Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps ou ADCC.
- 3) Arrêt du cycle cellulaire et apoptose des cellules B.

La liaison du rituximab à sa cible induit que la conformation de la molécule CD20 passe par phosphorylation. Il en résulte une augmentation du flux de calcium du secteur intracellulaire, augmentant ainsi la concentration de calcium intracellulaire suite à un blocage du cycle cellulaire en phase S.

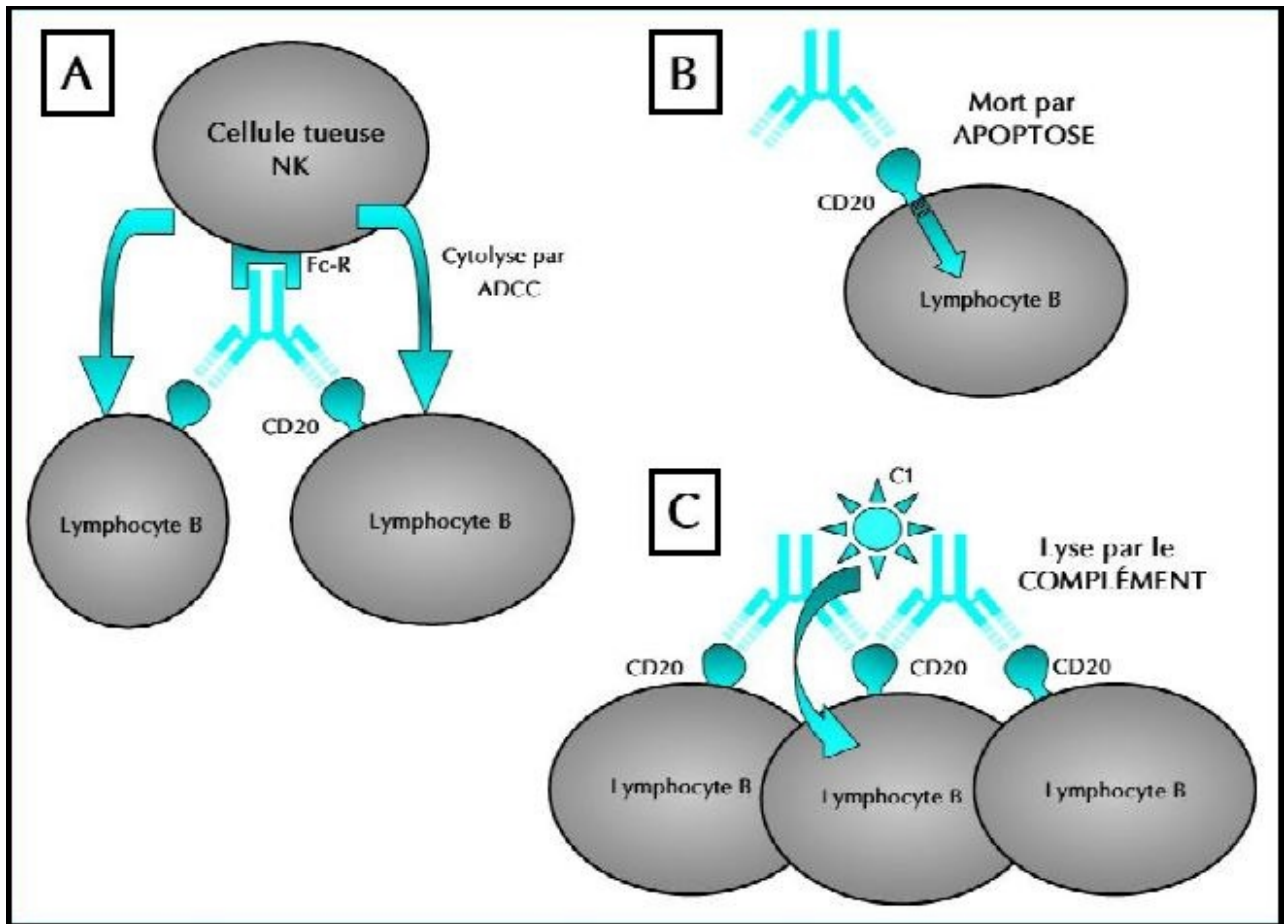


Figure 7 : Les mécanismes d'action du rituximab anti CD20 [34].

IV. Pharmacocinétique du RITUXIMAB

L'administration de rituximab induit une déplétion significative en lymphocytes B 24 à 48 heures après la première perfusion. La demi-vie du rituximab est estimée à 120 heures. Cependant, pour des raisons inconnues, le rituximab a été détecté dans le plasma des patients traités 6 à 9 mois après l'arrêt de la perfusion. Ainsi, la déplétion en B induite par le rituximab a persisté pendant 6 à 9 mois. La récupération du pool normal de cellules B prend 9 à 12 mois après la fin du traitement .[35]

V. Les principales indications du RITUXIMAB

Le rituximab est un anticorps chimérique anti-CD20 humain/murin. Il est apparu dans les années 2000 comme traitement du lymphome hodgkinien. Aujourd'hui son spectre d'utilisation s'est élargie, notamment pour d'autres types d'hémopathies malignes ainsi que pour les maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde et la Cryoglobulinémie .[36]

Les principales indications du RITUXIMAB sont les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens [37], la leucémie aigüe lymphoblastique, la leucémie lymphoïde chronique, et le lymphome folliculaire .[38]

De plus, il est actuellement utilisé pour traiter les formes sévères de plusieurs maladies auto-immunes, telles que l'anémie hémolytique, la Cryoglobulinémie, le purpura thrombocytopénique, le lupus et la polyarthrite. Il est utilisé pour traiter les lymphomes causés par le virus EBV suite à une greffe d'organe ou de moelle osseuse. Enfin, il est utilisé dans une forme particulière de rejet d'organe appelée le rejet vasculaire aigu par des mécanismes humoraux.[39]

VI. Effets indésirables du Rituximab

Le profil général de sécurité de RITUXIMAB dans le lymphome non hodgkinien est basé sur les données obtenues chez les patients au cours des études cliniques et depuis la commercialisation. Ces patients ont reçu principalement RITUXIMAB en monothérapie (en traitement d'induction ou en traitement d'entretien après le traitement d'induction) ou en association avec une chimiothérapie.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients recevant RITUXIMAB étaient des réactions liées à la perfusion, qui se sont produites lors de la première perfusion chez la plupart des patients. L'incidence des symptômes liés à la perfusion a diminué de manière significative avec les perfusions suivantes, à moins de 1 % après le 8ème Cure.

Dans les études cliniques, des événements infectieux (principalement bactériens et viraux) sont survenus chez environ 30 à 55 % des patients atteints de lymphome non hodgkinien.

Les effets indésirables graves les plus souvent rapportés ou observés étaient :

- Des infections
- Des événements cardio-respiratoires
- Des réactions liées à la perfusion (Syndrome de relargage cytokines).

	Ensemble de la population des études de phase II		Population de l'étude de phase II	
	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent	Fréquent
Réactions liées à la perfusion		Hypertension, rash, prurit, frisson, pyrexie, rhinite, irritation laryngée		Hypertension, nausées, rash, pyrexie, prurit, urticaire, irritation laryngée, bouffées vasomotrices, hypotension
Affections gastro-intestinales		Dyspepsie		Dyspepsie
Infections et infestations	Tout type d'infection	Infections des voies urinaires	Tout type d'infection, Infections des voies respiratoires hautes	
Troubles des métabolismes et de la nutrition				Hypercholestérolémie
Affections musculosquelettiques		Arthralgie/douleurs ostéo-musculaires		Arthralgie/douleurs ostéo-musculaires, arthrose
Affections du système nerveux		Migraine		Paresthésies

Tableau 7 : Le résumé des effets secondaires observés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par RITUXIMAB pendant l'études cliniques (Phase 2 et 3).

[40]

D'autres effets secondaires ont été observés tels que l'atteinte pulmonaire [41]. Les manifestations respiratoires allaient de simples manifestations transitoires à une véritable détresse respiratoire nécessitant une ventilation mécanique.

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë est l'une des complications fatales décrites, et à notre connaissance, il a été peu rapporté dans la littérature [42,43]. La physiopathologie exacte de l'atteinte pulmonaire est encore peu claire, mais l'implication immunologique est clairement démontrée. Elle est probablement due au dépôt de complexes immunitaires sur la membrane alvéolocapillaire responsable d'une inflammation avec une fuite capillaire, ou bien elle est secondaire à une réaction inflammatoire après des perfusions répétées de RTX [44].

C. Chapitre 3 : THERAPEUTIQUES DU SDRA

L'objectif de ce chapitre est de décrire les principes du traitement ventilatoire et non ventilatoire du SDRA sur la base des données récentes de la littérature.

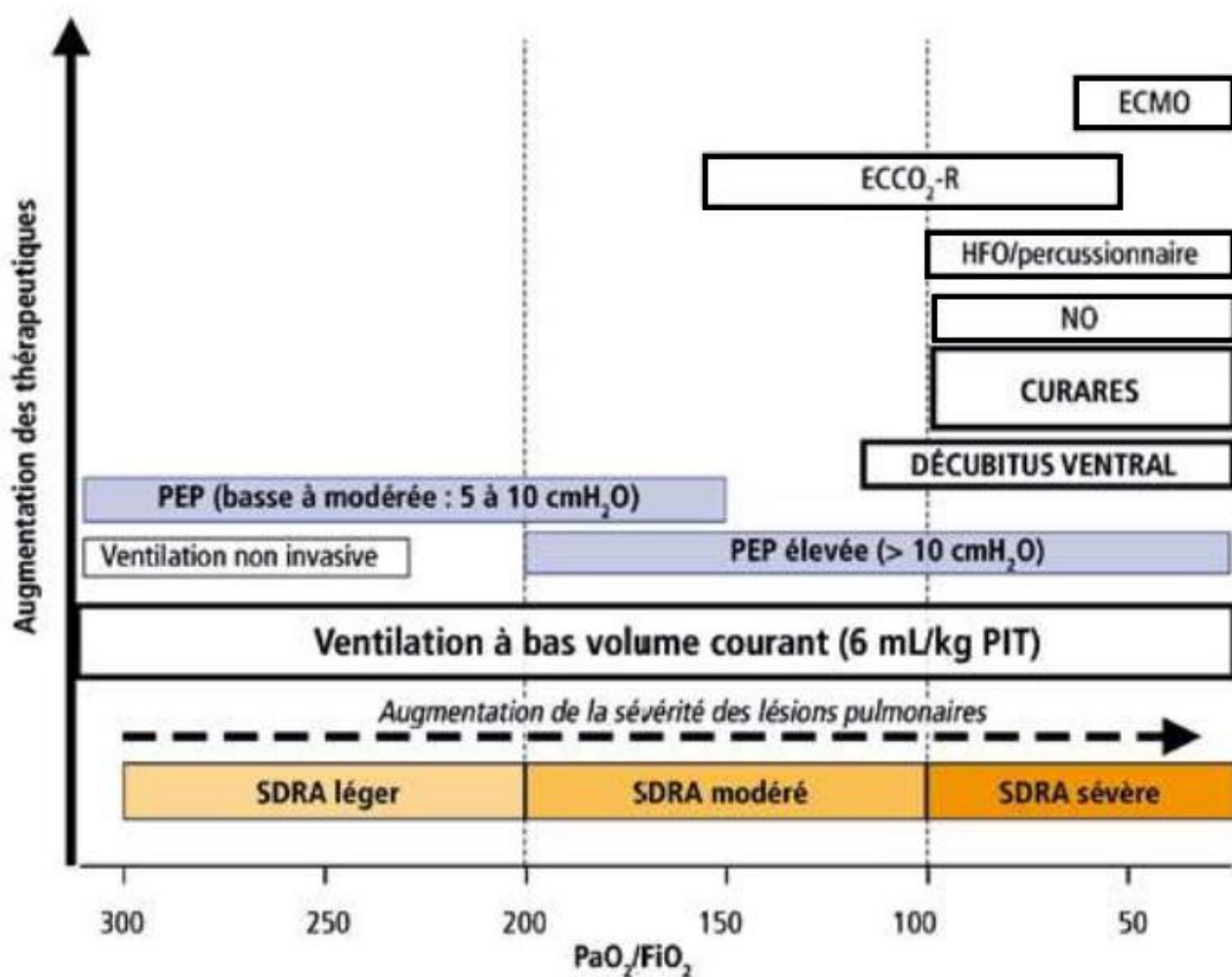


Figure 8 : Les principales thérapies du SDRA [18].

I. Assistance ventilatoire au cours du SDRA

La ventilation mécanique invasive est le pilier du traitement du SDRA. Cependant au cours des 15 dernières années, de nombreux développements ont conduit à une première reconnaissance de son potentiel délétère pour le parenchyme pulmonaire à travers des études montrant des traumatismes volumétriques, barométriques et biologiques. Ceci a été suivi par des mesures dont le but est de limiter ces effets mécaniques, plus en moins élargies induits par la ventilation invasive.

Sachant qu'aucun mode de ventilation n'est supérieur à un autre, nous détaillerons les principaux déterminants de cette ventilation mécanique invasive.

