

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2019

2019 TOU3 1639

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Sylvain PANH**

le 17 octobre 2019

**PNEUMONIES ACQUISES SOUS VENTILATION MECANIQUE CHEZ**  
**LES PATIENTS CEREBRO-LESES :**  
**IMPACT SUR LE PRONOSTIC**

Directrice de thèse : Dr Ségolène MROZEK

**JURY**

Monsieur le Professeur Olivier FOURCADE  
Monsieur le Professeur Thomas GEERAERTS  
Monsieur le Professeur Vincent MINVILLE  
Madame le Docteur Ségolène MROZEK  
Monsieur le Docteur Vincent ATTHAR

Président  
Assesseur  
Assesseur  
Assesseur  
Suppléant



**TABLEAU du PERSONNEL HU des Facultés de  
Médecine de l'Université Paul Sabatier Toulouse III au  
1<sup>er</sup> septembre 2018**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PAGES B.
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VAYASSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		

**Professeurs Émérites**

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTE Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur MURAT
Professeur DABERNAT Henri	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SIMON Jacques
Professeur JOFFRE Francis	

**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN**

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

**Doyen : D. CARRIE**

**P.U. - P.H.**

**Classe Exceptionnelle et 1ère classe**

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAVALD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytogénologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie

**P.U. - P.H.**

**2ème classe**

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

**P.U. Médecine générale**

M. MESTHÉ Pierre  
M. OUSTRIC Stéphane

**Professeur Associé Médecine générale**

M. ABITTEBOUL Yves  
M. POUTRAIN Jean-Christophe

**Professeur Associé en Neurologie**

Mme PAVY-LE TRAON Anne

## FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex      Doyen : E. SERRANO

**P.U. - P.H.**  
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

**P.U. - P.H.**  
.2<sup>ème</sup> classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. BERRY Antoine	Parasitologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme BURAS-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme GUMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie	<b>P.U. Médecine générale</b>	
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation	<b>Professeur Associé de Médecine Générale</b>	
M. OTAL Philippe	Radiologie	M. BOYER Pierre	
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile	M. STILLMUNKES André	
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie	<b>Professeur Associé en Pédiatrie</b>	
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale	Mme CLAUDET Isabelle	
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

**M.C.U. - P.H.**

M. ABBO Olivier Chirurgie infantile  
M. APOIL Pol Andre Immunologie  
Mme ARNAUD Catherine Epidémiologie  
Mme BERTOLI Sarah Hématologie, transfusion  
M. BIETH Eric Génétique  
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie Nutrition  
Mme CASSAGNE Myriam Ophtalmologie  
Mme CASSAING Sophie Parasitologie  
M. CAVAIGNAC Etienne Chirurgie orthopédique et traumatologie  
Mme CHANTALAT Elodie Anatomie  
M. CONGY Nicolas Immunologie  
Mme COURBON Christine Pharmacologie  
Mme DAMASE Christine Pharmacologie  
Mme de GLISEZENSKY Isabelle Physiologie  
Mme DE MAS Véronique Hématologie  
M. DUBOIS Damien Bactériologie Virologie Hygiène  
Mme FILLAUX Judith Parasitologie  
M. GANTET Pierre Biophysique  
Mme GENNERO Isabelle Biochimie  
Mme GENOUX Annelise Biochimie et biologie moléculaire  
M. HAMDJ Safouane Biochimie  
Mme HITZEL Anne Biophysique  
M. IRIART Xavier Parasitologie et mycologie  
Mme JONCA Nathalie Biologie cellulaire  
M. KIRZIN Sylvain Chirurgie générale  
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse Pharmacologie  
M. LHERMUSIER Thibault Cardiologie  
M. LHOMME Sébastien Bactériologie-virologie  
Mme MONTASTIER Emilie Nutrition  
Mme MOREAU Marion Physiologie  
Mme NOGUEIRA M.L. Biologie Cellulaire  
M. PILLARD Fabien Physiologie  
Mme PUISSANT Bénédicte Immunologie  
Mme RAYMOND Stéphanie Bactériologie Virologie Hygiène  
Mme SABOURDY Frédérique Biochimie  
Mme SAUNE Karine Bactériologie Virologie  
M. TAFANI Jean-André Biophysique  
M. TREINER Emmanuel Immunologie  
Mme VAYSSE Charlotte Cancérologie  
M. VIDAL Fabien Gynécologie obstétrique

**M.C.U. Médecine générale**  
M. BRILLAC Thierry

**M.C.U. - P.H.**

Mme ABRAVANEL Florence Bactériologie Virologie Hygiène  
Mme BASSET Céline Cytologie et histologie  
Mme CAMARE Caroline Biochimie et biologie moléculaire  
M. CAMBUS Jean-Pierre Hématologie  
Mme CANTERO Anne-Valérie Biochimie  
Mme CARFAGNA Luana Pédiatrie  
Mme CASSOL Emmanuelle Biophysique  
Mme CAUSSE Elizabeth Biochimie  
M. CHASSAING Nicolas Génétique  
M. CLAVEL Cyril Biologie Cellulaire  
Mme COLOMBAT Magali Anatomie et cytologie pathologiques  
Mme CORRE Jil Hématologie  
M. DE BONNECAZE Guillaume Anatomie  
M. DEDOUIT Fabrice Médecine Légale  
M. DELPLA Pierre-André Médecine Légale  
M. DESPAS Fabien Pharmacologie  
M. EDOUARD Thomas Pédiatrie  
Mme ESQUIROL Yolande Médecine du travail  
Mme EVRARD Solène Histologie, embryologie et cytologie  
Mme GALINIER Anne Nutrition  
Mme GALLINI Adeline Epidémiologie  
Mme GARDETTE Virginie Physiologie  
M. GASQ David Médecine de la reproduction  
M. GATIMEL Nicolas Bactériologie Virologie Hygiène  
Mme GRARE Marion Anatomie Pathologique  
M. GUILLEMINAULT Laurent Pneumologie  
Mme GUYONNET Sophie Nutrition  
M. HERIN Fabrice Médecine et santé au travail  
Mme INGUENEAU Cécile Biochimie  
M. LEANDRI Roger Biologie du dével. et de la reproduction  
M. LEPAGE Benoit Biostatistiques et Informatique médicale  
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise Biochimie  
M. MIEUSSET Roger Biologie du dével. et de la reproduction  
M. MOULIS Guillaume Médecine interne  
Mme NASR Nathalie Neurologie  
M. RIMAILHO Jacques Anatomie et Chirurgie Générale  
M. RONGIERES Michel Anatomie - Chirurgie orthopédique  
Mme VALLET Marion Physiologie  
M. VERGEZ François Hématologie

M.C.U. Médecine générale  
M. BISMUTH Michel

**Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale**

Dr BIREBENT Jordan  
Dr FREYENS Anne  
Dr BOURGEOIS Odile

Dr IRI-DELAHAYE Motoko  
Dr CHICOULAA Bruno  
Dr LATROUS Leila

## **Remerciements aux membres du jury**

### **Monsieur le Professeur Olivier FOURCADE, Président du jury**

Professeur des universités, Praticien hospitalier en Anesthésie Réanimation

Vous me faites l'honneur de présider ce jury, je vous en remercie. Merci de votre soutien et de votre enseignement. Votre expérience et votre expertise clinique sont un modèle tout comme votre aptitude décisionnelle. Veuillez trouver en ce travail le témoignage de mon profond respect.

### **Monsieur le Professeur Thomas GEERAERTS, Membre du jury**

Professeur des universités, Praticien hospitalier en Anesthésie Réanimation

Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury. Votre esprit scientifique et votre rigueur quotidienne sont un exemple. Vos conseils et vos enseignements sont toujours riches. Soyez assuré de mon profond respect.

### **Monsieur le Professeur Vincent MINVILLE, Membre du jury**

Professeur des universités, Praticien hospitalier en Anesthésie Réanimation

Je vous remercie de siéger à ce jury. Merci pour vos enseignements, votre gentillesse ainsi que pour votre disponibilité durant ces années. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de toute ma gratitude.

### **Madame le Docteur Ségolène MROZEK, Membre du jury**

Praticien hospitalier en Anesthésie Réanimation

Je te remercie de m'avoir guidé dans ce travail et fait toucher du doigt le monde de la recherche et ses rebondissements. Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité et ta motivation. Sois assurée de toute ma reconnaissance.

### **Monsieur le Docteur Vincent ATTHAR, Membre du jury**

Praticien hospitalier en Anesthésie Réanimation.

Je suis ravi de te voir siéger à ce jury, je te remercie d'avoir accepté. Ça a été un réel plaisir d'apprendre à ton contact. Merci pour ta confiance et ta bienveillance au quotidien.

**A mes parents,**

Grâce à vous j'en suis là... Merci de m'avoir soutenu et supporté durant toutes ces années. Vous le savez bien, je ne dis pas tout mais je n'en pense pas moins...

**A mon frère, Loïc,**

Tu es toujours et logiquement passé devant pour me montrer le chemin. C'est pratique...  
Merci ! Continue !

**A mes grand-parents,**

Bien sûr... Merci pour tous ces moments de bienveillance et de bonheur...

**A Evolène,**

Merci d'être là tout simplement et si simplement...

**A Sophie et Arthur,** la patience et la crapule

**A mes oncles et tantes, cousins de tout bord, nord, sud, est (lointain ou pas), ouest...**

**A Mathilde,** merci de m'avoir accompagné tout ce temps perdu dans les méandres de la médecine. **A Florian** mon pote totalement ayyaaaaaa mais qui me comprend si bien...

**A Quancou et Teuteu** et aux (trop ?) nombreuses pintes passées et futures.

**Aux gars** Lab, Guenegold, Trachomatthis, Perried, Louki, Lacap, grand Minvielle... Merci pour ces moments si intelligents. J'adore me cultiver à vos côtés... Vivement la récidive.

**A ma super-promo,** nous avons grandi et muri (pour certains, peu...) ensemble. C'était trop génial ! **Et à mes nombreux co-internes** passés et actuels toulousains, grenoblois ou autres. Merci de m'avoir accompagné durant ces années.

**A mes chers co-séniorisés Maxime et Camille,** heureusement que l'on se drive mutuellement...

**A ces supers rencontres de Réa, du Bloc, du Samu ou autre** Claudia, Momo, Antoine, Caro, Balech, Kiki, Floflo et tant d'autres... Merci d'avoir rendu ces longues journées plus courtes et toujours plus captivantes (grâce à toi vince...).

**J'en oublie... J'en suis désolé... Mais je vous assure que je pense à vous...**

**A l'équipe de Réanimation neurochirurgicale**, je vous remercie pour confiance et votre participation à la réalisation de ce travail.

**A l'équipe de Réanimation Purpan**, merci de m'avoir fait grandir durant cet internat, dans la bienveillance et la confiance.

**A l'équipe de Réanimation Rangueil**, le 9a de la Réa... Merci pour cet entraînement tant sportif qu'intellectuel...

**A l'équipe d'anesthésie du pôle céphalique**, je suis arrivé candide... Vous m'avez accompagné et fait confiance. Je vous remercie de m'avoir permis de m'épanouir à votre contact.

**A l'équipe de réanimation de Chambéry**, merci de m'avoir si bien accueilli dans vos montagnes. Cette expérience a été plus qu'enrichissante tant sur le plan professionnel que personnel.

