

Données histologiques au cours du SDRA. Implications dans la prise en charge

Histopathological Findings in the Lungs of ARDS Patients. Implications for the Management

H. Yonis · F. Gobert · C. Guérin

Reçu le 27 mai 2015 ; accepté le 14 septembre 2015
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

Résumé Objectif : Le but de cette revue est de faire le point sur les lésions histologiques pulmonaires et de préciser l'intérêt de la biopsie pulmonaire chirurgicale (BPC) au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) au vu d'études récentes.

Matériel : Patients avec SDRA.

Méthodes : Revue non systématique et narrative de la littérature.

Résultats : D'une étude à l'autre, la proportion de dommages alvéolaires diffus (DAD) est très variable. Un changement thérapeutique découlant de la BPC est observé fréquemment dans la majorité des études. Une seule étude a montré une augmentation de survie chez les malades avec la BPC contributive par rapport à la BPC non contributive.

Conclusion : La BPC apporte des éléments importants dans la compréhension et la prise en charge du SDRA. Néanmoins, cette procédure reste pour l'instant confinée à quelques centres expérimentés.

Mots clés SDRA · Biopsie pulmonaire · Dommage alvéolaire diffus · Stéroïdes

Abstract Aim: Diffuse alveolar damage (DAD) is commonly thought of as the basic tenet of the pathological background in acute respiratory distress syndrome (ARDS). The goals of this review are to summarize the histopathological findings and to discuss the role of surgical lung biopsy (SLB) in ARDS patients in the light of the most recent literature.

Materials and methods: Non-systematic narrative review on patients with ARDS.

Results: The rate of DAD found in the literature is highly variable across the studies. SLB was found to change management in the majority of patients across the studies. One unique single-center study found that those ARDS patients who had a contributive SLB had better survival rates than those who had not.

Conclusion: Though SLB provides essential findings for the understanding and management in ARDS patients, this procedure is currently limited to a few centers.

Keywords ARDS · Surgical lung biopsy · Diffuse alveolar damage · Steroids

Introduction

Le terme de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) a été introduit pour la première fois dans la littérature médicale en 1967 en pathologie adulte [1]. Douze patients avaient été rapportés et sept d'entre eux autopsiés. Le poids des poumons était en moyenne de 1 150 g pour le droit et de 960 g pour le gauche, ce qui représente une augmentation de facteur 3 par rapport à des sujets normaux [2]. Les poumons avaient à la coupe un aspect hépatisé. Chez cinq sujets décédés rapidement, les capillaires étaient engorgés et dilatés, des zones atelectatiques étaient visibles, les macrophages étaient très nombreux et des membranes hyalines étaient présentes chez quatre patients sur ces cinq. En outre, chez deux patients décédés plus tardivement, il existait fibrose et inflammation et également des membranes hyalines. Ainsi, d'emblée, les membranes hyalines (Fig. 1) ont été considérées comme la lésion pathognomonique du SDRA, accentuant encore la similitude entre la maladie des membranes hyalines du nouveau-né et le SDRA qu'avaient souligné les auteurs. La lésion de membrane hyaline est définie histologiquement comme un matériel homogène, dense, éosinophile composé de débris cellulaires venant surtout de la nécrose des pneumocytes I, de fibrine et d'autres protéines

H. Yonis · F. Gobert · C. Guérin (✉)
Réanimation médicale, hôpital de la Croix-Rousse,
F-69004 Lyon, France
e-mail : claude.guerin@chu-lyon.fr