1) Modes ventilatoires

i. Ventilation à pression contrôlée

Les modes de pression utilisant un débit décéléré et une pression modulée (pression contrôlée, assistance inspiratoire, etc.) ont l'avantage de définir la pression en contrôlant l'insufflation dans les voies respiratoires de manière constante. Cela évite donc le risque de barotraumatisme lors de l'utilisation de pressions d'insufflation inférieures à 30 mm Hg.

Le risque est la survenue d'acidose hypercapnique sévère en présence d'une compliance respiratoire diminuée (atélectasie, intubation sélective...) ou d'une résistance accrue des voies respiratoires (obstruction ou blocage de la sonde...) n'assurant plus la ventilation alvéolaire.

Il est donc important de surveiller la spirométrie (volume courant et ventilation minute) et la capnographie. [19]

ii. Ventilation à volume contrôlé

Inversement, dans de telles conditions (diminution de la compliance et/ou augmentation de la résistance), l'utilisation d'un mode volumique qui assure un débit latéral contrôlé peut fournir un volume courant quel que soit le mécanisme de ventilation, mais au prix d'une augmentation incontrôlée de la pression des voies respiratoires avec risque de barotraumatisme.

En pratique, il est recommandé d'utiliser le mode de ventilation auquel nous sommes habitués dans la pratique quotidienne, c'est-à-dire le mode de ventilation que l'équipe connaît le mieux et considéré comme le plus rassurant.

Le mode de ventilation le plus couramment utilisé est le mode en volume assisté-contrôlé. Il doit être préféré car il s'agit du mode de ventilation de référence le plus connu de la plupart des utilisateurs. Il fournit un volume précis et une surveillance simple de la pression plateau (reflétant le risque de barotraumatisme). Il est recommandé de régler un temps de pause de 0,2 à 0,4 secondes, qui obtiendra la valeur de la pression plateau [Figure 9].

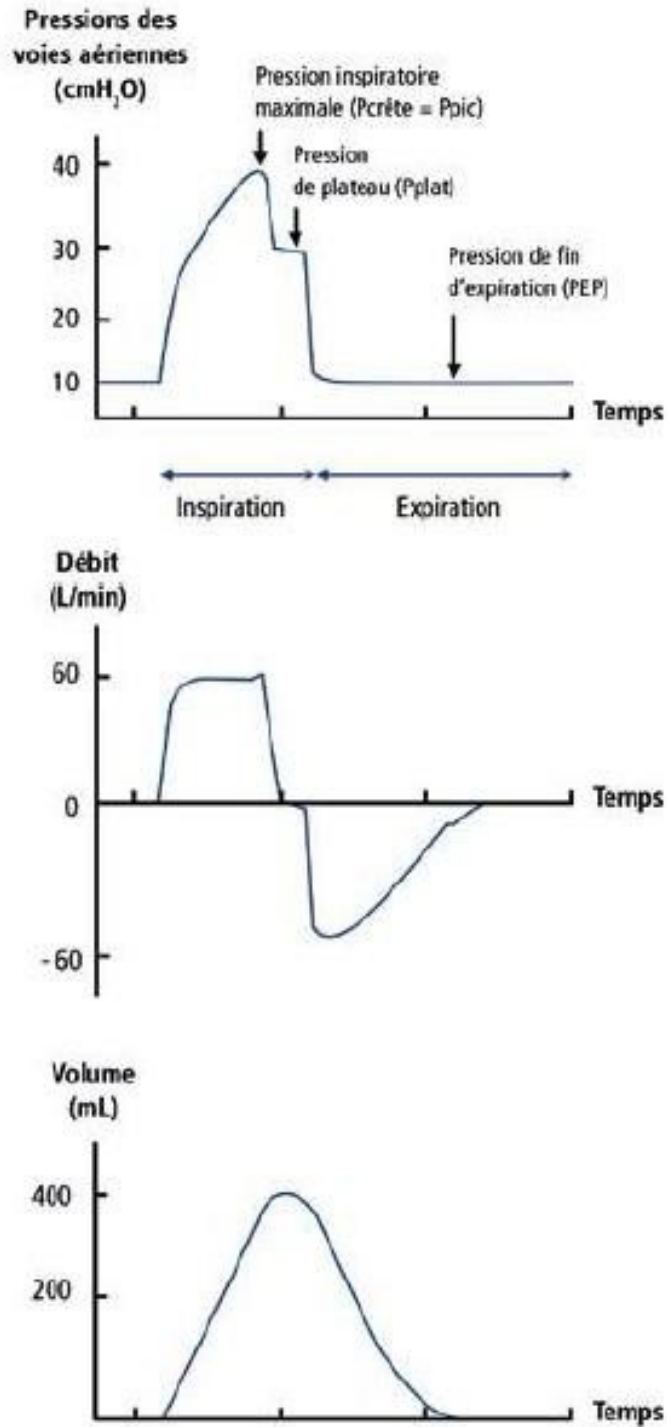


Figure 9 : Le mode de ventilation en cours SDR : différents pressions , les valeurs de débits et de volume courant en mode volume assisté-contrôlé [19].

L'insufflation d'air dans les poumons crée une pression qui peut se décomposer en :

- Pression de plateau
- Pression de fin d'expiration (PEP)
- Pression inspiratoire maximale

La différence $P_{max}-P_{plat}$ représente la différence de pressions résultant de la résistance du débit inspiratoire, du flux d'air dans les voies respiratoires et l'intubation, et la pression élastique qui est la différence entre P_{plat} et la pression expiratoire positive (PEP).

Les valeurs recommandées pendant SDRA sont [19] :

- ✓ Volume courant : 6 ml/kg de poids corporel idéal théorique (taille prédite)
- ✓ Débit inspiratoire : 60 L/min
- ✓ PEP : 10 cmHg
- ✓ Pression plateau : < 30 cmH₂O.
- ✓ Temps de pause : 0,2 à 0,4 secondes

iii. Bilevel positive airway pressure—airway pressure release ventilation (BIPAP-APRV)

La BIPAP-APRV est un mode de ventilation dont l'application au cours de la phase aiguë du SDRA apparaît conceptuellement prometteuse. En permettant la ventilation spontanée (VS), le BIPAP-APRV peut limiter les lésions du diaphragme induites par la ventilation et permettre une levée sédatrice et un sevrage plus précoce.

Les effets bénéfiques de l'activité diaphragmatique spontanée sur le recrutement alvéolaire et l'hémodynamique peuvent contribuer à l'amélioration des échanges gazeux en relation avec l'ajustement des deux niveaux de pression selon les principes proposés dans des études récentes sur la PEP et le volume courant.

Les bénéfices attendus de ce mode de ventilation dépendent avant tout d'une gestion optimale de la sédation. Des études prospectives comparant BIPAP-APRV et VAC sont nécessaires pour comprendre si les possibilités de cette modalité de ventilation sont applicables à grande échelle et dans quelle mesure elles affectent les résultats chez les patients ventilés avec SDRA. [45]

iv. La ventilation oscillatoire à haute fréquence

En pratique, il est généralement admis que la pathologie induite par la ventilation mécanique (atteinte pulmonaire induite par le ventilateur) peut être réduite en réduisant la sur-distension, grâce à l'utilisation de stratégies de ventilation, qui limitent la pression de plateau et le volume courant.

En théorie, la ventilation oscillatoire à haute fréquence (HFOV) devrait répondre aux deux objectifs de prévention du recrutement et de prévention de la sur-distension.

En effet, la HFOV peut fonctionner à des fréquences très élevées (3 à 8 cycles par seconde chez l'adulte). Dans ce mode de ventilation, l'inspiration et l'expiration sont actives. Il n'est pas possible de mesurer la pression ou le volume maximal délivré dans les voies respiratoires distales. La HFOV a montré que l'oxygénation peut être améliorée dans de nombreux cas.

Par conséquent, à ce jour, la HFOV n'est pas recommandé pour tous les patients atteints de SDRA modéré à sévère.

Néanmoins, son application ciblée chez un petit nombre de patients présentant une lésion homogène du parenchyme pulmonaire a un fort potentiel de recrutement après échec en mode ventilatoire conventionnel et décubitus ventral, et mérite d'être explorée [19].

2) L'adaptation de fraction inspirée en Oxygène (FiO₂)

Le paramétrage optimal de la FiO₂ est un équilibre entre :

- ✓ Des besoins des niveaux élevés de FiO₂ en raison d'une hypoxémie profonde
- ✓ Et la toxicité potentielle de fortes concentrations d'oxygène au niveau alvéolaire.

La toxicité pulmonaire de l'oxygène a été principalement démontrée chez l'animal mais reste controversée chez l'homme. Les mécanismes des lésions pulmonaires induites par l'hyperoxie ne sont que partiellement compris, mais impliqueront :

- ✓ L'excès d'oxygène produit des radicaux libres
- ✓ L'activation des voies de signalisation pro-inflammatoires et de mort cellulaire.

De plus, l'utilisation d'une FiO_2 élevée (>80%) peut favoriser le développement d'atélectasies dites de dénitrogénéation, notamment en relation avec des niveaux de PEP bas. Cependant, cet effet est très théorique en ventilation mécanique avec PEP.

La relation entre PaO_2/FiO_2 et FiO_2 n'est pas linéaire. Par conséquent, dans un travail qui a étudié différents niveaux de FiO_2 dans un ordre aléatoire, les meilleurs rapports PaO_2/FiO_2 pour la FiO_2 la plus élevée (> 70 %) ont été obtenus.

Ainsi, en l'absence de données palpables, il semble raisonnable de limiter les niveaux de FiO_2 pour assurer une oxygénation adéquate, à savoir :

- PaO_2 entre 55 et 80 mm Hg et/ou
- SpO_2 se situe entre 88% et 95% [19].

3) Les objectifs de $PaCO_2$ et de pH

Depuis les années 2000, les objectifs de pH et de $PaCO_2$ ont évolué et ont démontré les bénéfices de la ventilation protectrice pour le SDRA.

Dans deux études, la réduction du volume courant à 6 ml par kg de masse corporelle optimale pendant la ventilation chez les patients atteints de SDRA étaient accompagnées d'augmentations de la capnie et de l'acidose respiratoire, donnant lieu au concept d'hypercapnie dite « Tolérant ou permissive » en raison des stratégies de ventilation protectrice [18].

En outre, des données récentes indiquent que l'hypercapnie réduit de manière directe les dégâts causés par la ventilation artificielle en réduisant l'importance de l'inflammation pulmonaire et systémique qui en résulte (diminution de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires et des radicaux libres d'oxygène, inhibition des protéases activées et des phospholipases).

Enfin, il inhibe le facteur de transcription NF- κ B (facteur nucléaire kappa B) impliqué dans la régulation des gènes immunitaires et inflammatoires par un mécanisme dépendant du pH.

Au contraire, cet effet « anti-inflammatoire » ou immunomodulateur avéré peut représenter un certain danger, car il pourrait altérer la réponse de l'hôte au processus infectieux en diminuant notamment la clairance bactérienne.

Cet effet (bénéfique ou néfaste) semble dépendre de la durée de l'hypercapnie, du site de l'infection (systémique ou locale) et de l'utilisation d'antibiotiques. Ainsi, l'hypercapnie permissive est le résultat direct des stratégies de ventilation visant à réduire les lésions induites par la ventilation mécanique en réduisant le volume courant.

Cependant, les études liées à la ventilation protectrice n'ont pas été en mesure de trancher entre l'effet bénéfique immédiat de l'hypercapnie et l'effet de la réduction du Vt seul.

Ainsi, les buts exacts de pH et PaCO₂ sont encore contestés, certains recommandant :

- Un pH > 7.2
- PaCO₂ <60-80mmHG [18].

4) Le Réglage du volume courant

Depuis la publication de l'étude ARMA [46], le réglage de poids corporel du volume courant (Vt) dans la phase initiale du SDRA a été standardisé à 6 ml/kg dans tous les essais randomisés contrôlés (ECR) testant les stratégies de ventilation.

Des informations cliniques sur le maintien de faibles volumes courants ont récemment été démontrées, non seulement pendant la phase aiguë du SDRA, mais aussi pendant les jours suivants.

Si le concept de ventilation protectrice est étendu même aux patients sans lésions pulmonaires, le concept de ventilation ultra-protectrice par une réduction plus importante du Vt émerge.

Ainsi, une équipe de l'Université de Ratisbonne (Xtravent Research) [47] a étudié la faisabilité d'une "ventilation ultra-protectrice" :

- Réduction du Vt à 3 ml/kg de poids corporel prévu en liant à la ventilation mécanique
- Purification in vitro du CO₂ (ECCO2R)

5) Le Réglage de la pression expiratoire positive (PEP)

Le niveau de PEP optimal à utiliser pendant la ventilation chez les patients atteints de SDRA reste controversé. Cependant, dans la définition de Berlin, un niveau minimum de 5 cmH₂O est requis pour diagnostiquer le SDRA et stratifier sa gravité.