**Aux équipes d'anesthésie-réanimation tant médicales que paramédicales.**

**A Mme Wassila ARRACHE**, merci de m'avoir « coaché » pour réaliser ce fastidieux travail avec toute ta gentillesse.

# TABLE DES MATIERES

<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>10</b>
<b>I. INTRODUCTION</b> :.....	<b>11</b>
<b>II. MATERIEL ET METHODE</b> .....	<b>13</b>
A. DESIGN DE L'ETUDE ET POPULATION .....	13
B. PRISE EN CHARGE EN REANIMATION.....	16
C. DIAGNOSTIC .....	17
D. RECUEIL DE DONNEES .....	18
1. <i>Données démographiques</i> .....	18
2. <i>Données à l'admission</i> .....	18
3. <i>Données de réanimation</i> .....	18
4. <i>Suivi du patient</i> .....	19
E. CRITERES DE JUGEMENT : .....	19
1. <i>Critère de jugement principal</i> .....	19
2. <i>Critères de jugement secondaires</i> .....	20
F. ANALYSE STATISTIQUE .....	20
<b>III. RESULTATS</b> .....	<b>21</b>
A. DESCRIPTION DE LA POPULATION .....	21
B. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL .....	25
C. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES .....	26
<b>IV. DISCUSSION</b> :.....	<b>33</b>
A. INCIDENCE DES PAVM DANS LA LITTERATURE .....	33
B. PRONOSTIC DES PATIENTS CEREBRO-LESES DEVELOPPANT UNE PAVM .....	34
C. DUREES DE VENTILATION MECANIQUE ET D'HOSPITALISATION .....	36
D. HTIC ET HYPOXIE CEREBRALE .....	36
E. ECOLOGIE DES PAVM ET TEMPORALITE .....	38
F. LIMITES DE L'ETUDE .....	39
<b>V. CONCLUSION</b> .....	<b>41</b>
<b>VI. BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>42</b>
<b>VII. ANNEXES</b> .....	<b>45</b>
ANNEXE 1 : GLASGOW COMA SCALE .....	45
ANNEXE 2: SCORE GOS : GLASGOW OUTCOME SCALE .....	46
ANNEXE 3 : CRITERES DE BERLIN : SDRA.....	47
ANNEXE 4 : ÉCHELLE DE ZUBROD ECOG/OMS.....	48
ANNEXE 5 : ECHELLE WFNS : GRAVITE CLINIQUE DES HEMORRAGIES SOUS ARACHNOÏDIENNES .....	49
ANNEXE 6 : SCORE FISCHER : ASPECT SCANOGRAPHIQUE DES HEMORRAGIES SOUS ARACHNOÏDIENNES .....	50

## ABREVIATIONS

ACSOS : Agression Cérébrale Secondaire d'Origine Systémique

ANOVA : Analyse de Variance

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BGN : Bacille Gram Négatif

BGP : Bacille Gram Positif

BMI : Body Mass Index

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

CMI : Cardiomyopathie Ischémique

CNIL : Comité National Informatique et Liberté

CPP : Comité de Protection des Personnes

FiO<sub>2</sub> : Fraction Inspirée en Oxygène

GCS : Glasgow Coma Scale

GOS : Glasgow Outcome Scale

GOS-E : Glasgow Outcome Scale Extended

HSA : Hémorragie Sous Arachnoïdienne

HTA : Hypertension Artérielle

HTIC : Hypertension Intracrânienne

IGS II : Indice de Gravité Simplifié 2

PaCO<sub>2</sub> : Pression partielle artérielle en dioxyde de carbone

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PaO<sub>2</sub> : Pression partielle artérielle en Oxygène

PAVM : Pneumonie Acquisée sous Ventilation Mécanique

PEP : Pression Expiratoire Positive

PIC : Pression Intracrânienne

PIT : Poids Idéal Théorique

PPC : Pression de Perfusion Cérébrale

PtiO<sub>2</sub> : Pression tissulaire en Oxygène

SAMS : Staphylococcus Aureus Sensible à la Méricilline

SaO<sub>2</sub> : Saturation artérielle en Oxygène

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu

Vt : Volume courant

WFNS : World Federation of Neurosurgical Societies

## I. INTRODUCTION :

Les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) sont définies comme étant des infections pulmonaires survenant à plus de 48 heures d'une intubation oro-trachéale et de la mise en place d'une ventilation mécanique. Les PAVM sont la complication infectieuse la plus fréquente en réanimation avec une incidence très variable selon les séries, de 10% à plus de 50%, de même qu'une mortalité variable de 24% à 50%.<sup>1</sup> Il existe une interaction complexe « cerveau-poumon » expliquant une incidence particulièrement importante des complications respiratoires chez les patients cérébro-lésés.<sup>2</sup>

Les différentes études réalisées mettent en évidence de nombreux facteurs de risques de PAVM avec au premier plan le traumatisme crânien grave (TCG).<sup>3</sup> Les troubles de la conscience présentés par les patients cérébro-lésés sont responsables de micro- ou macro-inhalations qui favorisent l'apparition d'infections pulmonaires. De plus, de nombreux facteurs de risque de PAVM ont été mis en évidence chez ces patients tels que le portage nasal de staphylococcus aureus, l'inhalation dans un contexte de trouble de la conscience ou l'utilisation de barbituriques.<sup>4</sup> La colonisation trachéale bactérienne est un facteur de risque indépendant de PAVM chez les patients traumatisés crâniens.<sup>5</sup> Plusieurs facteurs protecteurs aux PAVM ont été mis en évidence tels que l'alimentation entérale précoce, l'intubation oro-trachéale plutôt que naso-trachéale, le contrôle de la pression du ballonnet de la sonde d'intubation et la durée restreinte des sédatifs mises en place.<sup>6</sup>

Dans la littérature, 21 à 64 %<sup>7,8,9</sup> des patients admis en neuro-réanimation développent une infection respiratoire. Le retentissement de l'atteinte pulmonaire sur le devenir neurologique de ces patients est incertain. L'hypoxie engendrée par une pneumonie est en lien avec une diminution de l'oxygénation tissulaire cérébrale pouvant probablement aggraver le pronostic neurologique des patients cérébro-lésés.<sup>10</sup>

Selon Bronchard et *al.*, les PAVM sont associées à des durées de ventilation mécanique et d'hospitalisation en réanimation plus importantes ainsi qu'à un pronostic neurologique défavorable en sortie de réanimation.<sup>4</sup> Cette hypothèse est confirmée par Esnault et *al.* en 2017 de manière rétrospective.<sup>11</sup> Cependant, il n'existe pas d'étude de grande envergure dans la littérature, mettant en évidence une relation entre la survenue d'une PAVM et le pronostic neurologique à distance.

Nous avons donc voulu évaluer l'impact des PAVM précoces sur le pronostic neurologique des patients présentant une agression cérébrale aiguë, à partir des données de l'étude PROPHY-VAP.<sup>12</sup> Cette étude, en cours, prospective, multi-centrique, randomisée, en double aveugle, réalisée par le Pr Dahyot-Fizelier, vise à déterminer l'efficacité d'une antibioprophylaxie en vue de diminuer la survenue de PAVM précoces.

Notre hypothèse était que l'apparition d'une PAVM précoce chez les patients cérébro-lésés aggrave le pronostic neurologique à J60.

## II. MATERIEL ET METHODE

### A. *Design de l'étude et population*

Nous avons réalisé à partir des données toulousaines de l'étude PROPHY-VAP, une étude observationnelle, prospective, mono-centrique, entre février 2017 et mars 2019, dans le service de réanimation neurochirurgicale du centre hospitalo-universitaire de Toulouse.

Les critères d'inclusion de l'étude PROPHY-VAP étaient :

- Les patients âgés de 18 ans ou plus
- Les patients cérébro-lésés présentant un score de Glasgow inférieur à 12
- Une intubation oro-trachéale depuis moins de 12h
- Une durée de ventilation mécanique de plus de 48h
- L'affiliation à un système de sécurité sociale ou en bénéficiant par l'intermédiaire d'une tierce personne
- Les patients libres, sans tutelle ou curatelle ni subordination
- L'obtention d'un consentement éclairé et signé par le patient ou la personne de confiance ou à défaut la procédure d'urgence

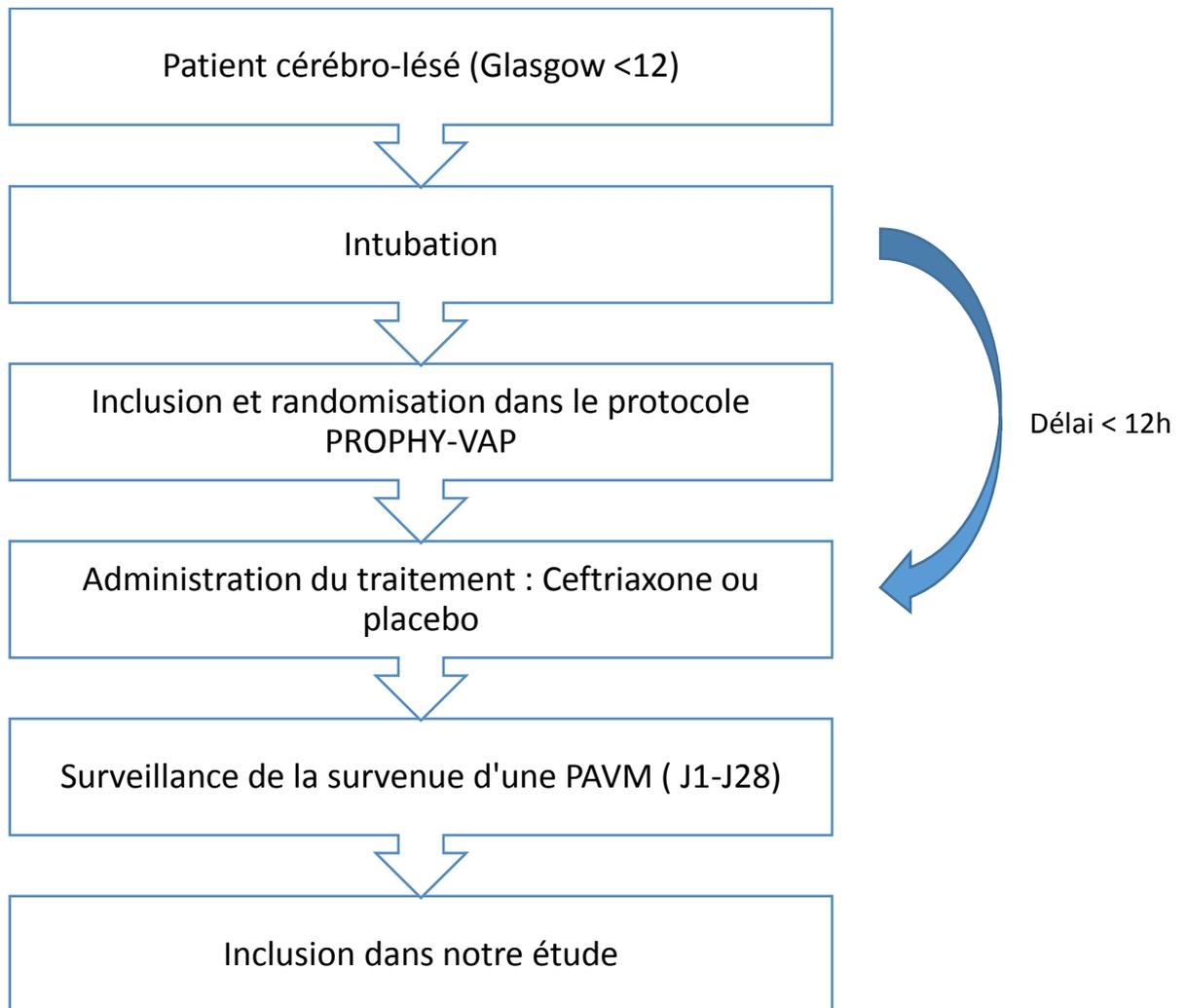
Les critères de non inclusion de l'étude PROPHY-VAP étaient :

- Les patients dont le décès est probable dans les 48h suivant l'admission
- Les patients intubés depuis plus de 12h
- Une cause du coma tumorale ou infectieuse
- Une intubation réalisée dans les 48h ou plus après l'hospitalisation
- La sortie d'un hôpital depuis moins d'un mois

- La prise en charge d'un arrêt cardio-respiratoire
- Une allergie aux  $\beta$ -lactamines
- Une antibiothérapie en cours
- Une antibioprophylaxie prévue dans les 24h suivant la randomisation
- Les patients porteurs d'une sonde d'intubation munie d'un système d'aspiration sous-glottique
- Les patients trachéotomisés
- Le refus de participer à la recherche
- La participation à un autre protocole de recherche portant sur un traitement anti-infectieux, une mesure susceptible d'affecter le risque infectieux ou un traitement induisant une interaction médicamenteuse avérée ou potentielle
- Les patients ayant reçu de la Ceftriaxone dans les deux jours précédant l'inclusion
- Les personnes bénéficiant d'une protection renforcée à savoir les mineurs, les femmes enceintes ou allaitantes, les personnes privées de liberté par décision judiciaire ou administrative, les majeurs sous protection légale, les patients faisant l'objet de soins psychiatriques et les patients admis dans des établissements sanitaires ou sociaux

Les patients cérébro-lésés inclus dans l'étude étaient randomisés sur internet grâce au e-CRF de l'étude PROPHY-VAP.