C. Guérin
IMRB-Inserm 955, Créteil, France

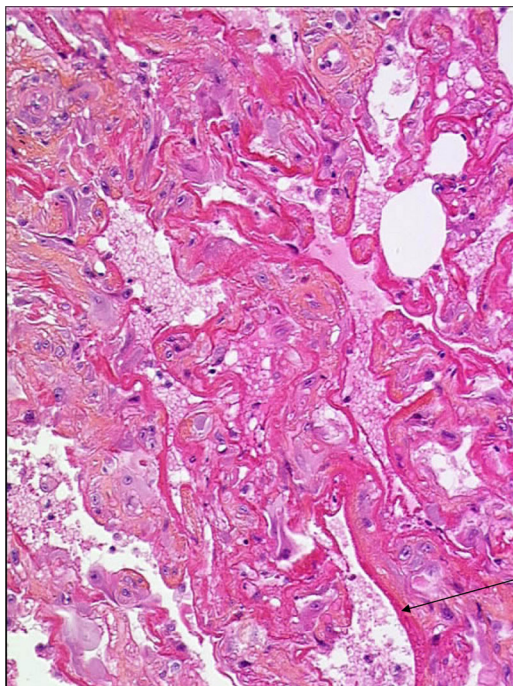


Fig. 1 Membranes hyalines (flèche) d'un dommage alvéolaire diffus au cours du SDRA

plasmatiques. Elles tapissent les espaces alvéolaires distaux : bronchioles respiratoires et alvéoles. Un tableau typique sur le plan histologique du SDRA [3] est celui de dommages alvéolaires diffus (DAD), qui se définit par la présence de membranes hyalines qui tapissent la paroi alvéolaire, une prolifération des pneumocytes II, une inflammation puis une fibrose interstitielle. Il existe des lésions de DAD au stade précoce (phase exsudative du SDRA) et également au stade tardif (phase fibroproliférative) (Tableau 1).

Les décennies ultérieures ont été marquées par deux avancées notables dans la prise en charge du SDRA. Premièrement, il est apparu que la ventilation mécanique en pression positive était capable de provoquer des lésions de la membrane alvéolocapillaire proches de celles décrites au cours du SDRA [4]. C'est essentiellement l'excès de volume pulmonaire de fin d'inspiration qui est à l'origine de ce phénomène, lorsque les réglages du ventilateur sont tels que la capacité pulmonaire totale est approchée [5]. C'est notamment l'excès de volume courant qui, générant un strain dynamique [6], est le déterminant principal des lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique. Très brièvement, car au-delà de l'objectif de cette revue, le strain est la déformation imposée au système respiratoire par le volume courant et le volume lié à la pression expiratoire positive (PEP) à partir du volume pulmonaire de fin d'expiration :

$$\text{Strain} = (\text{volume courant} + \text{volume lié à la PEP}) / \text{volume pulmonaire téléexpiratoire}$$

Le strain combine un strain dynamique lié au volume courant et statique lié à la PEP. Le strain induit un stress, qui est reflété par une augmentation de pression transpulmonaire.

La réduction du volume courant de 50 % par rapport à un groupe témoin réduit la mortalité absolue de 9 % chez des malades avec SDRA [7]. Cet essai randomisé, à l'aube du troisième millénaire, a été une étape majeure dans notre approche de la ventilation mécanique. De plus, compte tenu de l'hétérogénéité du SDRA [8] en termes étiologiques, morphologiques et fonctionnels [9–12], la nécessité d'un consensus pour définir de façon opérationnelle le SDRA au lit du malade est apparue indispensable [13]. Le SDRA est un œdème pulmonaire lésionnel avec inflammation intense et perte majeure d'aération, à l'origine de l'hypoxémie par effet shunt [8]. L'approche opérationnelle de la définition du SDRA s'est faite indépendamment non seulement des données physiopathologiques, mais aussi des données histologiques. Cela est logique pour permettre un diagnostic rapide au lit du malade au prix d'une imperfection liée à la nature même du SDRA, qui est un syndrome et non une maladie. La définition de Berlin du SDRA est l'étape la plus récente de ce processus consensuel [14].