Entre 2004 et 2008, trois grandes études randomisées ont été publiées. La première aux États-Unis (étude ALVEOLI publiée en 2004) et deux autres au Canada (étude LOVS) et en France (étude EXPRESS). Elles ont montré que des niveaux élevés de PEP sont bénéfiques. Les trois études ont comparé deux stratégies de ventilation, la première utilisant des niveaux de PEP selon l'algorithme de l'étude ARMA ou le groupe conventionnel, et la seconde utilisant une stratégie de ventilation basée sur des niveaux de PEP plus élevés sur grilles prédéfinies (ALVEOLI et LOVS) ou sur cibles de pression plateau (EXPRESS) dans le groupe de recrutement alvéolaire maximal. (Tableau 8) [48].

	ALVEOLI [3], 2004	LOVS [4], 2008	EXPRESS [5], 2008
Critères d'inclusion	PaO ₂ :FiO ₂ ≤ 300	PaO ₂ :FiO ₂ ≤ 250	PaO ₂ :FiO ₂ ≤ 300
Période de recrutement	1999–2002	2000–2006	2002–2005
Nombre de centres, pays	23, États-Unis	30, Canada-Australie-Arabie Saoudite	37, France
Nombre de patients randomisés Bras PEEP haute vs PEEP basse	276 vs 273	476 vs 509	385 vs 383
Arrêt prématuré, raison	Oui, futilité	Non	Oui, futilité
Réglage de la PEEP Bras expérimental	Selon un abaque PEEP:FiO ₂ Manœuvres de recrutement autorisées	Selon un abaque PEEP:FiO ₂ Manœuvres de recrutement autorisées	Augmentation de la PEEP pour obtenir Pplat > 28–30 cmH ₂ O
Stratégie ventilatoire	Vt 6 mL/kg de poids prédict, Pplat ≤ 30 cmH ₂ O, FR ≤ 35/min, mode ventilatoire = VAC excepté dans le bras PEEP haute de l'étude LOVS (VPC)		

Tableau 8 : La comparaison des études ayant utilisé une stratégie de ventilation basée sur des niveaux PEP élevés.

Si aucune de ces études n'a montré individuellement de bénéfice à utiliser l'une ou l'autre des stratégies d'ajustement de la PEP, la prise en compte de ces études dans une méta-analyse publiée en 2010 a montré que l'utilisation des stratégies de ventilation utilisant des niveaux élevés de PEP était associée à une réduction significative de la mortalité chez les

patients atteints de SDRA modéré à sévère ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mm Hg}$). Il convient de noter que cette tendance s'est inversée (niveaux élevés de PEP néfastes) pour les malades dont le ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ était supérieur à 200 mm Hg.

Enfin, pour mettre en évidence l'impact hémodynamique de la PEP au cours du SDRA, une étude américaine menée en 2013 a suivi l'index cardiaque par échocardiographie chez des patients ventilés avec des niveaux élevés de PEP et a conclu que chez les patients atteints de SDRA hémodynamiquement stables, la PEP n'était pas associée à une réduction de l'index cardiaque [49].

6) Manoeuvres de recrutement alvéolaire (MRA)

Les manoeuvres de recrutement alvéolaire (MRA) ont longtemps été proposée pour lutter contre l'atélectasie induite par l'anesthésie générale et la ventilation mécanique. La réalisation de l'MRA correspond à une augmentation significative de la pression intrathoracique sur une durée modérée.

Enfin, la réalisation d'une MRA basée sur le mécanisme de ventilation individuel de chaque patient peut permettre de fournir les niveaux de pression nécessaires mais suffisants pour le recrutement. Par exemple, 40 cmH₂O peuvent être trop élevés pour certaines personnes et nettement insuffisants pour d'autres.

Des outils simples sont en cours de validation pour aider les cliniciens. Par exemple, la mesure de la pression Trans pulmonaire au lit du patient peut aider à sélectionner le niveau de pression pour la MRA.

Il faut souligner que les patients qui ont répondu à la MRA étaient ceux qui avaient une atteinte pulmonaire précoce et diffuse. La morphologie pulmonaire (atteinte focale ou diffuse) au cours du SDRA évaluée par TDM ou échographie semble être un facteur prédictif de réponse à la MRA [19].

7) La sédation au cours du SDRA

La sédation dans le SDRA est conçue pour assurer le confort du patient et une adaptation adéquate au ventilateur.

De plus, Elle réduit les demandes métaboliques (VO_2 , VCO_2), optimisant ainsi la ventilation. Parfois du fait des réglages spécifiques dits « non physiologiques » du ventilateur lors de ce syndrome. Il existe un risque élevé de désynchronisation [50].

Parfois, la sédation profonde semble être essentielle, du moins au début, et parfois en combinaison avec une curarisation.

L'évaluation de l'analgésie et de la sédation au chevet du patient est essentielle afin de constater que les seuils basés sur une sédation optimale sont réévalués à plusieurs reprises. Un niveau de sédation inapproprié peut entraîner une série de complications. Ainsi, une sédation excessive peut entraîner une hypotension artérielle, une bradycardie, une occlusion intestinale, une insuffisance rénale et une stase veineuse avec thrombose. L'augmentation de la durée de la ventilation mécanique due à la dépression respiratoire peut augmenter le risque de pneumonie nosocomiale. À l'inverse, des réductions inappropriées des sédatifs peuvent entraîner de l'anxiété chez les sujets présentant une insuffisance cardiorespiratoire, se présentant sous forme d'hypertension, une tachycardie, une tachypnée, une mauvaise adaptation au recrutement alvéolaire dérivé du ventilateur, aggravant ainsi l'hypoxémie, et parfois même une extubation accidentelle. Enfin, tous ces facteurs peuvent contribuer à l'augmentation des lésions associées à la ventilation mécanique.

Dans l'ensemble, les objectifs de la sédation sont le confort du patient, l'adaptation au ventilateur et la correction des déficiences physiques liées au SDRA. Il a également des effets thérapeutiques, notamment dans la prévention des LIVM. En raison de ces limitations, l'optimisation des réglages du ventilateur et l'utilisation de certaines techniques de ventilation (décubitus ventral, hypercapnie permissive) nécessitent souvent une sédation accrue. Celle-ci est généralement profonde, même en appliquant le principe de la plus petite dose efficace. Ce concept met en évidence la nécessité d'une titration individualisée de la sédation pour atteindre cette adaptation optimale. Des réévaluations quotidiennes multiples des niveaux de sédation sont recommandées, notamment en fonction du stade évolutif du SDRA [19,50].

8) La curarisation

Bien qu'utilisés dans près de 40% des cas de SDRA, il y a eu peu d'intérêt jusqu'à ces dernières années. Leurs effets potentiellement bénéfiques peuvent être liés à la réduction de l'asynchronie entre le patient et le ventilateur, sources d'augmentation (surdistension) ou de

diminution (dérecrutement) du volume courant, et d'augmentations marquées de la pression Trans pulmonaire. Ainsi qu'une meilleure répartition du volume courant au cours d'inspiration et meilleure répartition de l'augmentation de la CRF par la PEP, cette réduction de l'asynchronie permet de limiter les dommages de la ventilation mécanique et le bio-traumatisme. La réduction de la production intra alvéolaire et systémique de cytokines pro-inflammatoires a été bien documentée dans le SDRA.

Une diminution de la consommation d'oxygène musculaire ainsi qu'une diminution du débit cardiaque sont également attendues. Chez les patients atteints de SDRA grave avec un taux de PaO₂/FiO₂ inférieur à 150, il a été démontré qu'une curarisation de courte durée (48 heures) administrée dans les premières heures du SDRA améliore les échanges gazeux.

Cet effet bénéfique dure au-delà des 48 premières heures. Une très forte tendance à l'amélioration des résultats a également été constatée, motivant l'étude ACURASYS [51], qui visait à démontrer des résultats améliorés. L'utilisation du cisatracurium pendant 48 heures a été associée à une mortalité plus faible, à une durée de ventilation mécanique et à des jours sans défaillance d'organe, alors que l'évaluation musculaire à distance n'a pas révélé plus de neuromyopathie. La réduction de la mortalité a été principalement observée chez les patients ayant un rapport PaO₂/FiO₂ inférieur à 120 à l'inclusion.

La curarisation doit être de courte durée (48 heures ou moins si l'état du patient s'améliore significativement). Des expositions plus longues risquent d'exposer à la neuromyopathie, notamment en cas d'utilisation concomitante de corticoïdes. De plus, la curarisation est associée à des stratégies de ventilation protectrice avec des protocoles très stricts ainsi qu'à des stratégies incitatives au sevrage de la ventilation mécanique.

Les recherches visant à confirmer les résultats d'ACURASYS seront menées par le consortium nord-américain PETAL.

9) La position demi-assise

Le passage d'une position strictement couchée à une position semi-assise d'au moins 45° est associé à des augmentations de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF), de la

compliance pulmonaire et, chez les sujets présentant une activité ventilatoire spontanée, à une diminution de la fréquence respiratoire avec l'augmentation du volume courant.

Des améliorations des échanges gazeux sont parfois observées. Peu d'études ont été réalisées sur les effets de la ventilation semi-assise pendant le SDRA. Chez 39 % des patients atteints de SDRA, la position semi-assise a montré une amélioration des échanges gazeux et une augmentation de plus de 20 % du rapport PaO₂/FiO₂.

L'intérêt d'abaisser les jambes n'est pas formellement prouvé dans le SDRA, du moins en phase aiguë. Néanmoins, des exercices quotidiens et prolongés de décubitus ventral sont recommandés au cours du SDRA sévère ou modéré (PaO₂/FiO₂ <150) jusqu'au début du sevrage de la ventilation mécanique.[19]

10) Le décubitus Ventral (VD)

La ventilation mécanique en décubitus ventral (DV) chez les adultes atteints du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est pratiquée depuis des décennies. Parmi les cinq mécanismes qui conduisent à l'hypoxémie :

- Effet shunt
- Espace mort
- Diminution la pression partielle d'oxygène dans l'air inspiré
- Ventilation alvéolaire insuffisante
- Troubles de diffusion

L'hypoxémie dans le SDRA est principalement causée par des effets de shunt intrapulmonaire, car les zones de faible rapport ventilation-perfusion sont fréquentes.

Initialement portée par un petit nombre de cas cliniques, l'amélioration de l'oxygénation sanguine, parfois assez spectaculaire, a été observée chez de nombreux patients. Cette observation impressionne les cliniciens alors que l'amélioration de l'oxygénation est la principale préoccupation et l'objectif principal de la gestion de la ventilation dans le SDRA.

De plus, la ventilation mécanique en DV est associée à une augmentation de l'élasticité statique (diminution de la compliance) de la paroi thoracique, optimisant ainsi la prévention des lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique (LIVM).

Chez l'homme, il existe des preuves que le DV a un effet préventif sur LIVM. Les concentrations de cytokines pro-inflammatoires pulmonaires étaient significativement plus faibles chez les patients en DV par rapport à la position couchée chez les patients ventilés mécaniquement avec une VT faible. Ces deux effets physiologiques sont bénéfiques :

- Amélioration de l'oxygénation et
- Réduction LIVM

De même, plusieurs méta-analyses et cinq essais contrôlés randomisés ont démontré des réductions statistiquement et cliniquement significatives de la mortalité dans le SDRA avec DV [Figure 10].

	Gattinoni [36]	Guérin [35]	Mancebo [38]	Taccone [37]	Guérin [34]
n patients (DD/DV)	152/152	378/413	60/76	174/168	229/237
% SDRA (DD/DV)	93,3/94,7	28/33,9	100/100	100/100	100/100
Critères d'inclusion	ALI/SDRA [41] PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg	Insuffisance respiratoire aiguë hypoxémiante PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg	SDRA [41] PaO ₂ /FiO ₂ < 200 mmHg PEP ≥ 5 cmH ₂ O Opacités bilatérales	SDRA [41] PEP ≥ 5 cmH ₂ O	SDRA [41] PaO ₂ /FiO ₂ < 150 mmHg, FiO ₂ ≥ 5 cmH ₂ O, FiO ₂ ≥ 0,60, VT 6 mL/ kg PPT après une période de stabilisation de 12–24 heures après diagnostic de SDRA
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	127	150	147	113	100
VT (mL/kg)	10,3 PM	8 PM	8,4 PPT	8 PPT	6,1 PPT
PEP (cmH ₂ O)	10	8	12	10	10
Durée des séances de DV (moyenne/ patient)	7	8	17	18	17
Mortalité (DD/DV) (%)	25/21,1	31,5/32,4	58/43	32,8/31	32,8/16 ¹
<small>DD : décubitus dorsal; DV : décubitus ventral; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë; FiO₂ : fraction d'oxygène dans l'air inspiré; VT : volume courant; PM : poids mesuré; PPT : poids prédit par la taille; PEP : pression expiratoire positive; ALI : <i>acute lung injury</i>. 1.P < 0,001.</small>					

Tableau 9 : Les cinq plus larges essais randomisés contrôlés sur le décubitus ventral [48].