Le protocole d'étude PROPHY-VAP a reçu l'avis favorable du CPP OUEST III ainsi que de la CNIL. Le consentement était recueilli auprès du patient, lorsque son état clinique le permettait, de la famille ou grâce à un protocole d'urgence à l'admission.



**Figure 1. Design de l'étude PROPHY-VAP**

*PAVM= pneumopathies acquises sous ventilation mécanique*

## ***B. Prise en charge en réanimation***

Tous les patients hospitalisés dans le service de réanimation neurochirurgicale bénéficiaient d'une stratégie de prévention des PAVM précoces avec notamment l'utilisation d'une intubation par voie oro-trachéale, le monitoring de la pression du ballonnet de la sonde d'intubation entre 25 et 30 cmH<sub>2</sub>O, le maintien de la position demi-assise (>30°), la réalisation de soins naso et oro-pharyngés toutes les 8h, la lutte contre les extubations non programmées et l'utilisation d'un protocole de sédation et de sevrage de la ventilation mécanique. L'alimentation entérale sur sonde naso-gastrique était mise en place le plus précocement possible avec un objectif de 25 kcal/kg/jour selon les recommandations. Les patients bénéficiaient d'un contrôle strict de la glycémie.

Les standards d'hygiène hospitalière étaient appliqués (friction hydro-alcoolique, mesure d'isolement, circuits de ventilation clos et absence de changement systématique des circuits des respirateurs). Les sondes d'intubation utilisées ne disposaient pas de système d'aspiration sous glottique. La ventilation des patients intubés était réalisée selon les recommandations, en ventilation protectrice, avec un objectif de volume courant entre 6 et 8 ml/kg de poids idéal théorique.

Les patients, initialement inclus dans le protocole de recherche PROPHY-VAP, pouvaient bénéficier dans les 12 heures post intubation d'une antibioprophylaxie de 2 g de Ceftriaxone ou alors de l'administration d'un placebo.

### **C. Diagnostic**

Les PAVM précoces étaient définies dans notre étude comme des infections pulmonaires survenant entre J1 et J7 inclus. Le diagnostic était réalisé par le médecin en charge du patient selon la présence d'arguments cliniques tels que l'hyperthermie, la présence de sécrétions purulentes, l'hypoxie, l'apparition d'un foyer auscultatoire et l'oxygéno-requérance. Mais aussi des données biologiques, telle que l'hyperleucocytose, radiologiques ou scannographiques avec l'apparition de foyer d'infection pulmonaire et enfin des données bactériologiques.

La documentation bactériologique était réalisée par :

- Aspiration trachéale avec un seuil de positivité à  $10^6$  UFC/ml
- Fibroscopie bronchique et lavage broncho alvéolaire avec un seuil de positivité à  $10^4$ UFC/ml

Ceci permettait donc de classer les patients en deux groupes :

- le groupe PAVM+ composé des patients ayant développé une PAVM précoce durant leur séjour en réanimation
- le groupe PAVM- composé des patients n'ayant pas développé de PAVM précoce durant leur séjour en réanimation

## **D. Recueil de données**

Les données nécessaires à la réalisation de notre étude sont issues du e-CRF de l'étude PROPHY-VAP.

### 1. Données démographiques

Nous avons, pour chaque patient inclus, recueilli l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, le score IGS II et les principaux antécédents médicaux.

### 2. Données à l'admission

Nous avons recueilli chez les patients inclus différents éléments présents lors de la prise en charge initiale : le score de Glasgow initial, les anomalies pupillaires, l'intubation en pré-hospitalier, l'inhalation à l'intubation, l'hypoxie à la prise en charge, la pression intracrânienne à la pose du capteur, le type de lésion cérébrale ainsi que les lésions associées et le type de prise en charge chirurgicale en urgence. Des prélèvements bactériologiques étaient réalisés à l'arrivée en vue de dépister une éventuelle colonisation bactérienne trachéo-bronchique.

### 3. Données de réanimation

Durant l'hospitalisation en réanimation neurochirurgicale, nous avons analysé, de manière quotidienne, différents paramètres de ventilation mécanique ( $FiO_2$ , volume courant, pression expiratoire positive, le rapport  $PaO_2/FiO_2$ ), mais aussi cliniques (température, tension artérielle, glycémie, pression de perfusion cérébrale (PPC), pression intracrânienne (PIC) maximale) et biologiques (natrémie, hémoglobine, leucocytes,  $PaCO_2$ ). L'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë selon les critères de Berlin était consignée avec une valeur  $PaO_2/FiO_2$  inférieure à 300, une absence de défaillance cardiaque et la présence d'une atteinte pulmonaire parenchymateuse radiographique bilatérale. Les durées de ventilation

mécanique et d'hospitalisation en réanimation ont été observées. Nous analysons de plus les variations de PtiO<sub>2</sub> lorsqu'un capteur était mis en place, en considérant une PtiO<sub>2</sub> normale comme étant supérieure à 20 mmHg.

Si les patients nécessitaient de nouvelles thérapeutiques au vu d'une dégradation secondaire de l'état neurologique, celles-ci étaient consignées dans notre recueil de données, qu'elles soient médicales ou chirurgicales.

Le diagnostic de PAVM était fait par le clinicien. La documentation bactériologique était réalisée lors de la suspicion d'apparition d'une PAVM.

#### 4. Suivi du patient

Nous avons réalisé deux évaluations des patients au 28<sup>ième</sup> jour et au 60<sup>ième</sup> jour en vue d'établir un pronostic neurologique en fonction du Glasgow Outcome Scale (GOS) (**Annexe 1**). Les données étaient recueillies directement auprès des patients s'ils étaient toujours ou nouvellement hospitalisés, sinon par téléphone, mais aussi par le biais de leur médecin traitant ou de la structure médicale d'accueil.

### ***E. Critères de jugement :***

#### 1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal de l'étude était le devenir neurologique des patients selon le GOS au 60<sup>ième</sup> jour. Nous avons considéré que les patients ayant un pronostic neurologique favorable avaient un GOS de 4 ou 5 à J60 et ceux ayant une évolution neurologique défavorable avaient un GOS entre 1 et 3.

## 2. Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient la mortalité à J28 et à J60, la durée de ventilation mécanique, la durée d'hospitalisation en réanimation, le GOS à J28 avec un pronostic favorable défini par un GOS de 4 ou de 5, l'apparition d'une PAVM tardive, l'apparition d'une hypertension intracrânienne nécessitant la réalisation d'une osmothérapie, d'un coma barbiturique ou d'un geste chirurgical tel que la mise en place ou le changement d'une dérivation ventriculaire externe, ainsi que la réalisation d'une crâniectomie. Nous avons de plus observé l'apparition de SDRA ainsi que les variations de PtiO<sub>2</sub>.

### ***F. Analyse statistique***

La population étudiée était décrite en effectif (et pourcentage) pour les variables qualitatives et en moyenne ( $\pm$  écart-type) ou en médiane [min-max] pour les variables quantitatives. En raison d'une distribution non-normale des données (test de Kolmogorov-Smirnov), les variables quantitatives ont été comparées entre les groupes par le test non-paramétrique de Mann-Whitney. Les variables qualitatives étaient comparées entre les groupes par le test de Fisher exact. Une analyse de variance (ANOVA) à mesures répétées selon deux facteurs (temps et groupe) était appliquée. Un  $p < 0,05$  était considéré comme significatif. Le logiciel StatView 5.0 (SAS institute Inc., Cary, NC) a été utilisé pour l'analyse statistique.

### III. RESULTATS

#### *A. Description de la population*

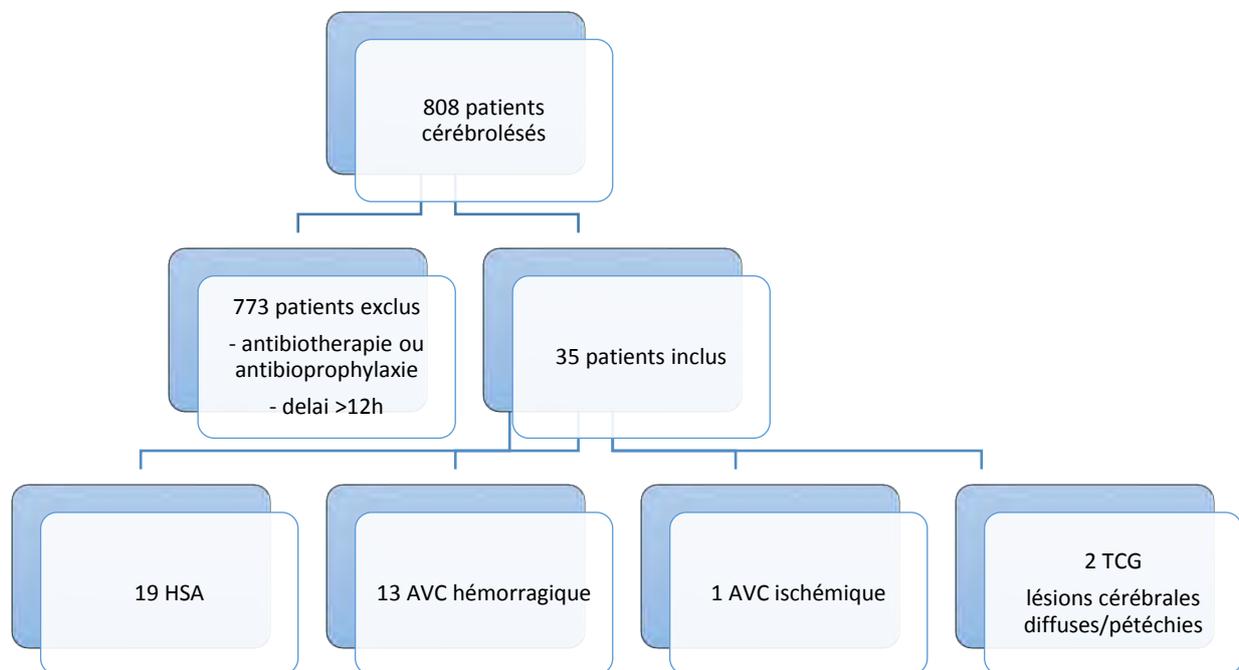
Entre février 2017 et mars 2019, 808 patients cérébro-lésés ont été admis et analysés dans le service de réanimation neurochirurgicale du CHU de Toulouse. Trente-cinq patients ont été inclus dans l'étude PROPHY-VAP ainsi que dans notre étude (**Figure 2 : Diagramme des flux**). Les principales causes de non-inclusion étaient la mise en place d'une antibiothérapie probabiliste dans un contexte de suspicion de pneumopathie d'inhalation, d'une antibioprophylaxie chez les patients ayant des plaies délabrantes ou nécessitant une prise en charge chirurgicale en urgence et un délai d'inclusion de plus de 12 heures post-intubation.

