

**UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTES DE MEDECINE**

---

ANNEE 2015

2015 TOU3 1512

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

**Charlotte MARTIN**

le 03 avril 2015

**Intérêt de l'utilisation de la ventilation protectrice systématique  
chez les cérébrolésés : Une étude prospective de phase  
avant/après**

Directeur de thèse : Docteur Ségolène MROZEK

**JURY**

Monsieur le Professeur O. FOURCADE	Président
Monsieur le Professeur T. GEERAERTS	Assesseur
Monsieur le Professeur V. MINVILLE	Assesseur
Madame le Docteur S. MROZEK	Assesseur
Madame le Docteur H. VINOURE	Suppléant
Madame le Docteur C. VUILLAUME	Invitée

## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>2</b>
<b>MATERIEL ET METHODE</b> .....	<b>4</b>
1- Schéma de l'étude.....	4
a) Phase observationnelle (Groupe 1) .....	4
b) Phase de sensibilisation.....	4
c) Phase interventionnelle (Groupe 2).....	5
2- Population étudiée .....	5
a) Critères d'inclusion .....	5
b) Critères d'exclusion .....	6
c) Information et recueil du consentement .....	6
3. Ventilation protectrice.....	6
4. Suivi des patients .....	7
5. Recueil des données .....	7
6. Objectifs .....	8
a) Objectif principal.....	8
b) Objectifs secondaires .....	8
7- Analyse statistique .....	9
<b>RESULTATS</b> .....	<b>10</b>
1- Caractéristiques générales .....	10
2- Ventilation mécanique .....	10
3- Objectif principal .....	12
4- Objectifs secondaires.....	12
a) Complications respiratoires.....	12
b) Mesures de Neuro-réanimation .....	13
c) Durée d'hospitalisation et mortalité .....	15
d) Devenir.....	16
e) Respect du protocole de ventilation dans la phase interventionnelle.....	16
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>17</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>23</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>25</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>27</b>
<b>INDEX : Liste des abréviations</b> .....	<b>31</b>

## INTRODUCTION

Les lésions cérébrales aiguës (traumatisme crânien (TC), hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) par rupture d'anévrisme, accident vasculaire cérébral (AVC)) représentent la troisième cause de mortalité en France (1). Les séquelles fonctionnelles secondaires à ces lésions sont fréquemment très importantes et altèrent la qualité de vie ultérieure des patients.

Le pronostic de ces patients est dépendant de l'évolution neurologique. L'un des principaux enjeux de la réanimation initiale est d'éviter l'aggravation des lésions cérébrales initiales. La prévention de l'hypoxémie et de l'hypercapnie permettent ainsi en partie d'éviter la survenue d'agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS), et sont donc d'une importance capitale pour les cliniciens (2,3). En effet, les ACSOS aggravent les lésions cérébrales initiales et alourdissent les séquelles neurologiques (4). La prise en charge des patients cérébrolésés les plus graves consiste donc, en partie, à la mise en place d'une sédation et d'une ventilation mécanique contrôlée pendant plusieurs jours.

Cependant la ventilation mécanique, même si elle est essentielle à ce stade de la prise en charge, peut aussi se montrer délétère et être à l'origine de complications (5). Elle peut notamment favoriser la survenue de pneumopathies nosocomiales et de syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA), fréquents chez les traumatisés crâniens et sources importantes d'ACSOS, aggravant le pronostic neurologique et la mortalité (6,7). De plus, la ventilation mécanique en pression positive induit des lésions pulmonaires inflammatoires nommées « Ventilatory-Induced Lung Injury » (VILI) (8). Le poumon des patients cérébrolésés, sensibilisé par une réaction inflammatoire systémique majeure, est plus sensible à toute agression, telle que la ventilation mécanique, qu'un patient non cérébrolésé (double hit model) (9).

La ventilation protectrice, qui associe de faibles volumes courants (VC) à une pression expiratoire positive (PEP), a montré son efficacité dans la prévention des VILI. Cette stratégie diminue la durée de ventilation et la mortalité des patients aussi bien en SDRA (10), que chez tous les patients de réanimation (11). En revanche, il existe actuellement peu d'études sur son utilisation chez les patients cérébrolésés en raison de leur exclusion des principales études (10). La nécessité de maintenir une normocapnie voire une hypocapnie modérée et l'utilisation controversée de la PEP

chez ces patients en sont les principales causes. Il existe pourtant une interaction majeure entre poumon et cerveau chez les cérébrolésés : les lésions cérébrales augmentent la susceptibilité des patients aux VILI (12) et les lésions pulmonaires aggravent les lésions cérébrales (6). La ventilation protectrice semble donc particulièrement intéressante dans cette population, au prix du contrôle de la capnie par une augmentation de la fréquence respiratoire.

Le but de cette étude, dont le protocole a été établi par l'équipe d'anesthésie-réanimation du CHU de Nantes, était donc d'apprécier l'impact et l'innocuité de l'application systématique d'une ventilation protectrice chez les patients cérébrolésés. L'objectif principal était d'évaluer le nombre de jours vivants sans ventilation mécanique après mise en place d'une ventilation protectrice systématique chez les patients victimes d'une agression cérébrale aiguë. Les objectifs secondaires comprenaient l'évaluation des complications respiratoires, neurologiques ainsi que l'adhésion de l'équipe au protocole.