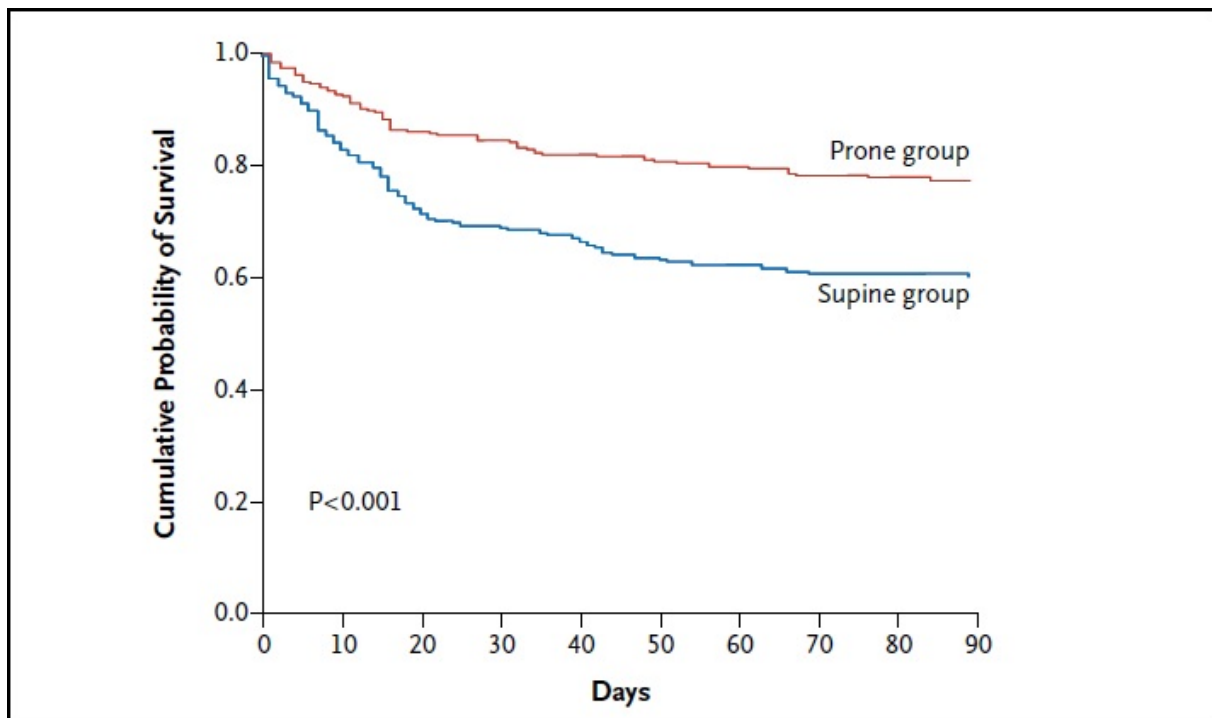


Figure 10 : La survie des patients atteints de SDRA en fonction de la position ventrale(prone) ou dorsale(supine) . [52]

II. Les Apports Liquidiens au cours du SDRA

Environ 70 % des patients atteints du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) nécessitent des remplissages vasculaires. Les poumons sont l'un des organes les plus vulnérables à un mauvais remplissage.

Le risque de développer ou d'exacerber un œdème pulmonaire est particulièrement élevé lorsque la perméabilité de la barrière alvéolo-capillaire est augmentée. Limiter la filtration des fluides à travers cette paroi doit donc être l'un des objectifs de la prise en charge des patients atteints de lésions pulmonaires aiguës.

Par conséquent, une gestion appropriée de l'apport hydrique devrait faire partie intégrante de la prise en charge des patients atteints de SDRA. En effet, le volume administré et ses propriétés physico-chimiques peuvent avoir un effet direct sur la filtration à travers les parois capillaires alvéolaires.

En théorie, les stratégies de remplissage restrictives visant à limiter l'augmentation de la pression hydrostatique pulmonaire et l'utilisation de solutions de remplissage à forte force osmotique peuvent être bénéfiques à la fonction respiratoire. Certains fluides de comblement ont un effet favorable sur l'activation endothéliale, réduisant le syndrome d'hyperperméabilité capillaire et limitant la filtration pulmonaire.

En pratique, plusieurs études ont comparé l'efficacité de différents solutés de remplissage dans plusieurs situations hémodynamiques, y compris au cours du SDRA, mais aucun soluté n'a montré davantage pour prévenir la détérioration de la fonction pulmonaire. En revanche, la transfusion sanguine est un facteur aggravant majeur. [53]

III. Les Traitements Adjuvants du SDRA

1) Le monoxyde d'azote (NO)

La présence du facteur de relaxation dérivé de l'endothélium, ou EDRF, est connue depuis 1980. L'un d'eux est l'oxyde nitrique ou NO, qui est impliqué dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques. A l'état gazeux, le NO est un polluant atmosphérique connu, mais ce gaz est utilisé en clinique. Après inhalation, le NO est rapidement inactivé dans le sang par liaison immédiate à l'hémoglobine. Il en résulte un effet vasculaire pulmonaire exclusif, sans effet sur la pression artérielle systémique et la pression de perfusion coronarienne ventriculaire droite lors du traitement de l'insuffisance ventriculaire droite.[54]

Cette propriété rend le NO inhalé particulièrement intéressant pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) après chirurgie cardiaque. Le rôle du NO inhalé dans le traitement de l'hypoxémie néonatale réfractaire est également intéressant. Cependant, son effet bénéfique sur le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA) est plus incohérent. [55]

Par action vasodilatatrice pulmonaire localisée dans les zones ventilées, il améliore la perfusion dans ces zones pulmonaires, contrairement à celles lésées. Cet effet semble être proportionnel au niveau initial de résistance artériolaire pulmonaire. Le shunt intrapulmonaire

et l'hypoxémie sont ainsi réduits. En revanche, son effet bronchodilatateur ne semble pas intervenir dans l'insuffisance respiratoire obstructive comme démontré expérimentalement.

La toxicité du NO, en particulier de son dérivé oxydatif, le dioxyde d'azote (NO₂), impose des conditions strictes sur la surveillance du dosage et des concentrations par inhalation. Si ces conditions sont remplies, la toxicité potentielle du NO inhalé apparaît négligeable par rapport au bénéfice thérapeutique. [54]

2) Les corticoïdes

Au cours du SDRA, la phase exsudative suivie de la phase fibroproliférative est un processus de réparation physiologique qui se traduit souvent par un retour à une structure pulmonaire normale. Dans certains cas, une fibrose intra alvéolaire et interstitielle avancée survient quel que soit le processus causal. La phase exsudative aiguë prédomine au cours de la première semaine du SDRA. La phase fibroproliférative débute vers J7 et peut durer jusqu'à plusieurs semaines.

Sur le plan systémique, des niveaux élevés de médiateurs pro-inflammatoires ont été observés. La cible théorique de la corticothérapie est systémique et pulmonaire.

Au stade précoce/tardif, une corticothérapie doit être envisagée chez les patients présentant un choc septique particulièrement sévère, car ils nécessitent des doses élevées et/ou une augmentation de la vascularisation en raison d'une hypotension persistante malgré un vaso-remplissage jugé satisfaisant. Avant la corticothérapie, il faut s'assurer que l'antibiothérapie est adaptée et qu'il n'y a pas d'indication chirurgicale pour éradiquer l'infection. Le traitement peut commencer. Il peut également être un amortisseur pendant plusieurs jours après l'installation ; l'hémisuccinate d'hydrocortisone est administré à la dose de 200 à 300 mg/jour en perfusion continue ou en 3 ou 4 injections intraveineuses fractionnées. [56]

Meduri et al. ont rapporté la valeur de la corticothérapie dans les premiers stades du SDRA (25 % avec une insuffisance surrénalienne). La durée de ventilation et la mortalité (21 % vs 43 %, p = 0,03) étaient significativement plus faibles dans le groupe corticoïde (n = 63) par rapport au groupe placebo (n = 28). Bien que cette publication ait été critiquée par certains

auteurs, la place de la corticothérapie dans la phase aiguë du SDRA sans choc reste à évaluer [57].

Au stade tardif (phase fibroproliférative) du SDRA, qui survient généralement 7 jours après l'évolution, au niveau physiopathologique, certaines preuves justifient une corticothérapie. Deux études menées par l'équipe de Meduri ont montré que la corticothérapie (prednisone 2 mg/kg/jour) améliorerait la survie des patients atteints de SDRA persistant. [57]

Une méta-analyse des données de quatre essais randomisés combinée à une revue de la littérature récente en 2016 a montré que l'utilisation précoce et à court terme de glucocorticoïdes à faible dose (méthylprednisolone 1 mg/kg/j) accélérerait la rémission du SDRA et réduisait la mortalité. sans augmentation du risque infectieux, mais cet usage reste réservé au SDRA sévère résistant au traitement initial [58] [Fig 11].

Notre patient a reçu des bolus de 500 mg/j de méthylprednisolone pendant 3 jours devant l'hypothèse d'une composante inflammatoire de ce SDRA d'origine toxique sans amélioration.

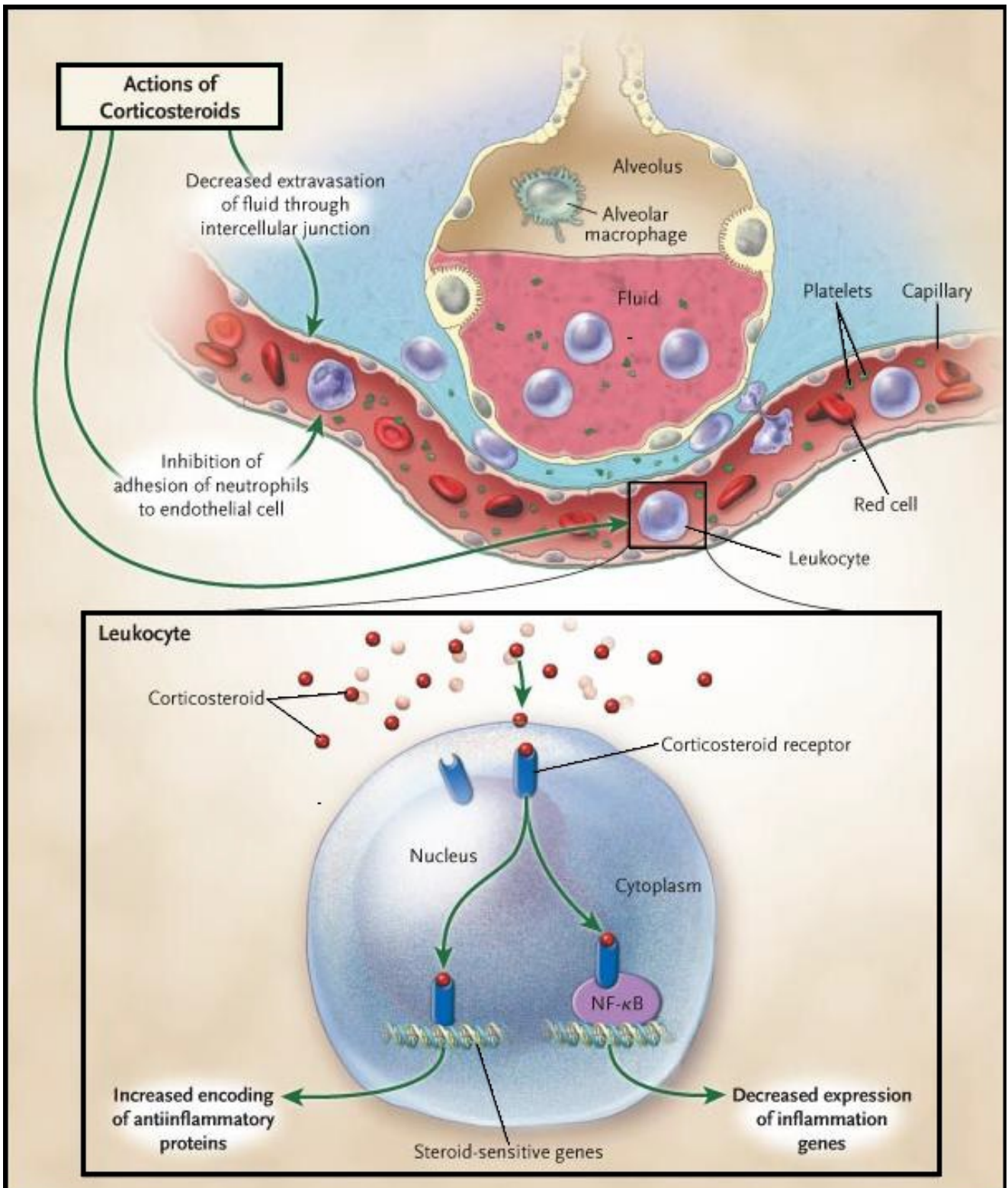


Figure 11 : L'action des corticoïdes au cours du SDRA [59].

3) Extra corporeal membrane oxygenation (ECMO)

Extra corporeal membrane oxygenation (ECMO) est une technique d'assistance respiratoire extracorporelle utilisée pour la première fois chez l'homme dans les années 1970.

Cette technique d'assistance ventilatoire est de plus en plus utilisée du fait des avancées technologiques importantes dans la simplicité de conception, de fabrication, d'implantation des sites et d'utilisation des équipements. Ainsi, des avancées significatives dans la conception des circuits ECMO et les résultats positifs de l'essai CESAR au cours de la dernière décennie ont suscité un intérêt pour cette technologie chez les patients atteints du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) le plus sévère. En fait, ces appareils ont également été utilisés avec succès lors de la pandémie de grippe A (H1N1).