Les patients étaient intubés en séquence rapide en pré-hospitalier ou dans les services d'urgences et de réanimation du centre hospitalo-universitaire de Toulouse ainsi que des centres hospitaliers périphériques. L'intubation était réalisée du fait d'une défaillance neurologique avec pour la majorité des patients un score de Glasgow inférieur à 8 à la prise en charge. Une antibiothérapie probabiliste par amoxicilline-acide clavulanique ou pipéracilline-tazobactam était mise en place lors de la suspicion de PAVM précoce, puis adaptée à l'antibiogramme des bactéries retrouvées, pour une durée de 5 à 7 jours selon les recommandations.

Quatorze patients (40%) ont développé une PAVM précoce (groupe PAVM+) et ainsi 21 patients (60%) constituaient le groupe PAVM-. Les caractéristiques de la population sont résumées dans le **Tableau 1**.

Le score de Glasgow initial médian était de 6,5 [3-10] dans le groupe PAVM+ et de 6 [3-11] dans le groupe PAVM- ( $p=0,2$ ). Les deux groupes ne présentaient pas de différences

significatives concernant les critères de gravité à l'admission. L'IGS II moyen était de 41 ( $\pm 10$ ) dans le groupe PAVM+ vs 47 ( $\pm 9$ ) ( $p=0,06$ ). L'âge moyen était de 56 ( $\pm 11$ ) ans dans le groupe PAVM + et 59 ( $\pm 18$ ) ans dans le groupe PAVM- ( $p=0,3$ ). La pression intracrânienne (PIC) moyenne à la pose du capteur était de 11,9 ( $\pm 12$ ) mmHg dans le groupe PAVM+ et 13.8 ( $\pm 11$ ) mmHg dans le groupe PAVM- ( $p=0,5$ ).



**Figure 2 : Diagramme des flux**

*HSA=Hémorragie Sous Arachnoïdienne, AVC=Accident Vasculaire Cérébral, TCG=Traumatisme Crânien Grave*

**Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population et des groupes PAVM+ et PAVM- à l'admission en réanimation.**

Résultats exprimés en moyenne  $\pm$  ET, n (%) ou médiane [Min-Max]

BMI=body mass index, BPCO=bronchopneumopathie obstructive HTA=hypertension artérielle, CMI= cardiopathie ischémique, OH= alco olisme chronique, GCS=glasgow coma scale, IGS II=indice of gravity score, HSA=hémorragie sous arachnoïdienne, AVC accident vasculaire cérébral, WFNS=world federation of neurosurgical societies, PAM=pression artérielle moyenne, PPC=pression de perfusion cérébrale, PIC=pression intracrânienne, PaCO2=pression partielle artérielle en dioxyde de carbone, P/F=rappport pression partielle artérielle en oxygène et fraction inspirée en oxygène, VT=volume courant, PEP=pression expiratoire positive, PTT= poids idéal théorique.

	(n=35)	PAVM+ (n=14)	PAVM- (n=21)	p
Age (ans)	58 ( $\pm$ 16)	56 ( $\pm$ 11)	59 ( $\pm$ 18)	0,3
Sexe n(%)				
Homme	15 (42)	6 (42)	9 (42)	
Femme	20 (58)	8 (58)	12 (58)	1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25 ( $\pm$ 3,6)	26,6 ( $\pm$ 4)	24 ( $\pm$ 3)	0,09
Antécédents n(%)				
HTA	9	3	6	
CMI	0	0	0	
BPCO	1	1	0	
Antécédent neurologique	2	2	0	0,71
Diabète	0	0	0	
Insuffisance rénale	0	0	0	
OH	2	1	1	
OMS performance status				
0-1	35	14	21	
2-4	0	0	0	
GSC initial	6 (3-11)	6,5 (3-10)	6 (3-11)	0,2
Anomalies pupillaires				
Reactives symétriques	17 (48)	7 (50)	10 (47)	
Myosis bilatéral	9 (25)	3 (28)	6 (21)	1

	(n=35)	PAVM+ (n=14)	PAVM- (n=21)	p
Mydriase bilatérale	0	0	0	
Anisocorie	9 (26)	4 (28)	5 (24)	1
IGS II	44,5 ( $\pm$ 9,9)	41 ( $\pm$ 10)	47 ( $\pm$ 9)	0,06
Type de lésion				
Hémorragie sous arachnoïdienne n(%)	19 (54)	8 (57)	11 (52)	1
HSA fisher 1 n(%)	0	0	0	
HSA fisher 2 n(%)	0	0	0	1
HSA fisher 3 n(%)	0	0	0	
HSA fisher 4 n(%)	19 (54)	8 (57)	11 (52)	
WFNS 4 n(%)	6 (17)	4 (28)	2 (9)	0,19
WFNS 5 n(%)	13 (37)	4 (28)	9 (42)	0,48
AVC ischémique	1	0	1	1
AVC hémorragique n(%)	13 (37)	6 (43)	7 (33)	0,72
Lésions diffuses post traumatiques/pétéchies n(%)	2	0	2	0,5
Intubation pré-hospitalière n(%)	21 (60)	7 (50)	14 (66)	0,48
Hypoxie pré-hospitalière n(%)	2	1	1	1
Inhalation n(%)	1	1	0	0,4

	(n=35)	PAVM+ (n=14)	PAVM- (n=21)	P
<b>ACSOS</b>				
PAM < 65 mmHg	9 (25)	3 (21)	6 (28)	0,71
Température (°C)	36,4 (±1,6)	36,9 (±1,5)	36 (±1,6)	0,12
Hémoglobine (g/dL)	13,2 (±1,7)	13,1 (±1,9)	13,3 (±0,5)	0,95
Natrémie (mmol/L)	139 (±3,4)	139 (±2,9)	140 (±3,7)	0,34
Glycémie (g/L)	1,2 (±0,3)	1,3 (±0,5)	1,2 (±0,3)	0,78
PaCO2 (mmHg)	39,8 (±7,6)	40,8 (±6,7)	39,2 (±8,2)	0,38
PiC à la pose (mmHg)	12,9 (±11,4)	11,9 (±12)	13,8 (±11)	0,5
PPC (mmHg)	61,9 (±12)	60,4 (±13)	63 (±11)	1
<b>Ventilation</b>				
PaO2/FiO2	337 (±106)	316 (±114)	351 (±104)	0,17
VT (mL)	468 (±55)	474 (±43)	464 (±62)	0,49
PEP (cm H2O)	5,4 (±0,7)	5,6 (±0,9)	5,3 (±0,6)	0,18
VT PIT (mL/kg)	7,3 (±1,3)	7,2 (±1,8)	7,3 (±1)	0,61
Leucocytes (G/L)	14,3 (±4,6)	10,6 (±3,1)	15,3 (±5)	0,02
Chirurgie initiale n(%)	25 (71)	11 (78)	14 (66)	0,7
DVE n(%)	23 (65)	10 (71)	13 (66)	
Evacuation d'hématome n(%)	1 (2)	1 (7)	0	0,7
Craniectomie n(%)	0	0	0	
Artériographie n(%)	1 (2)	0	1 (5)	

## B. Critère de jugement principal

A J60, 5 patients (36%) du groupe PAVM+ vs. 10 patients (48%) du groupe PAVM- avaient un pronostic neurologique favorable avec un GOS à 4 ou 5. Neuf patients (64%) du groupe PAVM+ vs. 11 patients (52%) du groupe PAVM-, avaient un pronostic neurologique défavorable avec un GOS de 1 à 3 (**Figure 3**). Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes ( $p=0,72$ ) mais une tendance lors de l'apparition d'une PAVM précoce à un retentissement défavorable sur le pronostic neurologique.

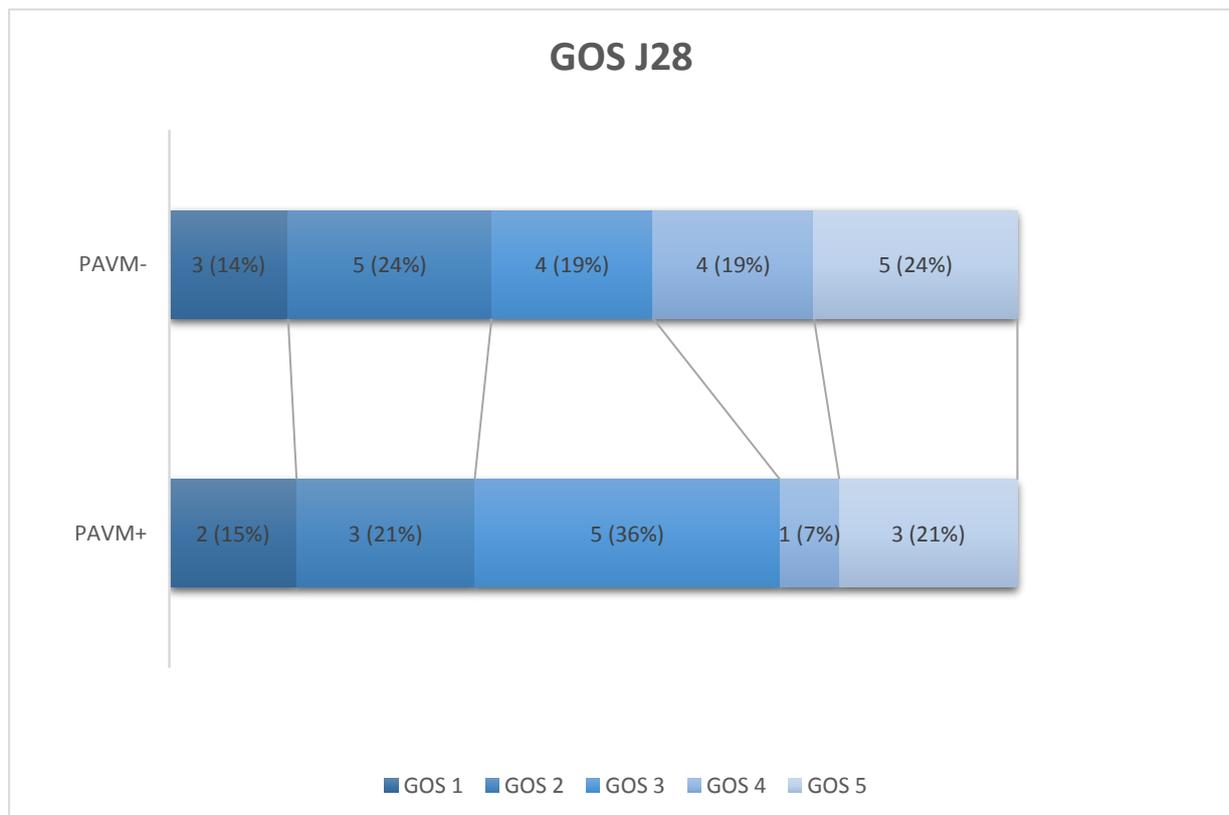


**Figure 3 : Glasgow Outcome Scale (GOS) au 60<sup>ième</sup> jour des patients des groupes PAVM+ et PAVM-**

*Pronostic favorable : GOS 4 et 5. Pronostic défavorable : GOS 1, 2 et 3.*

### C. Critères de jugement secondaires

A J28, 4 patients (28%) dans le groupe PAVM+ et 9 patients (43%) dans le groupe PAVM- avaient un pronostic neurologique favorable. Dix patients (72%) du groupe PAVM+ et 12 patients (57%) du groupe PAVM- avaient un pronostic défavorable avec des GOS entre 1 et 3 (Figure 4). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ( $p=0,49$ ). Nous notons cependant une tendance défavorable chez les patients ayant développé une PAVM précoce dans notre étude.