Pendant des décennies, les progrès de la médecine ont été obtenus grâce aux confrontations anatomo-cliniques permises par les biopsies ou les autopsies. Ainsi, en néphrologie, la ponction-biopsie rénale a permis de classer les néphropathies sur une base histologique et de démembrer les glomérulonéphrites. C'est maintenant une approche issue de la biologie moléculaire (protéomique, génomique, transcriptomique) qui permet de faire progresser notre connaissance de la physiopathologie des maladies. En néphrologie encore, on peut démembrer le cadre des tubulopathies par l'analyse des altérations des canaux échangeurs d'ions. La confrontation anatomo-clinique fait correspondre à un tableau clinique un tableau histologique spécifique. En matière de SDRA, l'approche conventionnelle, et en grande partie historique, est de considérer le DAD comme la lésion anatomique spécifique, ainsi que nous l'avons discuté plus haut. Néanmoins, cette vision est remise en question par certains, car le DAD peut être observé en dehors du SDRA et que, à l'inverse, un SDRA clinique peut être associé à d'autres lésions histologiques. Cette revue a pour but de faire le point sur les lésions histologiques observées au cours du SDRA à partir d'études récentes in vivo et par autopsie, et de discuter de l'intérêt de la biopsie pulmonaire chirurgicale (BPC) au cours du SDRA.

Histologie pulmonaire obtenue par biopsie pulmonaire chirurgicale au cours du SDRA

Technique

C'est la BPC qui est la technique de référence pour obtenir du tissu pulmonaire au cours du SDRA. Les autres options

Tableau 1 Lésions histologiques pulmonaires obtenues par biopsie pulmonaire chirurgicale au cours du SDRA		
Groupe	Lésions histologiques	Caractérisation
DAD	<i>Caractéristique commune - Forme historique du dommage alvéolaire diffus</i> Phase exsudative = aiguë Phase fibroproliférative = organisée	<i>Présence de membranes hyalines</i> Œdème, membranes hyalines tapissant la paroi alvéolaire et inflammation interstitielle aiguë Fibrose organisée, diffuse plus qu'éparse, au sein des septa alvéolaires, épaississement interstitiel, microthrombi Hyperplasie des pneumocytes de type II + fibrose en rayon de miel Pneumonie interstitielle usuelle : lésions hétérogènes avec zones de fibrose sous-pleurale, épaississement des septa interalvéolaires, aspect en rayon de miel (fibrose collagène mutilante) et zones de parenchyme pulmonaire normal
Pas de DAD	Fibrose pulmonaire idiopathique Pneumonie organisée = BOOP (bronchiolite oblitérante avec organisation pneumonique) Pneumopathie infectieuse Autres cadres nosologiques	Atteinte éparse des canaux alvéolaires et des alvéoles ± polypes bronchiolaires centrés sur les voies aériennes basses. Pas de membranes hyalines, ni d'atteinte diffuse Œdème et épaississement des parois alvéolaires (idem DAD organisé) et atteinte de type pneumonie bactérienne (infiltrat neutrophilique épars des bronchioles terminales et touchant de manière confluyente des alvéoles de lobules adjacents) Autres aspects de pneumopathie interstitielle aiguë Pneumopathie médicamenteuse Maladie de système Lymphangite carcinomateuse
DAD = dommage alvéolaire diffus.		

sont soit associées à un rapport bénéfice/risque faible (biopsie transbronchique, biopsie transpariétale), soit inadaptées à la prise en charge du patient (autopsie). Cette dernière a toutefois apporté récemment des éléments importants dans la compréhension du SDRA, comme nous le discuterons plus bas. Papazian et al., en collaboration étroite avec les chirurgiens thoraciques, ont développé cette technique dans leur centre et mis au point une méthode efficace et fiable [15,16]. La BPC peut se pratiquer au lit du malade ou au bloc opératoire selon la gravité du patient (et donc sa transportabilité), les conditions anatomiques propres au patient et les capacités organisationnelles locales. Le scanner thoracique réalisé le plus proche possible de la BPC (dans les 24 à 48 heures) permettra au chirurgien de définir le site à prélever. La voie d'abord est une minithoracotomie en décubitus latéral. Plusieurs fragments de 1 cm de côté sont prélevés et destinés à l'analyse histologique et microbiologique. Après l'aérostase, la plèvre est drainée par un ou deux drains aspiratifs. Une méta-analyse portant sur plus de 1 700 patients dans 25 études avec BPC dans le contexte de l'insuffisance respiratoire aiguë a montré que le taux de complications était de 22 %, centrées sur le pneumothorax [17].