La plus grande cohorte publiée à ce jour provient de l'International Registry of Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) [72]. Sur les 2 355 patients inclus, 57 % étaient vivants à la sortie après une médiane de 170 (105-280) heures d'assistance.

Dans cette série, l'ECMO a été administrée après une médiane de 57 (19-151) heures de ventilation mécanique, et la PEP du patient était de 13 (10-16) cmH₂O et le rapport PaO₂/FIO₂ était de 59 mm Hg. En cas d'hypoxémie sévère ou de SDRA sans réponse rapide au traitement adjuvant, l'administration très précoce d'ECMO veino-veineuse permet de réduire très rapidement la pression et le volume générés par le ventilateur au niveau alvéolaire, minimisant ainsi les effets de la ventilation mécanique.

L'ECMO peut améliorer les résultats de la maladie si elle est utilisée dans ces contextes plutôt que comme thérapie de sauvetage lorsque tous les autres traitements ont échoué. Cependant, une lecture critique des études randomisées, ainsi que des séries de cas rapportées dans la littérature à ce jour, a révélé des biais techniques et méthodologiques chez certaines et une absence de groupes témoins chez d'autres, même si des études récentes ont donné des résultats encourageants. Pour une diffusion plus large de cette technologie prometteuse, on espère attendre les résultats de nouveaux essais multicentriques randomisés d'une puissance suffisante, menés dans des centres ayant l'expérience de la mise en œuvre et du suivi de techniques complexes et toujours associés au développement de multiples complications potentiellement mortelles [73].

IV. Traitement particulier du SDRA sous Rituximab : Plasmaphérèse

La plasmaphérèse est une technique extracorporelle qui permet de soustraire les macromolécules pathogènes du sang. Elle est devenue une technique fréquemment utilisée et relativement sécurisée. Les indications reconnues de la plasmaphérèse sont les pathologies neurologiques, rénales, hématologiques ainsi que les maladies systémiques. Elle est basée sur la séparation du sang total en éléments plasmatiques et cellulaires.

La technique la plus ancienne est la plasmaphérèse non fractionnée, qui consiste à éliminer le plasma obtenu ou à le remplacer par du plasma frais congelé (PFC) ou de l'albumine. Actuellement, les progrès technologiques ont conduit à la mise au point d'une technique qui permet d'extraire uniquement les macromolécules impliquées dans la pathologie en cause, appelée plasmaphérèse fractionnée, le processus de séparation peut se faire de plusieurs manières :

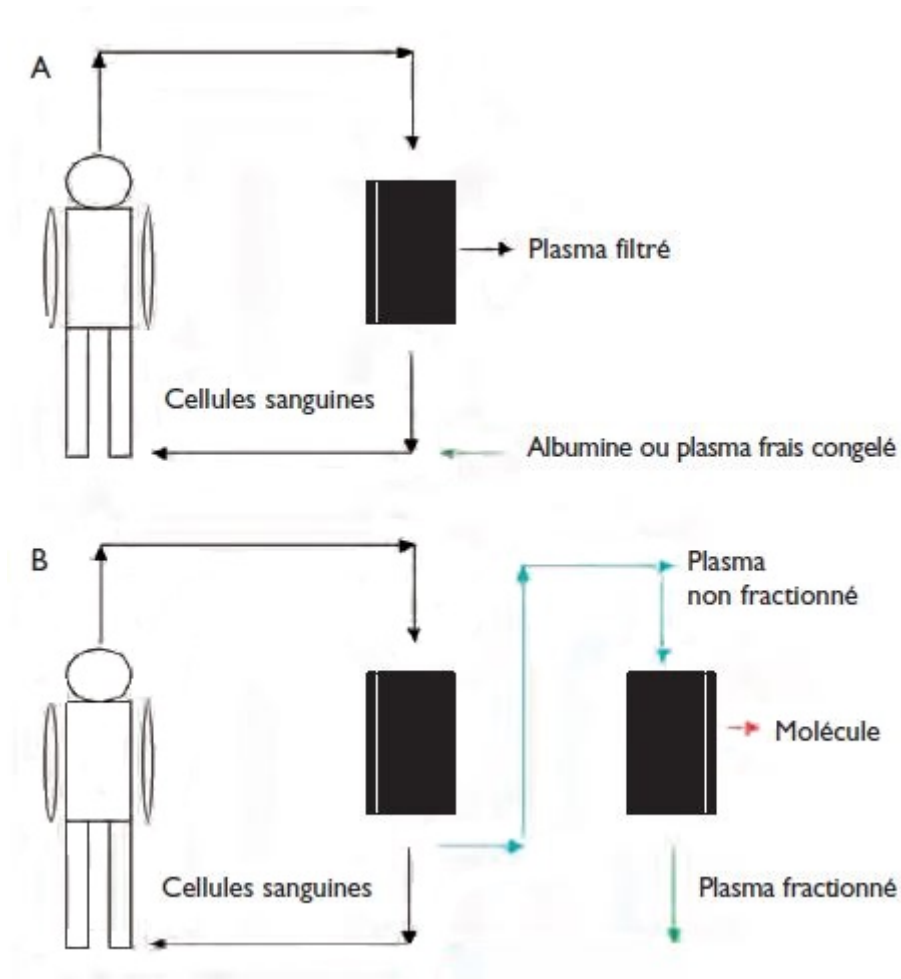


Figure 12 : A- Plasmaphérèse non fractionnée
 B- Plasmaphérèse fractionnée.

- Soit par centrifugation, La méthode la plus ancienne, encore utilisée Jusqu'à ce jour-ci. Ce processus utilise une centrifugeuse rotative à grande vitesse pour séparer les cellules sanguines du plasma. Chaque couche de cellules est formée à un poids moléculaire différent, ce qui entraîne la formation de différents produits en granulés ou concentrés[60] .

Alternativement, des filtres avec une perméabilité exceptionnellement élevée peuvent être utilisés pour séparer le sang en ses composants. La centrifugation présente des avantages et des inconvénients.

Les avantages incluent la circulation sanguine rapide jusqu'à 50 millilitres par minute. Cela offre l'option d'une voie veineuse plus grande que les autres méthodes. L'inconvénient de ce processus est qu'il peut provoquer la destruction des cellules par

hémolyse. Environ la moitié des thrombocytes peuvent être détruits par la force centrifuge si elle est effectuée correctement [61,62].

- Soit par des filtres hautement perméables [63]. Les filtres à haute perméabilité sont disponibles depuis 1978. Ils sont perméables à toutes les protéines, y compris l'albumine, et permettent la séparation du plasma des cellules sanguines (figure 12-A) [64].

Cette technique nécessite un débit sanguin afférent relativement élevé d'environ 300 ml/min pour obtenir une filtration plasmatique de 30 à 50 ml/min. Un gros cathéter veineux central est généralement nécessaire.

Cette technique, actuellement la plus courante, peut être réalisée sur des appareils de dialyse modernes. Cela explique pourquoi la plupart des procédures de plasmaphérèse sont réalisées dans une salle de dialyse ou une unité de soins intensifs plutôt que dans un centre de transfusion sanguine.

Les filtres utilisés pour l'échange de plasma ont des pores beaucoup plus grands que les filtres d'hémodialyse standard, et permettent d'éliminer tout le contenu du plasma. Contrairement à l'hémodialyse, qui n'élimine que les molécules de petit et moyen poids moléculaire (jusqu'à 15 kDa).

- Une troisième technique de plasmaphérèse développée au milieu des années 1980 comprenait des filtres à osmose rotatifs. Il s'agit donc d'une combinaison des deux techniques décrites ci-dessus, avec l'avantage qu'une seule voie veineuse périphérique suffit [65].
- La plasmaphérèse fractionnée est une autre forme de plasmaphérèse dans laquelle des molécules spécifiques sont éliminées à travers un filtre spécifique et le reste du plasma est renvoyé au patient. L'échange de plasma fractionné a donc l'avantage de ne pas nécessiter de remplacement d'albumine ou de PFC, réduisant ainsi les complications et le coût de cette technique [66].

L'utilisation la plus connue de la plasmaphérèse fractionnée est la filtration en cascade [67]. Le plasma filtré passe à travers un deuxième filtre, où les molécules sont séparées en fonction de leur poids moléculaire (Figure 12-B). Ainsi, pour pouvoir séparer ces éléments, la molécule nocive doit être au moins dix fois plus lourde que l'albumine (67 kDa) restituée au patient. Le plasma peut être obtenu par des méthodes chimiques ou physiques.

Une variante de la filtration en cascade est la filtration par absorption. Dans cette technique, un deuxième filtre est recouvert de ligands qui ont des propriétés de couplage à la macromolécule concernée. Le ligand est un antigène immunospcifique lié à un matériau solide (technique appelée immunoabsorption, utilisée dans la myasthénie grave ou le lupus) [68], ou un anticorps spécifique (par exemple, un anticorps contre la lipoprotéine)[69].

Le principal inconvénient de la plasmaphérèse fractionnée est la fréquence de coagulation du deuxième filtre, qui est particulièrement coûteuse. De plus, cette technique n'est pas adaptée à tous les dispositifs d'échange de plasma.

Enfin, la spécificité de cette technique n'est souvent pas aussi élevée que prévu et de nombreuses molécules de haut poids moléculaire, dont les immunoglobulines, sont éliminées, entraînant des complications infectieuses. Pour toutes ces raisons, le filtrage gradué finit par être rarement utilisé en pratique. [63]

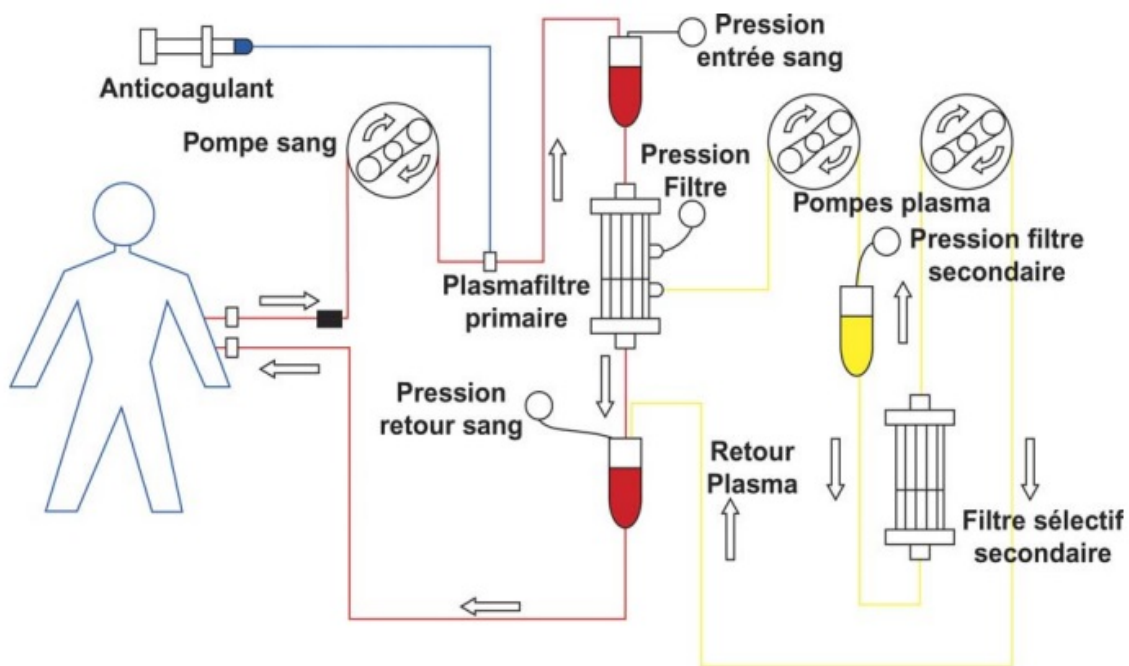


Figure 13 : La filtration en cascade [70].

A notre connaissance, l'utilisation de la plasmaphérèse dans le SDRA lié au RTX a été reporté dans un cas de la littérature et a entraîné une amélioration spectaculaire de

l'hématose du patient avec nettoyage radiologique, permettant l'extubation du patient. Cependant, le type de plasmaphérèse n'a pas été précisé [71].

Notre patiente a bénéficié de 2 séances de plasmaphérèse, par filtration membranaire, qui ont permis une amélioration transitoire de l'état clinique et un nettoyage radiologique. Mais la rechute, associée à une défaillance multiviscérale a rendu difficile de réalisation d'autres séances de plasmaphérèse.