**Figure 4 : Glasgow Outcome Scale (GOS) au 28<sup>ième</sup> jour des patients des groupes PAVM+ et PAVM-**

*Pronostic favorable : GOS 4 et 5. Pronostic défavorable : GOS 1, 2 et 3.*

	(n=35)	PAVM+ (n=14)	PAVM- (n=21)	p
<b>GOS 4-5 J60 n(%)</b>	15 (42)	5 (36)	10 (47)	<b>0,72</b>
<b>GOS 1-3 J60 n(%)</b>	20 (58)	9 (64)	11 (53)	
<b>GOS 4-5 J28 n(%)</b>	13 (37)	4 (28)	9 (43)	<b>0,49</b>
<b>GOS 1-3 J28 n(%)</b>	22 (63)	10 (72)	12 (57)	
<b>Mortalité à J60 n(%)</b>	8 (23)	2 (14)	6 (28)	<b>0,43</b>
<b>Mortalité à J28 n(%)</b>	5 (14)	2 (14)	3 (14)	<b>1</b>
<b>Durée de ventilation mécanique (jours)</b>	14,5 (±12)	17 (±12)	13 (±12)	<b>0,21</b>
<b>Durée d'hospitalisation en réanimation (jours)</b>	20 (±15)	24,5 (±18)	18 (±12)	<b>0,22</b>
<b>SDRA n(%)</b>	5 (14)	4 (28)	1 (4)	<b>0,13</b>
<b>HTIC durant l'hospitalisation n(%)</b>	13 (37)	7 (50)	6 (28)	<b>0,28</b>
<b>Traitement HTIC n(%)</b>				
<i>Osmothérapie</i>	6 (17)	3 (21)	3 (14)	<b>0,6</b>
<i>DVE ou changement de DVE</i>	9 (25)	6 (42)	3 (14)	<b>0,11</b>
<i>Crâniectomie</i>	4 (11)	1 (7)	3 (14)	<b>0,6</b>
<i>Barbiturique</i>	0	0	0	
<b>PTIO2 nombre d'épisodes &lt; 20 mmHg (n=6)</b>	42	23	19	<b>0,13</b>
<b>PAVM tardives n(%)</b>	15 (43)	4 (29)	11 (52)	<b>0,29</b>

**Tableau 2 : Evolution et morbi-mortalité des patients inclus ainsi que de ceux des groupes PAVM+ et PAVM-**

GOS=Glasgow Outcome Scale, PtiO<sub>2</sub>=Pression partielle tissulaire en oxygène, DVE=Dérivation Ventriculaire

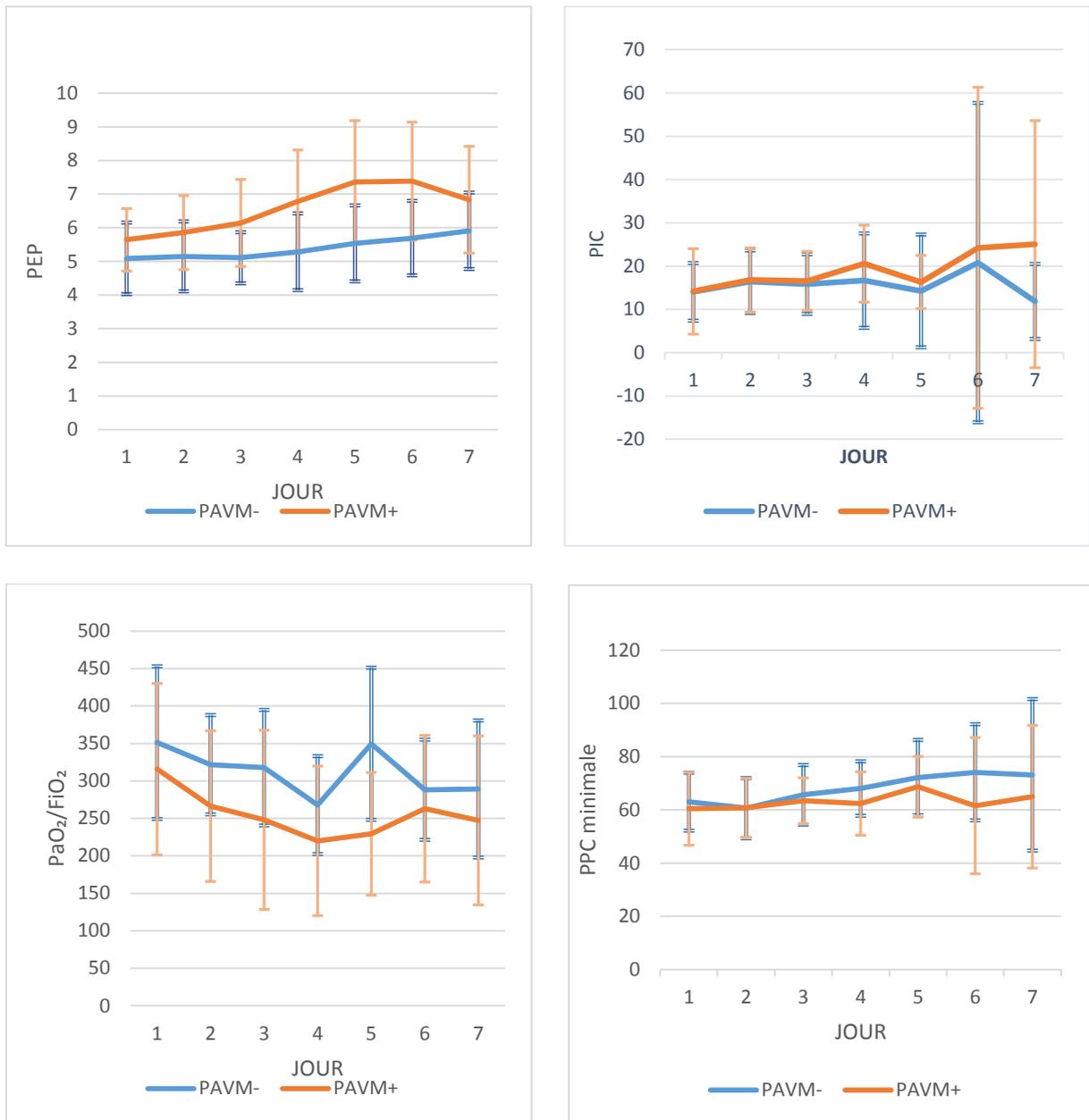
Externe, HTIC= Hypertension Intra-Crânienne, SDRA=Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu

Résultats exprimés en moyenne ± ET, n (%) ou médiane [Min-Max]

Dans le groupe PAVM+, la durée de ventilation mécanique était sensiblement plus longue, (17 ( $\pm$ 12) jours vs. 13 jours ( $\pm$ 12) ;  $p=0.21$ ), ainsi que la durée d'hospitalisation en réanimation (24,5 ( $\pm$ 18) jours, vs. 18 ( $\pm$ 12) jours ;  $p=0.22$ ), sans différences statistiquement significatives. Huit patients sont décédés à J60, 2 (14%) dans le groupe PAVM+ vs. 6 (28%) dans le groupe PAVM- ( $p=0,43$ ). Au total, 13 patients (37%) ont bénéficié d'une prise en charge neurochirurgicale dans un contexte d'HTIC au cours de leur prise en charge en réanimation.

Nous avons étudié le nombre d'épisode d'hypoxie cérébrale, défini par une diminution de la PtiO<sub>2</sub> inférieure à 20 mmHg, au cours de l'hospitalisation en réanimation. Six patients ont bénéficié de la mise en place d'un capteur de PtiO<sub>2</sub>, 2 dans le groupe PAVM+ et 4 dans le groupe PAVM-. Quarante-deux épisodes ont été observés, 23 dans le groupe PAVM+ et 19 dans le groupe PAVM- ( $p= 0,13$ ).

L'analyse des variances à mesures répétées des paramètres cliniques et biologiques en fonction de la temporalité ne met pas en évidence de différence significative entre les deux groupes (**Figure 5**). Cependant, nous avons noté une tendance avec des PIC plus élevées, des PPC plus basse ainsi que des rapports PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inférieurs chez les patients du groupe PAVM+ vs. ceux du groupe PAVM-. Il n'y avait pas de différence quant à la prise en charge des facteurs d'agression cérébrale secondaire d'origine systémique (ACSOS), tels que la natrémie, la température, la FiO<sub>2</sub> et la PaCO<sub>2</sub>, entre les deux groupes.

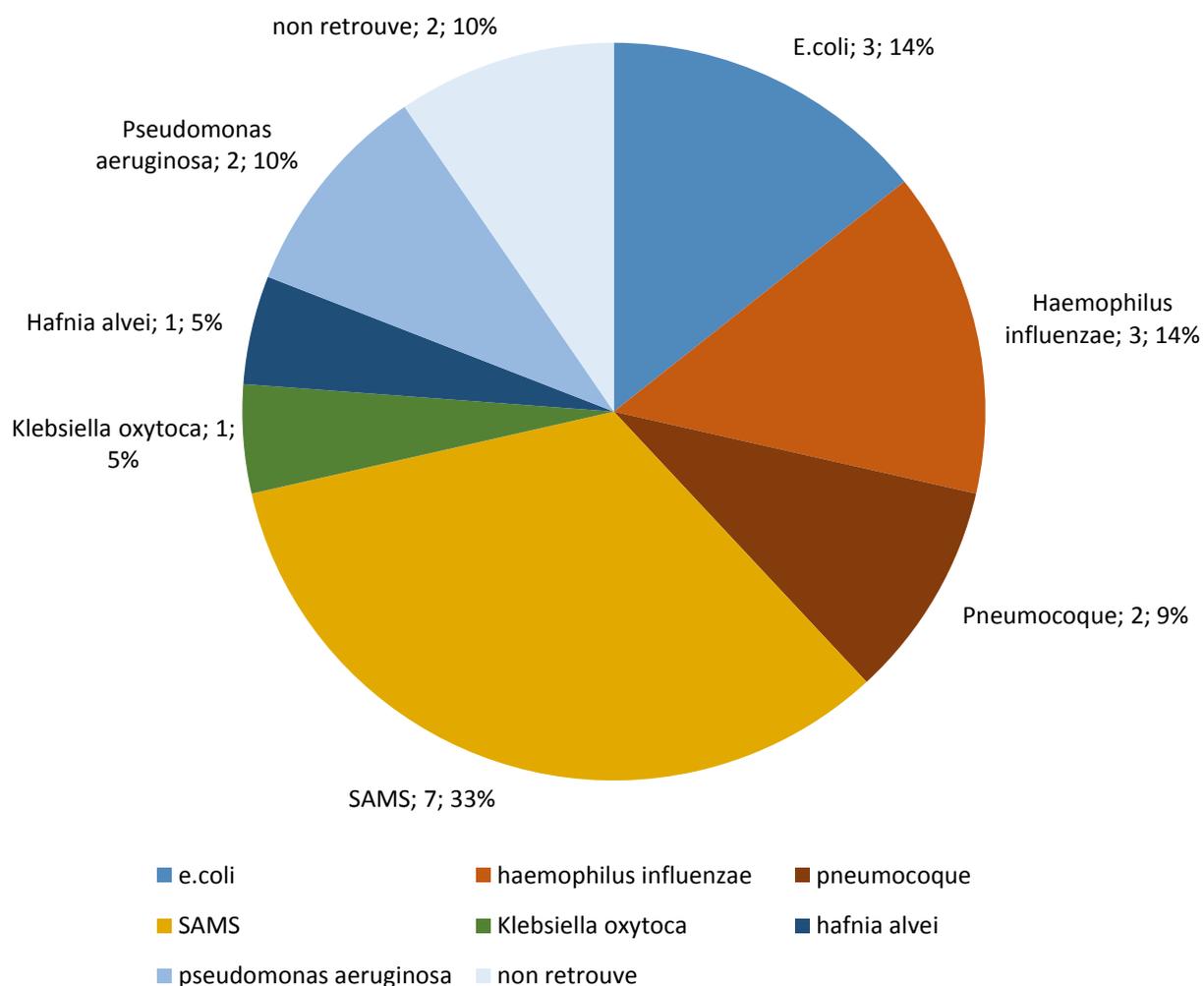


**Figure 5 : ANOVA Variations des paramètres suivants : PIC, PPC, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, PEP durant les 7 premiers jours après intubation orotrachéale (moyenne et écart type)**