Indications

La décision d'une BPC est prise de façon consensuelle entre plusieurs médecins de l'équipe de réanimation et l'équipe chirurgicale. La motivation pour un réanimateur de discuter de l'opportunité de la BPC au cours du SDRA est double :

- recherche d'une confirmation du SDRA, notamment s'il n'y a pas de facteur déclenchant retrouvé, ou d'une maladie sous-jacente différente du SDRA mais se présentant avec une forme clinique proche [18], comme la fibrose pulmonaire idiopathique en exacerbation ou décompensée par une cause infectieuse. La pathologie interstitielle pulmonaire chronique est très complexe et ses critères nosologiques régulièrement réévalués [19] ;
- en présence d'un SDRA non résolutif, chercher à mettre en évidence des critères histologiques, comme le DAD en phase fibroproliférative ou la pneumonie organisée, qui serait une indication de corticoïdes en raison de la probabilité attendue d'une corticosensibilité [20].

Un lavage bronchoalvéolaire (LBA) et un scanner thoracique précédent généralement la BPC. La BPC est retenue si le LBA n'apporte pas d'argument en faveur d'une origine

infectieuse au SDRA. En outre, l'absence de documentation infectieuse au LBA élimine une infection pulmonaire évolutive, ce qui ne contre-indiquera pas l'usage éventuel de la corticothérapie. Le scanner thoracique, comme discuté plus haut, permet de confirmer l'existence de lésions alvéolaires diffuses, d'éliminer d'autres causes à l'hypoxémie persistante indépendantes du SDRA (embolie pulmonaire, pneumothorax), de préciser le site à prélever pour la BPC et les difficultés attendues, qui peuvent faire préférer la réalisation du geste au bloc opératoire.

Résultats

Les lésions histologiques observées sont exprimées de façon variable selon les études. Certains expriment les résultats en fibrose, fibrose et infection, infection seule, DAD et autres lésions. D'autres, en lésions spécifiques (infection, maladie de système, toxicité médicamenteuse, cancer) ou non spécifiques (DAD). Papazian et al. avaient rapporté une série de 100 BPC consécutives chez des sujets avec SDRA sous ventilation mécanique [16]. Les quatre principaux aspects histologiques sont : fibrose ($n = 16$), fibrose et infection ($n = 28$), infection seule ($n = 29$), DAD ($n = 13$).

La méta-analyse des BPC réalisées au cours du SDRA et rapportées dans 25 études de la littérature entre 1988 et 2012 fait apparaître un taux de DAD de 8,5 % et de pneumonie interstitielle de 25 % [17]. En réalité, dans cette méta-analyse, le nombre de malades ventilés avant la BPC est de 39 %, et le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ moyen avant la BPC, disponible dans 12 études, est de 146 mmHg. Ainsi, les données portant réellement sur un SDRA sous ventilation mécanique, tel qu'il est pris en charge en réanimation, concernent 669 patients, pour lesquels cette méta-analyse ne fournit pas de données spécifiques. Nous avons rapporté récemment notre expérience de 113 BPC réalisées en réanimation [20]. La BPC a porté sur 83 patients avec un SDRA, selon les critères de Berlin, persistant au-delà de sept jours, avec un délai médian de réalisation de neuf jours après le diagnostic de SDRA. Le DAD était identifié dans 58 % des cas après une double lecture anatomopathologique indépendante. Le taux de DAD augmentait avec la sévérité du stade de SDRA au moment de la BPC : 36 % au stade léger, 59 % au stade modéré et 69 % au stade sévère. La différence entre ces trois proportions était par contre non statistiquement différente. Toutefois, il est hautement probable que l'absence de différence significative soit liée à un manque de puissance. Il existe donc une grande variabilité de la fréquence du DAD entre les études liée à de nombreux facteurs comme la sélection des patients pour la BPC, la représentativité de la lésion pulmonaire prélevée vis-à-vis de la pathologie pulmonaire aiguë et enfin la difficulté du diagnostic anatomopathologique.