V. Monitoring et surveillance

1) Surveillance respiratoire

1. La SpO₂
2. Les gaz du sang
 - PaO₂
 - PaCO₂
 - pH
 - SaO₂
3. La courbe pression/volume :

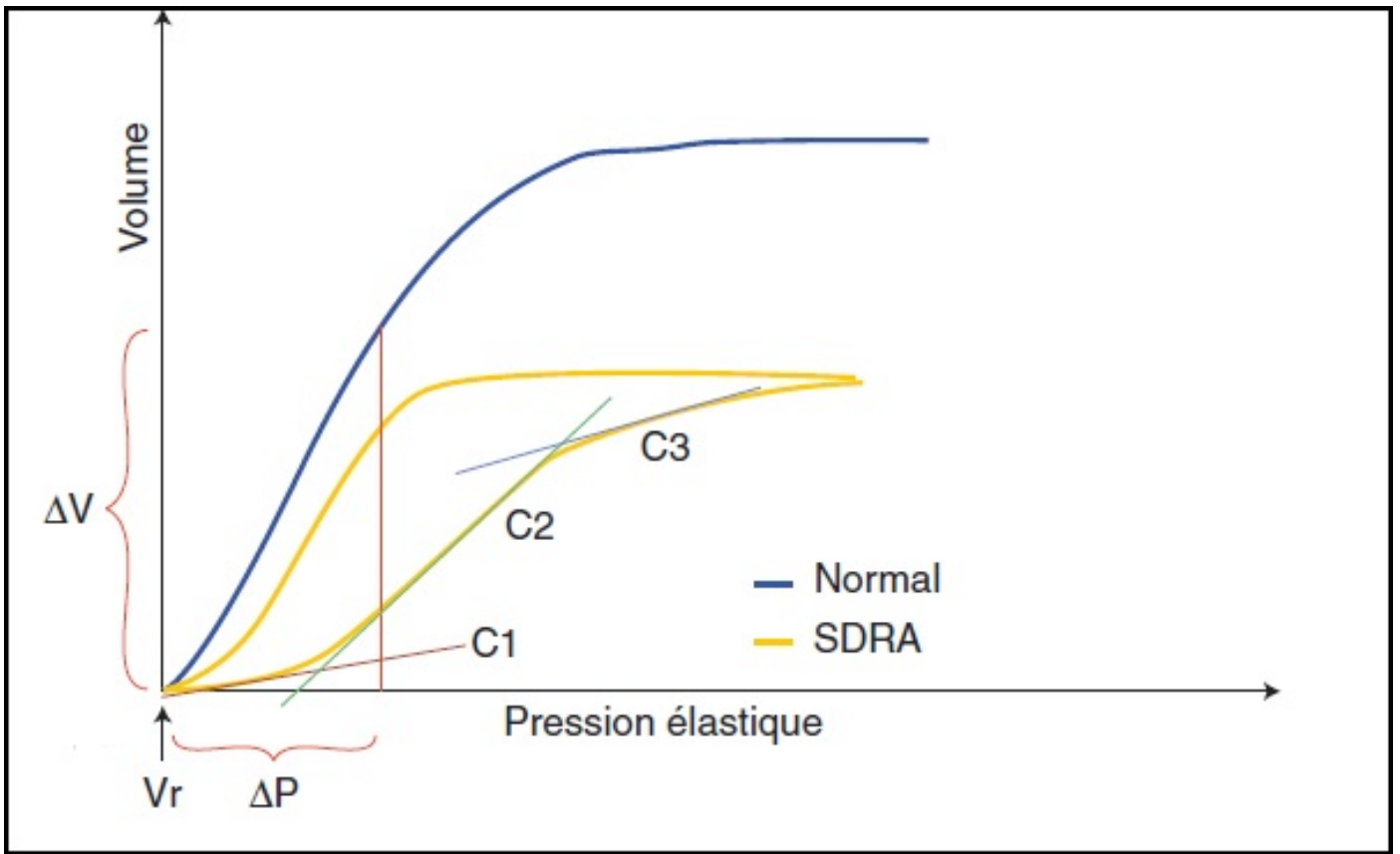


Figure 14 : Courbe pression/volume chez un sujet atteint SDRA et un sujet sain

[18]

4. La compliance
5. La pression télé-expiratoire (PEP)
6. La pression plateau
7. Le volume courant (Vt)
8. La pression motrice :

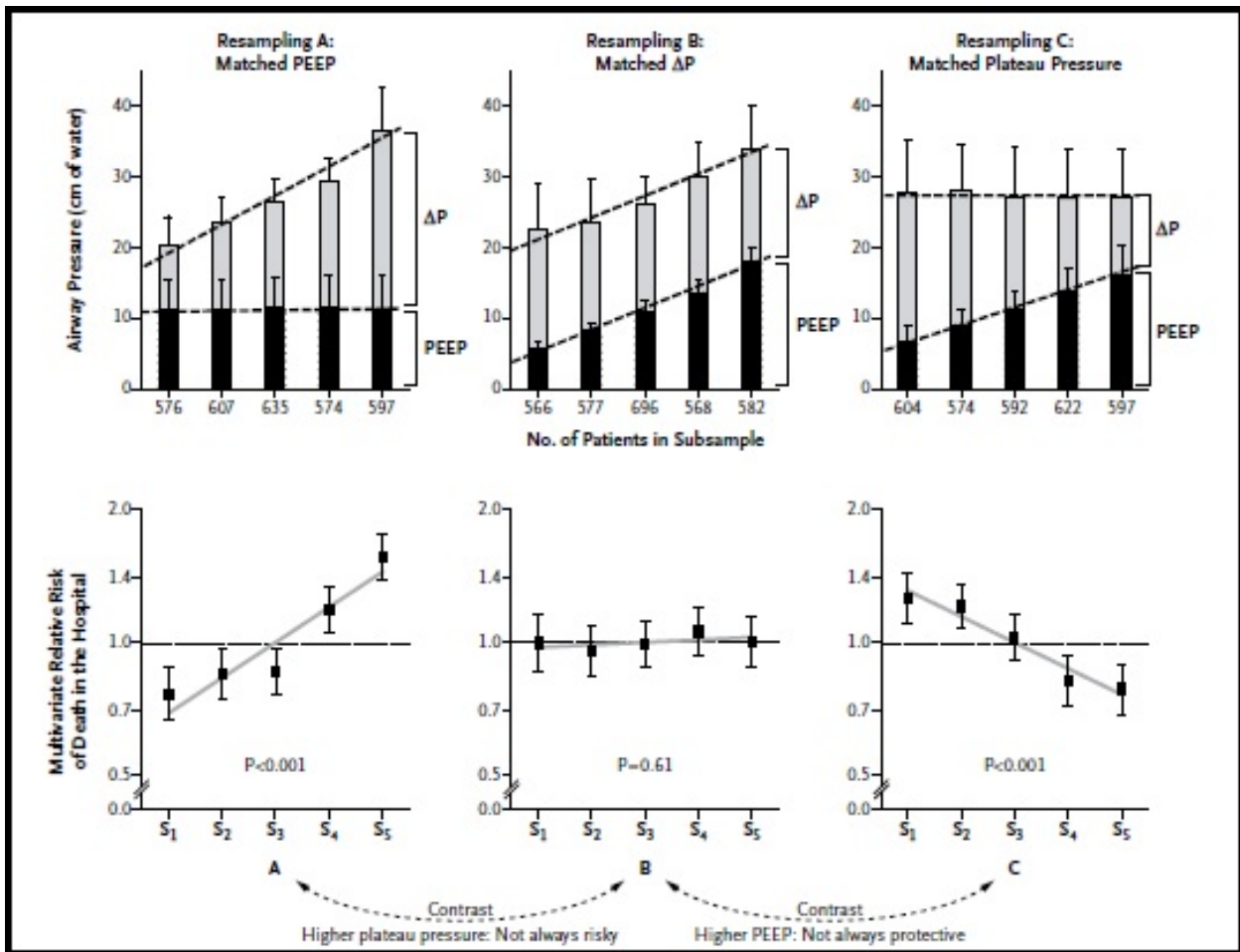


Figure 15 : La mortalité en fonction de la pression motrice [74].

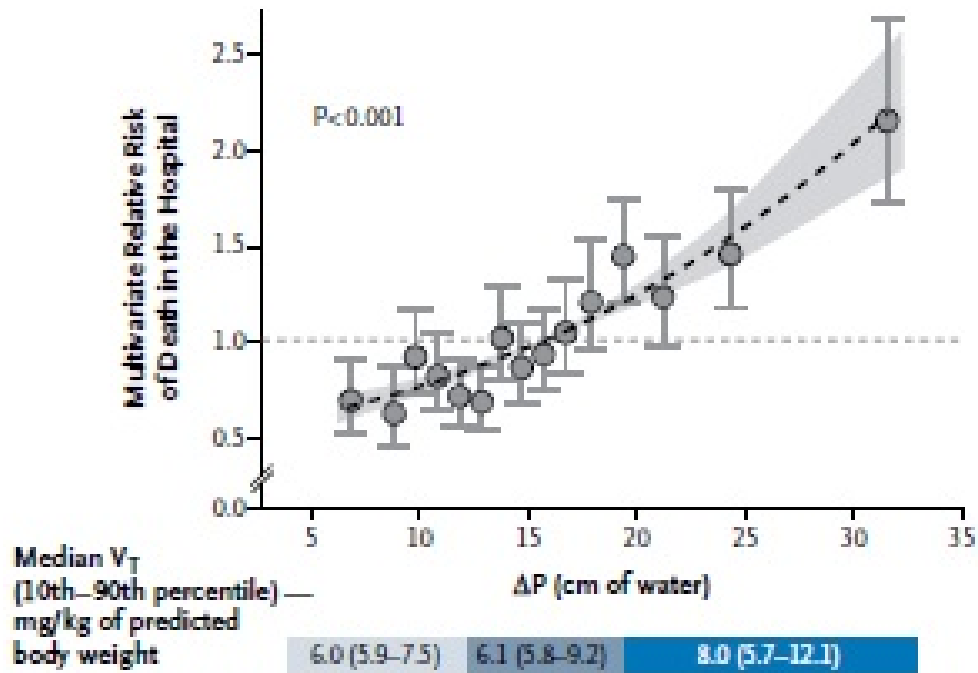


Figure 16 : La mortalité en fonction de la pression motrice [74].

2) Surveillance radiologique

3) Surveillance hémodynamique

1. La diurèse
2. La volémie
3. Le rythme cardiaque
4. La pression artérielle non invasive
5. La pression artérielle invasive

4) Surveillance Infectieuse

5) Surveillance nutritionnelle

VI. L'évolution

1) La durée d'hospitalisation

	Durée d'hospitalisation moyenne en réa en jours	
	M. Raniera (ARDS task force, 2012)	G. Belliani (ESICM, 2016)
SDRA Mineur	13	10
SDRA Modéré	14	11
SDRA sévère	20	11

Tableau 10 : La comparaison de la durée d'hospitalisation moyenne en réanimation dans la littérature [3,75].

2) La durée de ventilation mécanique

	M. Raniera (ARDS task force, 2012)	G. Belliani (ESICM, 2016)
La durée de ventilation mécanique par jour	11.2	8

Tableau 11 : La comparaison de la durée de ventilation mécanique en réanimation dans la littérature [3,75].

3) La mortalité dans le milieu hospitalier

Au début de sa description, dans les années 70, la mortalité associée au SDRA était très élevée. La moyenne était de 70 % [Figure 17]. Ce taux de mortalité a considérablement diminué depuis 1994. Cette date a coïncidé avec la publication d'une étude prospective en Nouvelle-Zélande portant sur 35 patients atteints de SDRA, dans laquelle l'équipe de Hickling a rapporté une réduction significative de la mortalité (de 53 % à 26 %), appliquant le principe de la ventilation protectrice [46] :

- Pression plateau : 30 – 40 cmH₂O
- Volume courant : 4 – 7 ml/kg
- Hypercapnie permissive.

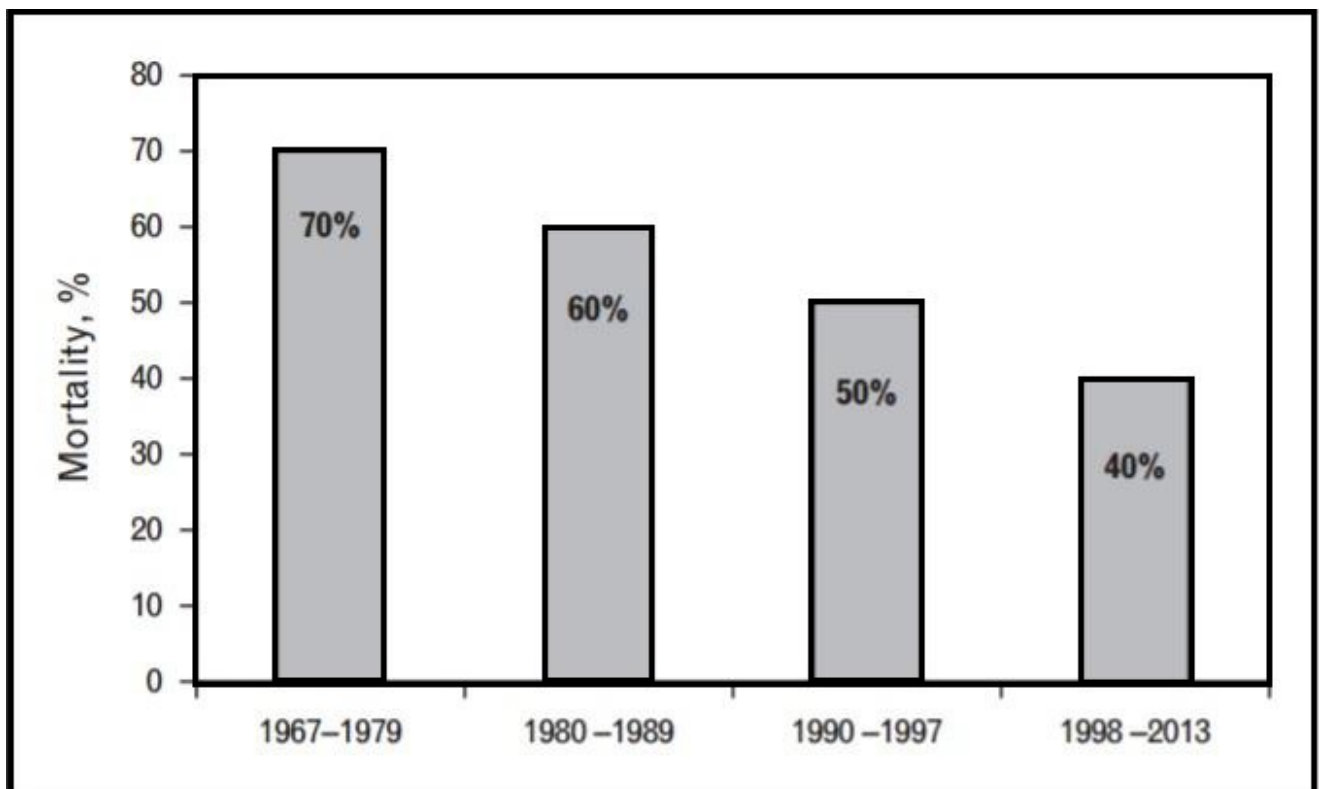


Figure 17 : L'évolution de la mortalité par SDRA dans le temps [74].