*PIC=Pression Intracrânienne, PPC=Pression de Perfusion Cérébrale, PaO<sub>2</sub>=Pression partielle Artérielle en Oxygène, FiO<sub>2</sub>=Fraction Inspirée en Oxygène, PEP=Pression Expiratoire Positive*

Les prélèvements bactériologiques réalisés lors du diagnostic de PAVM précoce retrouvaient différentes bactéries représentées dans la **Figure 6**. Nous n'avons pas mis en évidence de germe pathogène dans deux cas. La majorité des bactéries causales étaient des bactéries dites « communautaires » (Staphylococcus aureus sensible à la méticilline (SAMS), Haemophilus influenzae, Pneumocoque). L'infection était plurimicrobienne dans 43% des cas.

**Figure 6 : Ecologie bactérienne des PAVM précoces**



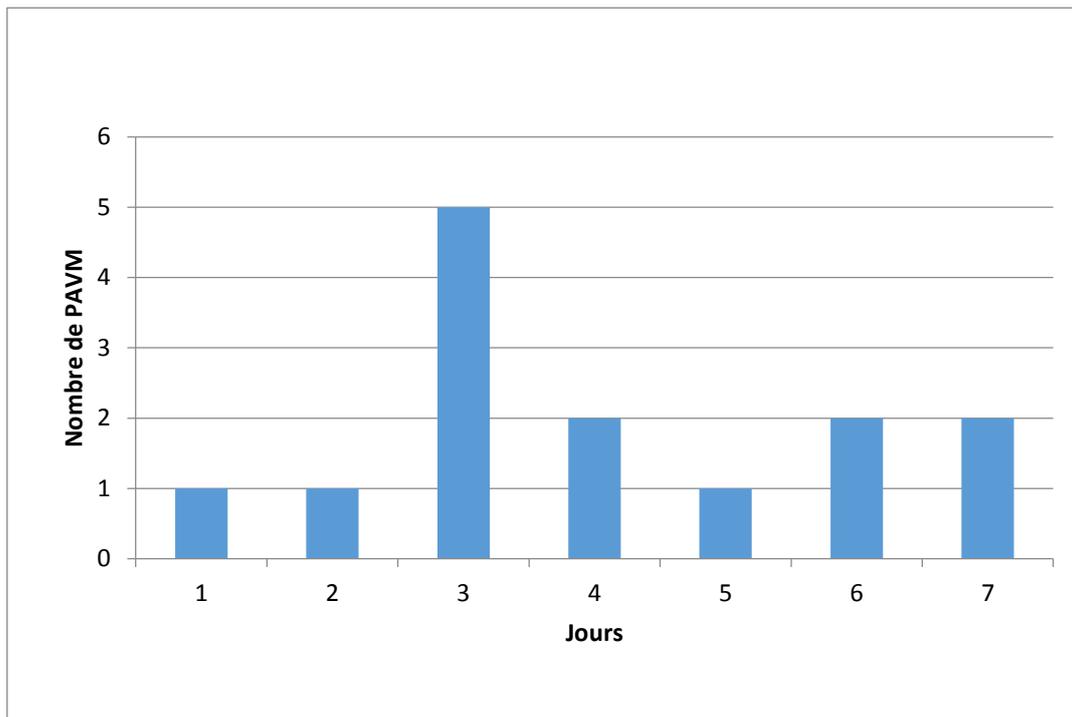
*E. coli=Escherichia coli, SAMS=Staphylococcus Aureus Sensible à la Métiline,*

	(n=35)	PAVM+ (n=14)	PAVM- (n=21)	<i>p</i>
<b>Colonisation trachéo-bronchique n(%)</b>	13 (37)	3 (21)	10 (47)	<b>0,16</b>
<i>Non retrouvée</i>	20	9	11	
<i>Streptocoques autres</i>	4	0	4	
<i>Pneumocoque</i>	2	2	0	
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	1	1	
<i>E.coli</i>	0	0	0	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0	0	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	0	
<i>BGN autre</i>	4	0	4	
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	1	1	
<i>SCN</i>	1	0	1	
<i>BGP</i>	2	0	2	
<i>Poly-microbien</i>	4	1	3	

**Tableau 3 : Colonisation trachéo-bronchique à l'admission des groupes PAVM+ et PAVM-**

*E.coli*=Escherichia coli, *BGN*=Bacille Gram Négatif, *BGP*=Bacille Gram Positif, *SCN*=Staphylococcus Coagulase Négative

Résultats exprimés en moyenne ± ET, n (%) ou médiane [Min-Max]



**Figure 7 : Délai de survenue des PAVM chez les 14 patients constituant le groupe PAVM+**

Une colonisation trachéo-bronchique bactérienne préalable a été observée chez 37% des patients ( $p=0,16$ ) (**Tableau 3**). Nous n'avons pas mis en évidence de germes présentant une résistance antibiotique particulière.

Les PAVM se développaient principalement à partir du troisième jour de ventilation mécanique (**Figure 7**). En effet 35% des PAVM apparaissaient lors du troisième jour et 86% patients ont développé une PAVM précoce entre le troisième et le septième jour. Dans le groupe PAVM+, 11 patients ont bénéficié d'une antibiothérapie probabiliste par amoxicilline associée à de l'acide clavulanique et 3 patients par piperacilline associée à du tazobactam.

## IV. DISCUSSION :

Nous avons pu rapporter dans notre étude une incidence des PAVM de 40%, chez 35 patients cérébro-lésés. Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative quant au pronostic neurologique à J60. Cependant, nous avons noté une tendance. Quarante-huit pourcent des patients présentaient une évolution favorable (GOS 4 et 5) dans le groupe PAVM- vs. 36% dans le groupe PAVM+. Cette tendance se retrouve à J28 avec 43% de pronostic favorable pour le groupe PAVM- vs. 28% dans le groupe PAVM+. De même, la durée d'hospitalisation, la durée de ventilation mécanique, l'incidence de SDRA, le nombre d'HTIC et le nombre d'hypoxie cérébrale étaient plus importants dans le groupe PAVM+ comparé au groupe PAVM- sans être statistiquement significatif.

### **A. Incidence des PAVM dans la littérature**

L'incidence des PAVM précoces était de 40% dans notre série, ce qui est en accord avec les données retrouvées dans la littérature bien que nombre d'études ne différencient pas les PAVM précoces et tardives.<sup>3-7-9</sup> Chez les patients traumatisés crâniens, l'incidence des PAVM varie entre 21 et 60%.<sup>9</sup> Bronchard *et al.* rapportent 41% de PAVM précoces dans cette population.<sup>4</sup> L'incidence est variable selon le type d'agression cérébrale. En effet, les patients présentant des lésions cérébrales secondaires à un traumatisme crânien développaient plus de PAVM que les patients présentant une lésion ischémique ou sous arachnoïdienne.<sup>13</sup> Les PAVM précoces chez les patients ayant une HSA avaient, dans l'étude de Cinotti *et al.*, une incidence de 42% dont 17% étaient associées à un SDRA.<sup>14</sup> Vingt-huit pourcent des patients atteints de lésions cérébrales ischémiques développaient une PAVM dans l'étude de Kasuya *et al.*<sup>15</sup> La mise en place de mesures de prévention était réalisée selon les recommandations.<sup>6</sup>

## **B. Pronostic des patients cérébro-lésés développant une PAVM**

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes quant au pronostic neurologique au 28<sup>ième</sup> jour et au 60<sup>ième</sup> jour de prise en charge dans notre étude. Mais nous avons noté une tendance défavorable chez les patients cérébro-lésés ayant développé une PAVM précoce.

L'étude de Zygun *et al.* met en évidence une relation indépendante de mauvais pronostic neurologique lors de l'apparition d'une défaillance d'organe chez les patients traumatisés crâniens.<sup>16</sup> L'étude de Kesinger *et al.* met en évidence l'impact péjoratif des pneumonies nosocomiales quant au pronostic neurologique à distance. En effet, les patients inclus présentaient, de manière indépendante, un GOS-E plus faible à 1, 2 et 5 ans.<sup>17</sup>

Les PAVM semblent être en lien avec un pronostic neurologique défavorable. Esnault *et al.* mettent en évidence une évolution défavorable à 6 mois et à 1 an chez les patients cérébro-lésés ayant développé une PAVM précoce.<sup>11</sup> En effet, le GOS médian à 1 an était de 4 [2-5] dans le groupe PAVM+ vs 5 [3-5] dans le groupe PAVM- ( $p=0,047$ ). La mortalité dans le groupe PAVM+ était par ailleurs plus élevée de manière non significative. Bronchard *et al.* rapportent que les PAVM précoces sont responsables d'un risque d'ACSOS avec une majoration de l'hypoxie ainsi qu'un risque d'hyperthermie et d'hypotension lié au sepsis. Cependant, il n'y avait, dans cette étude, pas de différences significatives quant à la mortalité des patients. Concernant le pronostic neurologique, la différence mise en avant était cliniquement peu pertinente.<sup>4</sup>

L'évaluation du retentissement neurologique était effectuée, dans notre étude, au 28<sup>ième</sup> et au 60<sup>ième</sup> jours de la prise en charge. L'étude de Corral *et al.* met en évidence la nécessité d'une évaluation neurologique à 1 an pour estimer le devenir neurologique des patients traumatisés crâniens.<sup>18</sup> Cinotti *et al.* proposent une évaluation neurologique à 1 an

chez les patients ayant présenté une hémorragie sous arachnoïdienne par rupture d'anévrisme.<sup>19</sup> La durée de récupération neurologique peut être allongée à plusieurs années lorsque l'on s'intéresse aux fonctions exécutives, cognitives et au langage.<sup>20</sup>

La mortalité dans notre étude était de 14% dans le groupe PAVM+ et de 28% dans le groupe PAVM- à J60. La méta-analyse réalisée par Melsen *et al.* en 2013, concernant 6 284 patients de réanimation présentant des PAVM, inclus dans 24 études, met en évidence une mortalité globale attribuable aux PAVM de 13%. Par ailleurs, celle-ci est bien plus importante chez les patients dans un contexte post-opératoire, à hauteur de 69%.<sup>21</sup> Kahn *et al.* mettent en évidence une augmentation de la mortalité, de la durée d'hospitalisation en réanimation et une hypoxémie chez les patients présentant une HSA associée à un SDRA.<sup>22</sup> La relation entre l'apparition d'une PAVM et la mortalité chez les patients cérébro-lésés n'est néanmoins pas constante dans la littérature.<sup>11</sup> L'étude de Corral *et al.* met en évidence la corrélation entre l'apparition d'un SDRA et la mortalité chez les patients traumatisés crâniens graves.<sup>23</sup>

Le retentissement des PAVM précoces sur la mortalité n'est pas démontré chez les patients cérébro-lésés, cependant les PAVM auraient un impact défavorable sur le pronostic neurologique. Nous ne retrouvons pas de résultats statistiquement significatifs dans notre étude quant à ces différents critères.