Histologie pulmonaire obtenue par autopsie au cours du SDRA

Si l'autopsie n'est évidemment pas pertinente pour la prise en charge du patient, son avantage est de fournir une large quantité de tissu pulmonaire à examiner et d'apporter des éléments essentiels pour la compréhension du SDRA sur une base histologique. Elle comporte également un biais de sélection des patients comme le fait la BPC in vivo. Une très large base de données d'autopsies de malades décédés en réanimation a été constituée à Madrid (Espagne). Thille et al. ont exploité cette expérience et rapporté plusieurs résultats importants pour la connaissance du SDRA. Sur 229 autopsies réalisées chez des malades avec un SDRA (d'après la définition de Berlin) évoluant depuis plus de 72 heures, le taux de DAD était similaire à celui de notre étude (56 %), mais augmentait de façon significative avec la sévérité du SDRA : 14 % au stade léger, 52 % au stade modéré et 69 % au stade sévère [21]. Chez les 356 patients avec SDRA indépendamment de sa durée évolutive, le taux de DAD était de 45 % globalement et de 12, 40 et 58 % avec l'augmentation de la sévérité du SDRA. La performance diagnostique de la BPC pour établir le diagnostic clinique de SDRA est relativement peu satisfaisante, avec une sensibilité de 89 % et une spécificité de 63 % par rapport à la définition de Berlin. Chez les patients avec facteurs de risque de SDRA, ces valeurs passent à 98 et 31 %. Les experts qui ont élaboré la définition de Berlin avaient évoqué la possibilité de retenir la pneumonie, avec critères de SDRA, comme un succédané histologique du DAD. C'est la raison pour laquelle Thille et al. ont utilisé comme référence la pneumonie ou le DAD dans une analyse de sensibilité, mais cette approche n'a pas changé fondamentalement la performance diagnostique de la BPC. Enfin, les auteurs ont décrit l'évolution des lésions histologiques du SDRA en fonction du temps, selon la date du décès (et donc de l'autopsie) par rapport au diagnostic du SDRA [22]. Ils ont mis en évidence, chez 159 patients de cette série autopsique, qu'en fonction du temps, la prévalence des lésions exsudatives diminuait alors que celle des lésions prolifératives et fibrotiques augmentait (Fig. 2). Ce profil est cohérent avec les connaissances antérieures sur l'évolution des lésions histologiques pulmonaires au cours du SDRA.

Intérêt de la biopsie pulmonaire au cours du SDRA

L'intérêt pratique essentiel du diagnostic histologique obtenu par la BPC au cours du SDRA est de modifier la prise en charge et, par cette action, de modifier favorablement le devenir du patient. Les modifications thérapeutiques consistent, soit en l'introduction d'un nouveau traitement (corticoïdes si