En 1998, Amato et al dans une étude contrôlée randomisée de 53 cas de SDRA ont rapporté une réduction de 33 % de la mortalité en appliquant une PEP élevée et en limitant le volume courant à moins de 6 ml/kg (26 % contre 53 %).

Mais le taux de mortalité dans la plupart des études se situe entre 40% et 50%, selon plusieurs paramètres :

- L'âge des patients
- La technique de la ventilation invasive
- Le terrain des patients
- Les critères de définition de SDRA
- La sévérité de SDRA :
 - 45% de mortalité au cours du SDRA sévère
 - 32% de mortalité au cours du SDRA modéré
 - 27% de mortalité au cours du SDRA léger

De même que Dans les grandes études sur SDRA, la mortalité retrouvée était de :

- 37% à l'hôpital et 38% à 90 jours dans l'étude de Sigurdsson.[76]
- 47.8% à l'hôpital et 42.7 en réanimation dans l'étude de Villar. [77]
- 47% à 90 jours dans l'étude de Linko. [12]
- 45% à l'hôpital dans l'étude de Li. [78]

Dans une étude observationnelle prospective portant sur 46 patients atteints de SDRA (hôpital universitaire de Karachi), le taux de mortalité hospitalière à 28 jours était de 56,6 %. Associés à des facteurs de risque majeurs de décès :

- La défaillance multiviscérale
- Le choc réfractaire
- Le score APACHE II
- L'hypoxémie réfractaire.

En conséquence, la mortalité liée au SDRA reste élevée, avec 80 % des décès survenant dans les 2 ou 3 semaines suivant les symptômes cliniques. Les principales causes de décès au cours du SDRA dans la littérature sont :

- Septicémie
- Défaillance multiviscérale
- Hypoxémie réfractaire

Une méta-analyse (9 essais) publiée en 2015 dans le New England Journal of Medicine (NEJM) [74] incluant 3562 patients atteints de SDRA a montré que les principaux facteurs pronostic étaient :

- Pression motrice
- Rapport PaO₂/FiO₂
- Âge
- pH
- Score APACHE II.

Les autres variables (volume courant, PEP, compliance et pression de plateau) n'ont pas été prises en compte en tant que facteurs indépendants. [74]

	G.Bellaini (ESICM,2016)	M.Ranieri (ARDS task force,2012)
SDRA Sévère	42.9%	50%
SDRA Modéré	35%	35%
SDRA Mineur	29.7%	42%

Figure 12 : La comparaison de la mortalité dans le milieu hospitalier dans la littérature. [3,75]

Conclusion

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) lié à la perfusion de Rituximab est une pathologie très rare dont le mécanisme physiopathologique reste mal connu, les modalités de traitement de cette entité sont peu décrites.

En plusieurs décennies d'utilisation, la plasmaphérèse est devenue une technique souvent utilisée.

Nous pensons que la plasmaphérèse devrait être parmi les moyens les plus efficaces de traiter cette pathologie.

L'utilisation de la plasmaphérèse dans le cas d'un SDRA lié au RTX a été rapportée dans la littérature comme entraînant une amélioration spectaculaire.

La rareté des cas similaires rend difficile la réalisation d'études pour prouver son efficacité et ses possibles effets indésirables.

Résumés

Résumé

Titre : Le Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe induit par RITUXIMAB à propos d'un cas

Auteur : ACHARAFI Redouane

Directeur de thèse : Pr. BALKHI Hicham

Co-Directeur de thèse : Pr. CHOUIKH Chakib

Mots-Clés : Syndrome de détresse respiratoire aigüe, Rituximab, Echanges plasmatiques.

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est un œdème pulmonaire due à une agression de la membrane alvéolo-capillaire. Les étiologies sont nombreuses.

Nous rapportons l'observation d'une patiente de 69 ans, hospitalisée au service de réanimation de l'hôpital militaire d'instructions Mohamed V de Rabat qui a présentée dans les jours suivant la perfusion d'un anti CD20 (Rituximab) un tableau clinico- radiologique de Syndrome de détresse respiratoire aigüe.

L'origine médicamenteuse a été retenue après une recherche étiologique négative excluant toute autre cause.

Le traitement a nécessité une ventilation artificielle, une corticothérapie à fortes doses et des séances d'échanges plasmatiques.

L'évolution s'est faite vers le décès de la patiente.

Une revue de la littérature a permis de discuter les aspects physiopathologiques, étiologiques et les actualités thérapeutiques de ce syndrome.

L'objectif de notre travail est d'attirer l'attention des praticiens sur certaines étiologies considérées comme rares et qui nécessitent un traitement particulier.

Abstract

Title : RITUXIMAB-induced acute respiratory distress syndrome : a case report

Author : ACHARAFI Redouane

Thesis supervisor: Pr. BALKHI Hicham

Thesis Co-supervisor: Pr. CHOUIKH Chakib

Keywords : Acute respiratory distress syndrome, Rituximab , Plasmapheresis.

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is pulmonary oedema due to aggression of the alveolar-capillary membrane. There are many etiologies.

We report the case of a 69-year-old female patient, hospitalized in the intensive care unit of the Mohamed V military hospital in Rabat, who presented with a clinical and radiological picture of acute respiratory distress syndrome in the days following the infusion of an anti-CD20 drug (Rituximab).

The drug-induced origin was retained after a negative etiological search excluding any other cause.

The treatment required artificial ventilation, high-dose corticosteroid therapy and plasma exchange sessions.

The evolution was leading to the death of the patient.

A review of the literature allowed us to discuss the pathophysiological and etiological aspects of this syndrome as well as the current treatment.

The objective of this work is to attract the attention of clinicians to certain etiologies considered rare and requiring a particular treatment.

ملخص

العنوان: متلازمة الضائقة التنفسية الحادة التي يسببها ريتوكسيماب: تقرير حالة واحدة

الكاتب: رضوان الشرافي

الأستاذ المشرف: أستاذ هشام بلخي

الكلمات الرئيسية: متلازمة الضائقة التنفسية، ريتوكسيماب، استخراج البلازما.

متلازمة الضائقة التنفسية الحادة هي وذمة رئوية بسبب تلف الغشاء الحويصلي الهوائي- الدموي، ولها عدة أسباب.

أبلغنا عن حالة مريضة تبلغ من العمر 69 عاماً، تم إدخالها إلى وحدة الإنعاش بمستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط، و التي قدمت في الأيام القليلة بعد أخذها لحقنة مضاد CD20 (ريتوكسيماب) حيث أدت إلى تطور حالتها لمتلازمة الضائقة التنفسية الحادة .

تم إختيار الدواء ريتوكسيماب هو السبب بعد البحث المسببي السلبي مع استبعاد أي سبب آخر.

وتطلب العلاج تهوية صناعية وجرعة عالية من العلاج بالكورتيكوستيرويد وجلسات استخراج البلازما.

تم تطور حالتها نحو وفاة المريضة.

أُتاحت مراجعة الأدبيات مناقشة الجوانب الفيزيولوجية المرضية والمسببات والأدوات العلاجية لهذه المتلازمة.

الهدف من عملنا هو لفت انتباه الممارسين إلى مسببات معينة تعتبر نادرة وتتطلب معاملة خاصة.

Bibliographie

Bibliographie

- [1] Girault C. Syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte: validité de la nouvelle définition de Berlin et actualités ventilatoires. *Revue des maladies respiratoires actualités (Print)*, vol. 5, 2013, p. 312–7.
- [2] Ashbaugh DavidG, Boyd Bigelow D, Petty ThomasL, Levine BernardE. ACUTE RESPIRATORY DISTRESS IN ADULTS. *The Lancet* 1967;290:319–23.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(67\)90168-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(67)90168-7).
- [3] The ARDS Definition Task Force*. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526–33. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>.
- [4] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Intensive Care Med* 1994;20:225–32.
<https://doi.org/10.1007/BF01704707>.
- [5] Vincent JL, Sakr Y, Ranieri VM. Epidemiology and outcome of acute respiratory failure in intensive care unit patients. *Critical Care Medicine* 2003;31:S296.
<https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000057906.89552.8F>.
- [6] Roupie E, Lepage E, Wysocki M, Fagon J-Y, Chastre J, Dreyfuss D, et al. Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. *Intensive Care Med* 1999;25:920–9.
<https://doi.org/10.1007/s001340050983>.
- [7] Pham T, Rubenfeld GD. Fifty Years of Research in ARDS. The Epidemiology of Acute Respiratory Distress Syndrome. A 50th Birthday Review. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:860–70. <https://doi.org/10.1164/rccm.201609-1773CP>.
- [8] Caser EB, Zandonade E, Pereira E, Gama AMC, Barbas CSV. Impact of Distinct Definitions of Acute Lung Injury on Its Incidence and Outcomes in Brazilian ICUs: Prospective Evaluation of 7,133 Patients*. *Critical Care Medicine* 2014;42:574–82.
<https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000435676.68435.56>.
- [9] Incidence and Outcomes of Acute Lung Injury | NEJM n.d.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa050333> (accessed October 28, 2022).

- [10] Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, et al. Incidence and Mortality after Acute Respiratory Failure and Acute Respiratory Distress Syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1849–61. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.6.9808136>.
- [11] Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J, Group TA and NZICSCT. Incidence and Mortality of Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome in Three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:443–8. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.4.2101124>.
- [12] Linko R, Okkonen M, Pettilä V, Perttilä J, Parviainen I, Ruokonen E, et al. Acute respiratory failure in intensive care units. FINNALL: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2009;35:1352–61. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1519-z>.
- [13] Manzano F, Yuste E, Colmenero M, Aranda A, García-Horcajadas A, Rivera R, et al. Incidence of acute respiratory distress syndrome and its relation to age. *Journal of Critical Care* 2005;20:274–80. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2005.05.008>.
- [14] Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30:51–61. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-2022-6>.
- [15] Sakr Y, Vincent J-L, Reinhart K, Groeneveld J, Michalopoulos A, Sprung CL, et al. High Tidal Volume and Positive Fluid Balance Are Associated With Worse Outcome in Acute Lung Injury. *Chest* 2005;128:3098–108. <https://doi.org/10.1378/chest.128.5.3098>.
- [16] The Irish Critical Care Trials Group. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in Ireland: a prospective audit of epidemiology and management. *Crit Care* 2008;12:R30. <https://doi.org/10.1186/cc6808>.
- [17] Martinet O, Delabranche X, Aghajanian M, Hasselmann M. SIRS, Sepsis, CARS, SDRA : comprendre différents aspects de l'inflammation en réanimation. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 2009;23:185–91. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2009.10.001>.
- [18] FOURCADE O, GEERAERTS T, MINVILLE V, SAMII K. *Traité d'anesthésie et de réanimation (4^e Éd.)*. Lavoisier; 2014.
- [19] Thomas G, Guervilly C, Papazian L. *Assistance respiratoire au cours du SDRA n.d.:7*.
- [20] *Pneumopathies non infectieuses induites par les biothérapies ciblées. Revue Du Rhumatisme Monographies* 2018;85:184–90. <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2018.04.006>.