### **C. Durées de ventilation mécanique et d'hospitalisation**

Dans notre étude, les durées d'hospitalisation en réanimation (24,5 ( $\pm 18$ ) jours vs 18 ( $\pm 12$ ) jours) ainsi que de ventilation mécanique (17 ( $\pm 12$ ) jours vs 13 ( $\pm 12$ ) jours) étaient sensiblement plus longues chez les patients ayant développé une PAVM précoce, de manière non significative. La littérature met en avant une morbidité plus importante chez les patients cérébro-lésés ayant développé une PAVM avec des durées de ventilation mécanique et d'hospitalisation prolongées.<sup>24</sup> L'étude de Kesinger *et al.* met en évidence que les PAVM sont responsables d'une augmentation de la durée d'hospitalisation ainsi que de la durée de ventilation mécanique. Cependant le groupe de patients ayant une PAVM avait des scores GCS initiaux inférieurs.<sup>17</sup> Esnault *et al.* mettent en avant une augmentation de la durée de ventilation mécanique (13 jours [9–19] vs 5 jours [3–11],  $p < 0.0001$ ) et une augmentation de la durée d'hospitalisation en réanimation (16 jours [11–26] vs. 7 jours [4–16],  $p < 0.0001$ ) chez les patients présentant une PAVM précoce.<sup>11</sup>

### **D. HTIC et hypoxie cérébrale**

Les patients avaient dans notre série des pressions intracrâniennes plus élevées dans le groupe PAVM+ vs. le groupe PAVM- sans différence statistiquement significative. La littérature met en avant plus d'épisodes d'hypertension intracrânienne chez les patients cérébro-lésés ayant développé une PAVM, du fait de facteurs d'ACSOS tels que l'hypoxie, l'hypercapnie, l'hyperthermie ainsi que l'hypotension liés au sepsis pulmonaire. Ces patients présentent un recours plus important au coma barbiturique ou à la réalisation d'une crâniectomie.<sup>4,11</sup> Dans notre étude, un traitement chirurgical concernait 13 patients (37%), qui présentaient de manière prédominante des HSA, sans différence statistique entre les deux groupes. Tagliaferri F *et al.* rapportent un nombre de crâniectomie plus important chez les patients traumatisés crâniens que chez ceux ayant présenté un AVC hémorragique,

ischémique ou une HSA.<sup>25</sup> L'hypertension intracrânienne ainsi que la réalisation d'une crâniectomie décompressive au cours de la prise en charge réanimatoire sont corrélées à un pronostic neurologique défavorable.<sup>26,27</sup>

Six patients ont bénéficié de la pose d'une PtiO<sub>2</sub> lors de la prise en charge en réanimation. Quarante-deux épisodes d'hypoxie cérébrale sont rapportés dans les deux groupes (23 vs 19 ;  $p=0,13$ ). Chez les patients du groupe PAVM+, les rapports PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> étaient inférieurs de manière non significative, de même, nous retrouvons une tendance à un pronostic neurologique défavorable vs. les patients du groupe PAVM-. L'hypoxie cérébrale, potentiellement secondaire à une diminution du rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, est un facteur indépendant connu de pronostic neurologique défavorable dans la littérature<sup>11,28</sup> et serait un facteur de mauvais pronostic neurologique à J60 dans notre étude.

L'étude d'Esnault *et al.* met en évidence de manière significative des PtiO<sub>2</sub> plus basses et un pronostic neurologique plus sombre chez les patients ayant une PAVM précoce, notamment lorsqu'elle est associée à un SDRA modéré ou sévère.<sup>11</sup> Oddo *et al.* rapportent un pronostic neurologique plus sombre, défini par un GOS de 1 à 3, chez les patients traumatisés crâniens présentant des PtiO<sub>2</sub><15 mmHg, associées à des PIC plus élevées et des PPC plus basses vs les patients qui avaient un bon pronostic neurologique (GOS 4-5). La corrélation entre une PPC<60 mmHg et une PtiO<sub>2</sub><15 mmHg était de plus de mauvais pronostic. L'hypoxie cérébrale apparaissait, dans cette étude, comme étant un facteur indépendant de mauvais pronostic neurologique.<sup>29</sup> Une relation indépendante existe entre l'apparition d'un SDRA et une diminution de la PtiO<sub>2</sub> chez les patients traumatisés crâniens. En effet, Oddo *et al.* mettent en évidence une corrélation entre une diminution de la PtiO<sub>2</sub> et une diminution de l'oxygénation systémique (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub> et SaO<sub>2</sub>).<sup>30</sup> L'hypoxie cérébrale potentiellement responsable d'une HTIC peut donc être à l'origine d'un pronostic neurologique défavorable.

Les PAVM ont un retentissement sur le fonctionnement de l'échangeur pulmonaire, qui peut être responsable d'ACSOS. Une atteinte respiratoire peut donc interférer avec les objectifs de neuro-protection.

### ***E. Ecologie des PAVM et temporalité***

Les PAVM sont définies comme étant des infections pulmonaires survenant à plus de 48h de ventilation mécanique.<sup>4,31,32</sup> Seul un patient a développé une infection pulmonaire au premier jour de ventilation mécanique. Le pic d'incidence des PAVM était dans notre étude au 3<sup>ème</sup> jour de prise en charge. Les prélèvements bactériologiques réalisés ne retrouvent pas de bactéries résistantes aux antibiotiques. En effet, la majorité des patients présentaient une infection à Pneumocoque, SAMS et Haemophilus influenzae. De multiples études rapportent une écologie bactérienne similaire.<sup>14,31,33,34</sup> Le diagnostic des PAVM était laissé à l'appréciation du clinicien à la faveur de signes cliniques, ainsi que d'investigations biologiques, bactériologiques et radiographiques selon les critères des recommandations SFAR<sup>6</sup>. Nous n'utilisons pas, à la différence d'autres études, le score CPIS dont la sensibilité et la spécificité sont mises à défaut, du fait des présentations parfois atypiques de ces infections.

Les prélèvements bactériologiques trachéo-bronchiques, réalisés à l'arrivée du patient, mettaient en évidence une colonisation bactérienne des voies aériennes liée à des micro-inhalations. Ces colonisations sont un facteur de risque indépendant connu de PAVM précoces.<sup>5</sup> Dans notre étude 13 patients (37%) avaient une colonisation bactérienne trachéo-bronchique, sans différence entre les deux groupes.

## **F. Limites de l'étude**

Notre étude présentait un manque de puissance évident avec seulement 35 patients inclus. Les critères d'inclusion et de non inclusion très stricts de l'étude PROPHY-VAP sont responsables d'un *biais de sélection*. Les patients ayant bénéficié d'une chirurgie initiale en urgence du fait de leur gravité (crâniectomie décompressive, évacuation d'hématome intra-parenchymateux) étaient exclus de l'étude princeps au vu de l'antibioprophylaxie administrée selon les recommandations. Une antibiothérapie probabiliste pouvait de plus être réalisée en pré-hospitalier ou dans les services d'urgence devant la suspicion de pneumopathie d'inhalation ainsi que dans un contexte de plaie délabrante ou fracture ouverte. Le délai d'inclusion de 12 heures post-intubation est à l'origine d'un nombre important de patients exclus.

Selon le protocole PROPHY-VAP, les patients étaient susceptibles de recevoir une antibioprophylaxie par Ceftriaxone. Nous ne sommes pas en mesure d'évaluer le nombre de sujets qui en ont bénéficié. Cet élément peut retentir sur l'apparition d'une infection pulmonaire, sur la sévérité de l'infection pulmonaire et potentiellement sur le pronostic neurologique.

L'évaluation à distance était par ailleurs réalisée par téléphone auprès du patient, de son médecin traitant ou de l'équipe soignante en charge si le patient avait quitté notre structure. Il n'y avait pas de méthode standardisée ce qui peut être à l'origine d'un *biais de classement*.

L'étude PROPHY-VAP, en cours, vise à mettre en avant une stratégie d'antibioprophylaxie en vue de réduire le risque infectieux pulmonaire et l'impact sur le pronostic neurologique.

La prévention des PAVM semble être une pratique intéressante du fait du retentissement sur le pronostic neurologique possible.<sup>32,35</sup> PROPHY-VAP est la première étude à venir de grande envergure qui vise à déterminer l'utilité d'une antibioprophylaxie en prévention des PAVM précoces chez les patients cérébro-lésés.

## V. CONCLUSION

Les patients cérébro-lésés présentent des atteintes respiratoires fréquentes pouvant être à l'origine d'une morbidité importante du fait d'une interdépendance cerveau-poumon. Notre étude avait pour but d'évaluer l'impact des PAVM précoces sur le devenir neurologique de ces patients. Nous n'avons pas mis en évidence de résultats statistiquement significatifs notamment quant au pronostic neurologique à J60 mais une tendance défavorable dans le groupe PAVM+ ainsi que des durées de ventilation mécanique et d'hospitalisation plus importantes associées à des épisodes d'HTIC et des SDRA plus fréquents. Il semble nécessaire de réaliser d'autres études de grande envergure afin d'étudier l'impact des PAVM précoces sur le devenir neurologique des patients cérébro-lésés ainsi que le lien physiopathologique en découlant. De plus, l'évaluation de l'efficacité des stratégies de prévention des PAVM précoces sur le pronostic neurologique est primordiale.

*Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
de Médecine Toulouse - Purpan*



**Didier CARRIÉ**

*Bon jour impression  
le 30/09/19*

*O. FOURCADE*

Professeur Olivier FOURCADE  
Chef de Pôle

Département Anesthésie & Réanimation  
Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse  
TSA 40031 - 31059 TOULOUSE Cedex 9  
Tél. : 05-61-77-74-43 / 05-61-77-92-67

## VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Chastre J, Fagon J. State of the Art Ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(23):867-903. doi:10.1164/rccm.2105078
2. Mrozek S, Constantin J-M, Geeraerts T. Brain-lung crosstalk: Implications for neurocritical care patients. *World J Crit Care Med.* 2015;4(3):163. doi:10.5492/wjccm.v4.i3.163
3. Cavalcanti M, Ferrer M, Ferrer R, Morforte R, Garnacho A, Torres A. Risk and prognostic factors of ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Crit Care Med.* 2006;34(4):1067-1072. doi:10.1097/01.CCM.0000206471.44161.A0
4. Bronchard R, Albaladejo P, Brezac G, et al. Early Onset Pneumonia: Risk Factors and Consequences in Head Trauma Patients. *Anesthesiology.* 2004;100(2):234-239. doi:10.1097/00000542-200402000-00009
5. Sirvent JM, Torres A, Vidaur L, Armengol J, de Batlle J, Bonet A. Tracheal colonisation within 24 h of intubation in patients with head trauma: risk factor for developing early-onset ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2000;26(9):1369-1372. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11089767>. Accessed August 16, 2019.
6. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, et al. Pneumonies associées aux soins de réanimation. *Anesthésie & Réanimation.* 2018;4(5):421-441. doi:10.1016/j.anrea.2018.07.003
7. Carabalona J-F, Omar E, Di Roio C. Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique en neuro-réanimation : épidémiologie. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2014;33:A91. doi:10.1016/j.annfar.2014.07.150
8. Acquarolo A, Urli T, Perone G, Giannotti C, Candiani A, Latronico N. Antibiotic prophylaxis of early onset pneumonia in critically ill comatose patients. A randomized study. *Intensive Care Med.* 2005. doi:10.1007/s00134-005-2585-5
9. Lepelletier D, Roquilly A, Demeure Dit Latte D, et al. Retrospective analysis of the risk factors and pathogens associated with early-onset ventilator-associated pneumonia in surgical-ICU head-trauma patients. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2010;22(1):32-37. doi:10.1097/ANA.0b013e3181bdf52f
10. Orliaguet G, Rakotoniaina S, Meyer P, Blanot S, Carli P. Effet de la contusion pulmonaire sur le pronostic du traumatisme crânien grave chez l'enfant. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2000. doi:10.1016/S0750-7658(00)00197-0
11. Esnault P, Nguyen C, Bordes J, et al. Early-Onset Ventilator-Associated Pneumonia in Patients with Severe Traumatic Brain Injury: Incidence, Risk Factors, and Consequences in Cerebral Oxygenation and Outcome. *Neurocrit Care.* 2017;27(2):187-198. doi:10.1007/s12028-017-0397-4
12. Dahyot-Fizelier C, Frasca D, Lasocki S, et al. Prevention of early ventilation-acquired pneumonia (VAP) in comatose brain-injured patients by a single dose of ceftriaxone: PROPHY-VAP study protocol, a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMJ Open.* 2018;8(10):1-7. doi:10.1136/bmjopen-2018-021488