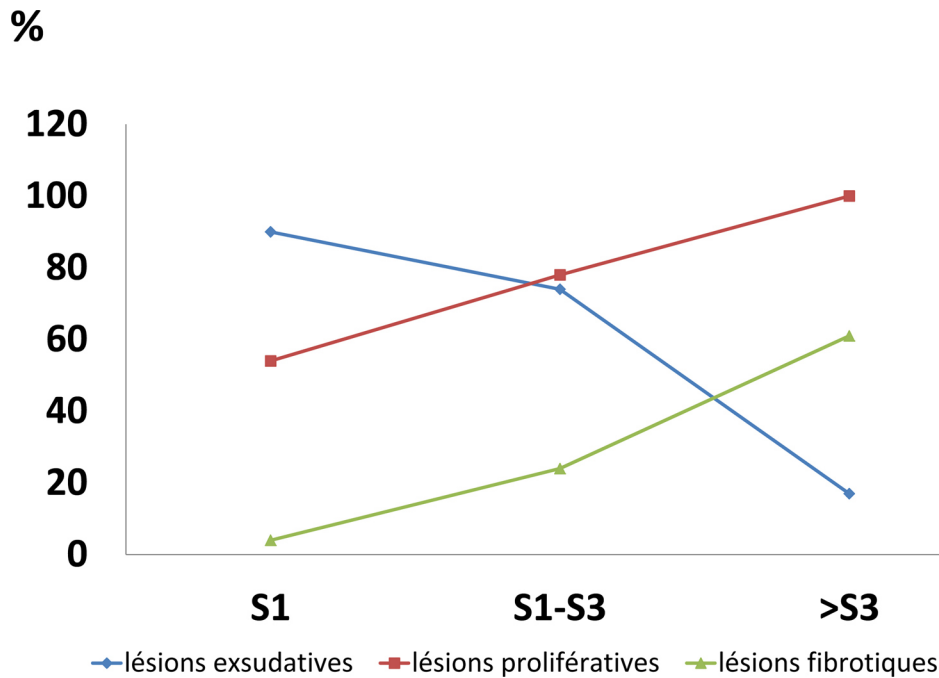


Fig. 2 Foyer de pneumonie organisée (zone entourée du cercle pointillé) à la phase fibroproliférative du SDRA

pneumonie organisée (Fig. 3) ou fibroprolifération ; molécule anti-infectieuse bactérienne, virale ou fongique ; immunosuppresseur si maladie de système), soit en l'arrêt d'un traitement en cours impliqué dans le SDRA (amiodarone par exemple). Par ailleurs, la BPC peut contribuer à l'arrêt ou à la limitation des thérapeutiques actives si, par exemple, une fibrose pulmonaire idiopathique évoluée, une pneumonie interstitielle aiguë ou une lymphangite carcinomateuse sont mises en évidence, cela en confrontation avec les comorbidités et le projet thérapeutique et en conformité avec les souhaits du patient ou de sa personne de confiance.

Dans la méta-analyse de Libby et al. [17], sur 1 205 malades analysables, le taux de changement thérapeutique à l'issue de la BPC était de 73 %, dont 15,7 % d'initiation de corticoïdes et 32,3 % d'initiation thérapeutique avec ou sans arrêt d'un traitement en cours. Papazian et al. ont observé que la survie des malades avec SDRA ayant eu une BPC contributive, au sens défini plus haut, était significativement supérieure à celle des malades avec BPC non contributive [16]. La limite de ce résultat est qu'il a été obtenu dans un seul centre. On ignore s'il est reproductible et généralisable.

En présence d'un SDRA non résolutif, l'usage des corticoïdes a été proposé, mais leur pertinence reste encore controversée. En effet, l'hétérogénéité histologique des lésions observées dans ce contexte ne plaide pas pour un usage systématique. De plus, aucun bénéfice sur la survie des malades n'a été observé [23,24], même si des résultats plus nuancés ont pu être obtenus lors de méta-analyses [25,26].

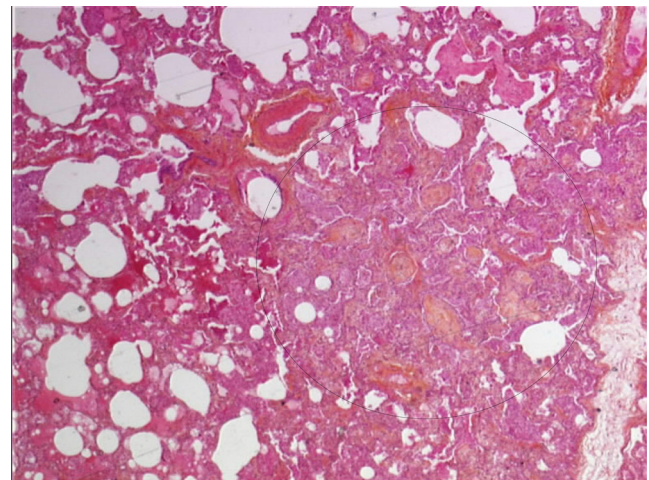


Fig. 3 Taux de lésions exsudatives, prolifératives et fibrotiques mises en évidence par l'autopsie chez des patients avec SDRA décédés à différents temps après le diagnostic du SDRA. S = semaine après diagnostic du SDRA

Enfin, dans certains contextes de SDRA comme la grippe H1N1, il est possible que les stéroïdes aient eu un effet délétère sur la survie [27]. Les données histologiques obtenues par BPC permettraient d'instaurer une corticothérapie sur une base plus rationnelle et ainsi d'équilibrer le rapport bénéfice/risque des corticoïdes, ce dernier étant à balancer également avec celui de la BPC. Toutefois, pour Meduri et Eltorkey, la mise en évidence de DAD, même à un stade précoce exsudatif, est un argument en faveur de la corticothérapie [28].