- [21] Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Bhagat S, Parfrey H, Chilvers ER, Östör AJK. Non-infectious pulmonary complications of newer biological agents for rheumatic diseases—a systematic literature review. *Rheumatology* 2011;50:2297–305. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker289>.
- [22] Lioté H, Lioté F, Séroussi B, Mayaud C, Cadranel J. Rituximab-induced lung disease: a systematic literature review. *European Respiratory Journal* 2010;35:681–7. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080209>.
- [23] Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance | *Oncogene* n.d. <https://www.nature.com/articles/1206939> (accessed October 31, 2022).
- [24] Bienvenu J, Chvetzoff R, Salles G, Balter C, Tilly H, Herbrecht R, et al. Tumor necrosis factor α release is a major biological event associated with rituximab treatment. *The Hematology Journal : The Official Journal of the European Haematology Association / EHA* 2001;2:378–84. <https://doi.org/10.1038/sj/thj/6200133>.
- [25] Recurrent diffuse alveolar haemorrhage in a patient with systemic lupus erythematosus: long-term benefit of rituximab - MU Martínez-Martínez, C Abud-Mendoza, 2012 n.d. <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0961203312444171> (accessed October 31, 2022).
- [26] Immune thrombocytopenic pupura-induced reversible posterior leukoencephalopathy successfully treated by rituximab - ProQuest n.d. <https://www.proquest.com/openview/330f1ce7b5e83814ec04d4c5e4e5e620/1?pq-origsite=gscholar&cbl=54039> (accessed October 31, 2022).
- [27] Chvojka J, Krouzecký A, Radej J, Sýkora R, Karvunidis T, Novák I, et al. [24-year old male with fever, multi-organ dysfunction and fast progressing ARDS]. *Vnitr Lek* 2009;55:991–4.
- [28] Smolen JS, Keystone EC, Emery P, Breedveld FC, Betteridge N, Burmester GR, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:143–50. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.061002>.
- [29] Sibilia J, Gottenberg J-E, Mariette X. Rituximab: a new therapeutic alternative in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008;75:526–32. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2008.02.009>.

- [30] Bonniaud P, Beltramo G, Foignot C, Ornetti P, Georges M. Pneumopathies non infectieuses induites par les biothérapies ciblées. *Revue du Rhumatisme Monographies* 2018;85:184–90. <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2018.04.006>.
- [31] Camus P, Bonniaud P, Fanton A, Camus C, Baudaun N, Foucher P. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Clinics in Chest Medicine* 2004;25:479–519. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2004.05.006>.
- [32] Teillaud J-L. Qu'est-ce qu'une biothérapie ? L'exemple des anticorps monoclonaux. *La Presse Médicale* 2009;38:825–31. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2008.12.025>.
- [33] FAKHOURI F, GUERRAOUI H, KNEBELMANN B, SALOMON R, NIAUDET P, GRÜNFELD J-P, et al. Le rituximab dans les maladies auto-immunes : Un nouvel espoir ? *Actual Néphrol Jean Hamburger* 2004:89–105.
- [34] Jamin C, Renaudineau Y, Youinou P. Traitement du lupus érythémateux disséminé par anticorps monoclonaux : un exemple d'immunothérapie des maladies auto-immunes. *Médecine Thérapeutique* 2004;10:39–46.
- [35] Sailler L, Astudillo L, Arlet P. LE RITUXIMAB (MABTHERA) : UNE AVANCEE THERAPEUTIQUE POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES AUTO-IMMUNES. n.d.:4.
- [36] Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera®). *Cancer Treatment Reviews* 2005;31:456–73. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2005.05.007>.
- [37] Anti-CD20 Antibody Therapy for B-Cell Lymphomas | NEJM n.d. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMct1114348> (accessed October 27, 2022).
- [38] Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F, et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine* 2016;375:1044–53. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1605085>.
- [39] Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: The randomized, double-blind, phase ii/iii systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis & Rheumatism* 2010;62:222–33. <https://doi.org/10.1002/art.27233>.
- [40] Information importante de pharmacovigilance : cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez les patients traités par rituximab (MabThera) pour des maladies auto-immunes, dont la polyarthrite rhumatoïde - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé n.d.

<https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Information-importante-de-pharmacovigilance-cas-de-leucoencephalopathie-multifocale-progressive-LEMP-chez-les-patients-traites-par-rituximab-MabThera-pour-des-maladies-auto-immunes-dont-la-polyarthrite-rhumatoide> (accessed October 27, 2022).

- [41] Non-infectious pulmonary toxicity of rituximab: a systematic review | Rheumatology | Oxford Academic n.d.
<https://academic.oup.com/rheumatology/article/51/4/653/1802004> (accessed October 27, 2022).
- [42] Acute Respiratory Distress Syndrome and Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome following Rituximab Therapy - Abstract - Case Reports in Nephrology and Dialysis 2016, Vol. 6, No. 1 - Karger Publishers n.d.
<https://www.karger.com/Article/Abstract/444250> (accessed October 27, 2022).
- [43] Annals of Transplantation | Extracorporeal Membrane Oxygenation Support for Rituximab-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome in an ABO-Incompatible Living Donor Liver Transplant Recipient: Successful Management of a Rare Complication and a Review of the Literature - Article abstract #903788 n.d.
<https://annalsoftransplantation.com/download/index/idArt/903788> (accessed October 27, 2022).
- [44] Saito B, Nakamaki T, Adachi D, Suzuki J, Tomoyasu S. Acute Respiratory Distress Syndrome during the Third Infusion of Rituximab in a Patient with Follicular Lymphoma. *Int J Hematol* 2004;80:164–7. <https://doi.org/10.1532/IJH97.04047>.
- [45] Courvoisier M, Beduneau G, Mercat A, Richard JCM. Bilevel positive airway pressure–airway pressure release ventilation dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë de l’adulte : physiopathologie, domaine d’application. *Réanimation* 2009;18:154–9.
<https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2009.01.014>.
- [46] Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med* 1994;22:1568–78.
<https://doi.org/10.1097/00003246-199422100-00011>.
- [47] Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus ‘conventional’ protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS | SpringerLink n.d.

- <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-012-2787-6> (accessed October 28, 2022).
- [48] Bein T, Grasso S, Moerer O, Quintel M, Guerin C, Deja M, et al. The standard of care of patients with ARDS: ventilatory settings and rescue therapies for refractory hypoxemia. *Intensive Care Med* 2016;42:699–711. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4325-4>.
- [49] The relationship between positive end-expiratory pressure and cardiac index in patients with acute respiratory distress syndrome - ScienceDirect n.d. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0883944113001962> (accessed October 28, 2022).
- [50] Boyadjiev I, Albanèse J. Sédation du patient présentant un syndrome de détresse respiratoire aiguë. *Annales Françaises d’Anesthésie et de Réanimation* 2008;27:604–10. <https://doi.org/10.1016/j.annfar.2008.04.013>.
- [51] Intérêt d’une curarisation systématique précoce de 48 heures sur le pronostic des patients présentant un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Étude ACURASYS. Présentation du protocole - ScienceDirect n.d. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1624069307000047> (accessed October 28, 2022).
- [52] Guérin C. Effet de la mise précoce en décubitus ventral sur la mortalité des malades avec syndrome de détresse respiratoire aiguë persistant et sévère. Étude Proseva. Présentation du protocole de recherche. *Réanimation* 2009;18:146–53. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2009.01.001>.
- [53] Apports liquidiens et SDRA - ScienceDirect n.d. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1624069309002515> (accessed October 28, 2022).
- [54] Girard C, Bastien O, Estanove S, Lehot J. Monoxyde d’azote inhalé en anesthésie-réanimation. *Annales Françaises d’Anesthésie et de Réanimation* 1997;16:30–46. [https://doi.org/10.1016/S0750-7658\(97\)84275-X](https://doi.org/10.1016/S0750-7658(97)84275-X).
- [55] Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults - Afshari, A - 2010 | Cochrane Library n.d. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002787.pub2/full> (accessed October 28, 2022).

- [56] Michel F, Leone M, Martin C. Prise en charge du sepsis grave et du choc septique : survivre au sepsis. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation* 2015;19:147–52. <https://doi.org/10.1016/j.pratan.2015.04.003>.
- [57] Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, et al. Methylprednisolone Infusion in Early Severe ARDS: Results of a Randomized Controlled Trial. *Chest* 2007;131:954–63. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2100>.
- [58] Bein T, Briegel J, Annane D. Steroids are part of rescue therapy in ARDS patients with refractory hypoxemia: yes. *Intensive Care Med* 2016;42:918–20. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4162-x>.
- [59] Suter PM. Lung Inflammation in ARDS--friend or foe. *N Engl J Med* 2006;354:1739–42. <https://doi.org/10.1056/nejme068033>.
- [60] Adams WS, Bland WH, Bassett SH. A Method of Human Plasmapheresis. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1952;80:377–9. <https://doi.org/10.3181/00379727-80-19629>.
- [61] Flaum M, Cuneo R, Appelbaum F, Deisseroth A, Engel W, Gralnick H. The hemostatic imbalance of plasma-exchange transfusion. *Blood* 1979;54:694–702. <https://doi.org/10.1182/blood.V54.3.694.694>.
- [62] Gurland HJ, Lysaght MJ, Samtleben W, Schmidt B. A comparison of Centrifugal and Membrane-based Apheresis Formats. *Int J Artif Organs* 1984;7:35–8. <https://doi.org/10.1177/039139888400700106>.
- [63] Pruijm MT, Cherpillod A, Vogt B, Burnier M. [Plasmapheresis: technique, complications and indications]. *Rev Med Suisse* 2008;4:581–2, 584–6, 588.
- [64] Samtleben W, Schindhelm K. Therapeutic plasmapheresis. *Biomed Pharmacother* 1986;40:281–3.
- [65] Samtleben W, Lysaght MJ. Dialysis techniques: therapeutic plasma exchange and related techniques. In: Drukker, Parsons, Maher, Hörl WH, Koch KM, Lindsay RM, et al., editors. *Replacement of Renal Function by Dialysis*, Dordrecht: Springer Netherlands; 2004, p. 709–24. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-2275-3_27.
- [66] Kaplan AA, Halley SE. Plasma exchange with a rotating filter. *Kidney International* 1990;38:160–6. <https://doi.org/10.1038/ki.1990.181>.
- [67] Agishi T, Kaneko I, Hasuo Y, Hayasaka Y, Sanaka T, Ota K, et al. Double filtration plasmapheresis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1980;26:406–11.

- [68] Takamori M, Maruta T. Immunoabsorption in myasthenia gravis based on specific ligands mimicking the immunogenic sites of the acetylcholine receptor. *Ther Apher* 2001;5:340–50. <https://doi.org/10.1046/j.1526-0968.2001.00367.x>.
- [69] Ullrich H, Lackner KJ, Schmitz G. Lipoprotein(a) apheresis in severe coronary heart disease: an immunoabsorption method. *Artif Organs* 1998;22:135–9. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1594.1998.05080.x>.
- [70] Korach J-M, Loron G, Fadel F, Ould-Zein S, Petitpas D, Chillet P, et al. Hémaphérese thérapeutique adulte et pédiatrique. *Réanimation* 2005;14:641–50. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2005.10.002>.
- [71] Manko A, Besecker B. Plasmapheresis Reverses ARDS in Rituximab Induced Serum Sickness. *CHEST* 2014;146:269A. <https://doi.org/10.1378/chest.1958613>.
- [72] Hodgson CL, Hayes K, Everard T, Nichol A, Davies AR, Bailey MJ, et al. Long-term quality of life in patients with acute respiratory distress syndrome requiring extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxaemia. *Critical Care* 2012;16:R202. <https://doi.org/10.1186/cc11811>.
- [73] M. Schmidt, C.-E. Luyt, N. Bréchet, A. Combes. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) et syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) sévère n.d.
- [74] Villar J, Sulemanji D, Kacmarek RM. The acute respiratory distress syndrome: incidence and mortality, has it changed? *Current Opinion in Critical Care* 2014;20:3–9. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000057>.
- [75] Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 2016;315:788. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0291>.
- [76] Acute respiratory distress syndrome: nationwide changes in incidence, treatment and mortality over 23 years - SIGURDSSON - 2013 - *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* - Wiley Online Library n.d. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/aas.12001> (accessed October 29, 2022).

- [77] Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambrós A, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med* 2011;37:1932–41.
<https://doi.org/10.1007/s00134-011-2380-4>.
- [78] Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, Venkata CV, Kor DJ, Peters SG, et al. Eight-Year Trend of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:59–66.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201003-0436OC>.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- Les médecins seront mes frères.*
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لمخدمة الإنسانية .
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرفي في جاعلا صحة مريضى هدى في الأول .
 - ◀ وأن لا أفشى الأسرار المعهودة إلى .
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 41

سنة: 2023

متلازمة الضائقة التنفسية الحادة التي يسببها ريتوكسيماب: تقرير حالة واحدة أطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم : 2023/ /

من طرفه

السيد رضوان الشرافي

بالرباط 2022 ديسمبر 12 المزداد في

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: متلازمة الضائقة التنفسية الحادة ، ريتوكسيماب، استخراج البلازما

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد هشام بلخي
مشرف	أستاذ في الإنعاش والتخدير السيد مصطفى عليو
مشرف	أستاذ في الإنعاش والتخدير السيد أحمد ركاد
مشرف	أستاذ في الأمراض التعفنفة والمعدية السيد نوفل الذغمي
عضو ضيف	أستاذ في الإنعاش والتخدير السيد شكيب الشويخ أستاذ في الإنعاش والتخدير