13. Pelosi P, Ferguson ND, Frutos-Vivar F, et al. Management and outcome of mechanically ventilated neurologic patients. *Crit Care Med.* 2011;39(6):1482-1492. doi:10.1097/CCM.0b013e31821209a8
14. Cinotti R, Dordonnat-Moynard A, Feuillet F, et al. Risk factors and pathogens involved in early ventilator-acquired pneumonia in patients with severe subarachnoid hemorrhage. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(5):823-830. doi:10.1007/s10096-013-2020-8
15. Kasuya Y, Hargett JL, Lenhardt R, et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill stroke patients: Frequency, risk factors, and outcomes. *J Crit Care.* 2011;26(3):273-279. doi:10.1016/j.jcrc.2010.09.006
16. Zygun DA, Kortbeek JB, Fick GH, Laupland KB, Doig CJ. Non-neurologic organ dysfunction in severe traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2005;33(3):654-660. doi:10.1097/01.CCM.0000155911.01844.54
17. Kesinger MR, Kumar RG, Wagner AK, et al. Hospital-acquired pneumonia is an independent predictor of poor global outcome in severe traumatic brain injury up to 5 years after discharge. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015. doi:10.1097/TA.0000000000000526
18. Corral L, Ventura JL, Herrero JI, et al. Improvement in GOS and GOSE scores 6 and 12 months after severe traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2007;21(12):1225-1231. doi:10.1080/02699050701727460
19. Cinotti R, Putegnati JB, Lakhal K, et al. Evolution of neurological recovery during the first year after subarachnoid haemorrhage in a French university centre. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2019. doi:10.1016/j.accpm.2018.10.002
20. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2010.
21. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RHH, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis.* 2013. doi:10.1016/S1473-3099(13)70081-1
22. Kahn JM, Caldwell EC, Deem S, Newell DW, Heckbert SR, Rubenfeld GD. Acute lung injury in patients with subarachnoid hemorrhage: Incidence, risk factors, and outcome. *Crit Care Med.* 2006;34(1):196-202. doi:10.1097/01.CCM.0000194540.44020.8E
23. Corral L, Javierre CF, Ventura JL, Marcos P, Herrero JI, Mañez R. Impact of non-neurological complications in severe traumatic brain injury outcome. *Crit Care.* 2012;16(2). doi:10.1186/cc11243
24. Rincón-Ferrari MD, Flores-Cordero JM, Leal-Noval SR, et al. Impact of ventilator-associated pneumonia in patients with severe head injury. *J Trauma - Inj Infect Crit Care.* 2004;57(6):1234-1240. doi:10.1097/01.TA.0000119200.70853.23
25. Tagliaferri F, Zani G, Iaccarino C, et al. Decompressive craniectomies, facts and fiction: A retrospective analysis of 526 cases. *Acta Neurochir (Wien).* 2012;154(5):919-926. doi:10.1007/s00701-012-1318-0
26. Juul N, Morris G, Marshall S, \_\_, Marshall L. Intracranial hypertension and cerebral perfusion pressure: influence on neurological deterioration and outcome in severe head

- injury. *Neurosurg Focus*. 1999;11(4):1-6. doi:10.3171/foc.1999.7.5.1
27. Stocchetti N, Zanaboni C, Colombo A, et al. Refractory intracranial hypertension and “second-tier” therapies in traumatic brain injury. 2008:461-467. doi:10.1007/s00134-007-0948-9
  28. Chang JJJ, Youn TS, Benson D, et al. Physiologic and functional outcome correlates of brain tissue hypoxia in traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2009. doi:10.1097/CCM.0b013e318192fbd7
  29. Oddo M, Levine JM, MacKenzie L, et al. Brain hypoxia is associated with short-term outcome after severe traumatic brain injury independently of intracranial hypertension and low cerebral perfusion pressure. *Neurosurgery*. 2011. doi:10.1227/NEU.0b013e3182287ca7
  30. Oddo M, Nduom E, Frangos S, et al. Acute lung injury is an independent risk factor for brain hypoxia after severe traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2010. doi:10.1227/01.NEU.0000371979.48809.D9
  31. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998. doi:10.1164/ajrccm.157.2.9705064
  32. Sirvent JM, Torres A, El-Ebiary M, Castro P, De Batlle J, Bonet A. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997. doi:10.1164/ajrccm.155.5.9154884
  33. Kalanuria AA, Zai W, Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Crit Care*. 2014. doi:10.1186/cc13775
  34. Vallés J, Peredo R, Burguenõ MJ, et al. Efficacy of single-dose antibiotic against early-onset pneumonia in comatose patients who are ventilated. *Chest*. 2013;143(5):1219-1225. doi:10.1378/chest.12-1361
  35. Righy C, do Brasil PEA, Vallés J, Bozza FA, Martin-Loeches I. Systemic antibiotics for preventing ventilator-associated pneumonia in comatose patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1). doi:10.1186/s13613-017-0291-4

## VII. ANNEXES

### Annexe 1 : Glasgow coma scale

Score : Yeux	Nature de la réponse
1	Nulle
2	À la douleur
3	À la demande
4	Spontanée
Score : Verbal	
1	Nulle
2	Incompréhensible
3	Inappropriée
4	Confuse
5	Normale
Score : moteur	
1	Nulle
2	Extension stéréotypée
3	Flexion stéréotypée
4	Évitement
5	Orientée
6	Aux ordres

**Annexe 2:** Score GOS : Glasgow outcome scale

1	Décès
2	Etat végétatif persistant (Absence d'activité corticale)
3	Handicap sévère (Conscient mais dépendant : atteinte mentale ou motrice ou les deux)
4	Handicap modéré. Patient cependant autonome dans la vie quotidienne (dysphasie, hémiparésie, ataxie, troubles intellectuels ou de mémoire, troubles de la personnalité)
5	Bonne récupération, activités normales (déficits neurologiques ou psychologiques mineurs)

### Annexe 3 : Critères de Berlin : SDRA

La définition task force propose, en 2012, un ensemble de critères dits « de Berlin » afin de pallier les imprécisions des précédents critères diagnostiques (imprécision sur la définition du caractère aigu, absence de niveau de PEEP (*positive end-expiratory pressure*), chevauchements des notions d'*acute lung injury* (ALI) et *acute respiratory distress syndrome*, etc.) La notion d'ALI a, par ailleurs, été supprimée aux dépens de celle de SDRA léger :

- délai : < 7 jours depuis une agression clinique connue avec nouveau symptômes ou aggravation des symptômes respiratoires ;
- imagerie : opacités bilatérales non complètement expliquées par un épanchement, une atélectasie, des nodules ;
- origine de l'œdème : détresse respiratoire non complètement expliquée par une défaillance cardiaque ou une surcharge volémique (échocardiographie nécessaire) ;
- puis selon la gravité du SDRA :
  - SDRA léger :  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  entre 200 et 300 mmHg avec PEEP ou CPAP  $\geq 5$  cm H<sub>2</sub>O
  - SDRA modéré :  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  entre 100 et 200 mmHg avec PEEP  $\geq 5$  cm H<sub>2</sub>O
  - SDRA sévère :  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$  mmHg avec PEEP  $\geq 5$  cm H<sub>2</sub>O

#### Annexe 4 : Échelle de Zubrod ECOG/OMS

Indice	Description
0	Asymptomatique (activité normale : aucune restriction à poursuivre les activités précédant l'affection)
1	Symptomatique (gêné pour les activités physiques soutenues mais capable de se déplacer seul et d'assurer un travail léger ou sédentaire, par exemple un travail de bureau ou le ménage).
2	Symptomatique, alité moins de 50 % de la journée (capable de se déplacer seul et de s'occuper de soi-même mais incapable de produire un travail léger)
3	Symptomatique, alité plus de 50 % de la journée, sans y être confiné (capable de prendre soin de soi-même de manière limitée, alité ou confiné au fauteuil plus de 50 % de la journée)
4	Confiné au lit (totalement dépendant, incapable de prendre soin de soi-même, confiné au lit ou au fauteuil)
5	Décès

**Annexe 5 : Echelle WFNS : gravité clinique des hémorragies sous arachnoïdiennes**

Grade	Glasgow	Déficit clinique
1	15	Absent
2	14-13	Absent
3	14-13	Présent
4	12-7	Présent ou absent
5	6-3	Présent ou absent

**Annexe 6 : Score Fischer : aspect scannographique des hémorragies sous arachnoïdiennes**

Grade	Aspect scannographique
1	Absence de sang
2	Dépôts de moins de 1 mm d'épaisseur
3	Dépôts de plus de 1 mm d'épaisseur
4	Hématome parenchymateux ou hémorragie ventriculaire

---

**PNEUMONIES ACQUISES SOUS VENTILATION MECANIQUE CHEZ  
LES PATIENTS CEREBRO-LESES :  
IMPACT SUR LE PRONOSTIC**

---

**RESUME EN FRANÇAIS :**

Les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) sont une complication fréquente chez les patients cérébro-lésés. Elles peuvent être à l'origine d'une aggravation du pronostic neurologique à distance. L'objectif de cette étude est d'évaluer le retentissement neurologique des PAVM précoces chez les patients cérébro-lésés à J60.

Nous avons réalisé une étude observationnelle, prospective et monocentrique. Les patients inclus initialement dans l'étude PROPHY-VAP présentaient une lésion cérébrale aiguë avec un score de Glasgow inférieur à 12. Ils étaient intubés depuis moins de douze heures et ne nécessitaient pas d'antibiothérapie ou d'antibioprophylaxie. L'évaluation clinique était faite à J60 selon le Glasgow outcome scale (GOS).

Trente-cinq patients ont été inclus, 14 dans le groupe PAVM+, 21 dans le groupe PAVM-. Il n'y avait pas de différence significative quant au GOS à J60 mais nous avons pu noter une tendance défavorable dans le groupe PAVM+. Les durées de ventilation mécanique, d'hospitalisation en réanimation ainsi que le nombre d'épisode d'HTIC semblaient par ailleurs plus importants.

Une étude de plus grande envergure doit être réalisée en vue de confirmer cette hypothèse.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Early onset ventilator associated pneumonia in acute brain injury patients : Impact on prognosis

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Médecine spécialisée clinique

---

**MOTS-CLÉS :** cérébro-lésés, pronostic neurologique, GOS, pneumonie acquise sous ventilation mécanique précoce

---

**INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directrice de thèse :Dr Ségolène MROZEK