Conclusion

La BPC au cours du SDRA apporte des éléments importants pour la compréhension de la pathologie et la prise en charge du patient. Toutefois, la BPC au cours du SDRA est pour l'instant une procédure confinée à des centres expérimentés.

Remerciements Au Pr Mojgan Devouassoux, laboratoire d'anatomie pathologique, groupement hospitalier Nord, hospices civils de Lyon et université Lyon-I, Lyon.

Liens d'intérêts : H. Yonis, F. Gobert et C. Guérin déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE (1967) Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 2:319–23
- Molina DK, DiMaio VJ (2012) Normal organ weights in men: part II — the brain, lungs, liver, spleen, and kidneys. *Am J Forensic Med Pathol* 33:368–72
- ATS/ERS (2002) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 165:277–304
- Webb HH, Tierney DF (1974) Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 110:556–65
- Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G (1988) High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 137:1159–64
- Protti A, Andreis DT, Monti M, et al (2013) Lung stress and strain during mechanical ventilation: any difference between statics and dynamics? *Crit Care Med* 41:1046–55
- ARDSnet (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 342:1301–8
- Ware LB, Matthay MA (2000) The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1334–49
- Puybasset L, Cluzel P, Gusman P, et al (2000) Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. I. Consequences for lung morphology. CT Scan ARDS Study Group. *Intensive Care Med* 26:857–69
- Puybasset L, Gusman P, Muller JC, et al (2000) Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. III. Consequences for the effects of positive end-expiratory pressure. CT Scan ARDS Study Group. *Adult respiratory distress syndrome. Intensive Care Med* 26:1215–27
- Rouby JJ, Puybasset L, Cluzel P, et al (2000) Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. II. Physiological correlations and definition of an ARDS Severity Score. CT Scan ARDS Study Group. *Intensive Care Med* 26:1046–56
- Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, et al (1998) Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* 158:3–11
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al (1994) The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149:818–24
- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al (2012) Acute respiratory distress syndrome. The Berlin definition. *JAMA* 307:E1–E8
- Papazian L, Thomas P, Bregeon F, et al (1998) Open-lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 88:935–44
- Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, et al (2007) A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 35:755–62
- Libby LJ, Gelbman BD, Altorki NK, et al (2014) Surgical lung biopsy in adult respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 98:1254–60
- Guérin C, Thompson T, Brower R (2015) The ten diseases that look like ARDS. *Intensive Care Med* 41:1099–1102
- Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al (2013) An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 188:733–48
- Guérin C, Bayle F, Leray V, et al (2015) Open lung biopsy in nonresolving ARDS frequently identifies diffuse alveolar damage regardless of the severity stage and may have implications for patient management. *Intensive Care Med* 41:222–30
- Thille AW, Esteban A, Fernandez-Segoviano P, et al (2013) Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 187:761–7
- Thille AW, Esteban A, Fernandez-Segoviano P, et al (2013) Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a prospective cohort study of clinical autopsies. *Lancet Resp Med* 1:395–401
- Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al (2006) Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 354:1671–84
- Tang BM, Craig JC, Eslick GD, et al (2009) Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 37:1594–603
- Sessler CN, Gay PC (2010) Are corticosteroids useful in late-stage acute respiratory distress syndrome? *Respir Care* 55:43–55
- Thompson BT, Ancukiewicz M, Hudson LD, et al (2007) Steroid treatment for persistent ARDS: a word of caution. *Crit Care* 11:425
- Ruan SY, Lin HH, Huang CT, et al (2014) Exploring the heterogeneity of effects of corticosteroids on acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 18:R63
- Meduri GU, Eltorkey MA (2015) Understanding ARDS-associated fibroproliferation. *Intensive Care Med* 41:517–20