## MATERIEL ET METHODE

### 1- Schéma de l'étude

Le protocole de l'étude a été réalisé par l'équipe d'Anesthésie-réanimation du CHU de Nantes. Il s'agissait d'une étude nationale multicentrique, prospective, non randomisée, non contrôlée en simple insu, en groupes avant intervention/après intervention de sensibilisation. Le CHU de Toulouse comptait parmi les 15 centres d'inclusion.

Le schéma de l'étude se déroulait en 3 phases.

#### a) Phase observationnelle (Groupe 1)

Les investigateurs participant à l'étude colligeaient les données de tous les patients hospitalisés répondant aux critères d'inclusion dans leur service sur une période de 4 mois (15 juin au 15 octobre 2013). Aucune recommandation ne leur était formulée à cette phase. Les patients étaient suivis durant l'ensemble de leur hospitalisation et au maximum jusqu'au 90<sup>ème</sup> jour de leur lésion cérébrale

#### b) Phase de sensibilisation

Au cours des deux mois suivant la phase prospective (15 octobre au 15 décembre 2013), les investigateurs recevaient une formation téléphonique à l'utilisation de la ventilation protectrice. Cette stratégie de formation a déjà été validée en réanimation (13). Les investigateurs principaux de chaque centre sensibilisaient alors les autres médecins, internes, infirmières et kinésithérapeutes à l'utilisation de cette stratégie de ventilation. Une présentation informatique commune à tous les centres pouvait être utilisée et une stratégie de communication vis-à-vis des autres soignants des services investigateurs était mise en place sous la responsabilité de l'investigateur principal. Tous les médecins, internes et infirmières devaient bénéficier de cette formation théorique durant la phase de sensibilisation. Un abaque, mis à disposition de chaque centre, permettait à partir de la taille mesurée du patient de définir son poids idéal théorique (PIT) et le VC recommandé.

### c) Phase interventionnelle (Groupe 2)

Cette phase permettait l'évaluation de l'impact de cette sensibilisation. Tous les patients hospitalisés pendant cette période (1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2014) qui présentaient les critères d'inclusion étaient suivis durant l'ensemble de leur hospitalisation et au maximum jusqu'au 90<sup>ème</sup> jour de leur lésion cérébrale. Durant cette phase, les soignants pouvaient se référer à la feuille de contrôle (« check list ») (annexe 1) pour prescrire les soins liés à la ventilation mécanique. Les médecins étaient encouragés à suivre les recommandations concernant la ventilation mécanique (VC et PEP) mais restaient libres de les appliquer ou non en fonction des circonstances particulières. La ventilation protectrice n'étant réalisée que durant la ventilation mécanique sous sédation profonde, les patients étaient en insu de la stratégie de ventilation. L'aveugle ne pouvait évidemment pas être assuré pour le clinicien (nécessité d'une prescription des paramètres de ventilation et application des mêmes paramètres à tous les patients).

## 2- Population étudiée

Les patients inclus étaient des cérébrolésés (définis par l'association d'un score de Glasgow à la prise en charge inférieur ou égal à 12 associé à au moins une lésion aiguë au scanner cérébral) nécessitant une ventilation mécanique de plus de 24 heures. Les patients devaient être admis dans un service de réanimation au cours des 48 premières heures suivant l'apparition de la lésion. La prise en charge des patients n'était pas modifiée par cette étude qui évaluait l'effet de la sensibilisation des médecins au suivi de recommandation de bonne pratique.

### a) Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants:

- Lésion cérébrale aiguë d'origine traumatique, vasculaire (HSA, AVC ischémique ou hémorragique) ou infectieuse (abcès, empyème, méningite)
- Score de Glasgow initial  $\leq 12$
- Age supérieur à 18 ans

- Ventilation mécanique  $\geq$  24 heures

#### b) Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient :

- Encéphalopathie post-anoxique
- Tétraparésie associée
- Antécédent de myopathie (hors neuromyopathie de réanimation)
- Antécédent d'insuffisance respiratoire restrictive documentée par des explorations fonctionnelles respiratoires (capacité vitale  $<$  40% de la théorique)
- Réanimation initiale dans la seule optique d'un passage en mort encéphalique suivi d'un prélèvement d'organe (annonce anticipée)
- Mineurs

#### c) Information et recueil du consentement

Du fait de la population cible (patient dans le coma sous ventilation mécanique), aucune information prospective ne pouvait être obtenue. Une information était délivrée aux proches du patient dès son inclusion à l'aide d'un document papier. La non-opposition à l'utilisation des données devait être obtenue auprès des proches. Dans un second temps, rétrospectivement, les investigateurs devaient rechercher auprès du patient la non opposition à l'utilisation de ses données médicales.

Les taux de mortalité et de handicap neurologique lourd, empêchant tout recueil de non-opposition à l'utilisation des données médicales, étaient estimés très élevés. Pour permettre aux investigateurs de colliger ces données en l'absence de recueil de non-opposition, un comité d'éthique Nantais a été sollicité pour l'obtention d'une dérogation à l'obligation d'information concernant l'utilisation des données médicales. Les investigateurs devaient cependant, chaque fois que possible, transmettre l'information et recueillir le consentement des patients.

### 3. Ventilation protectrice

Durant la phase interventionnelle de cette étude, les investigateurs étaient sensibilisés à l'utilisation d'une ventilation « protectrice » chez les patients

cérébrolésés sous ventilation mécanique.

Le premier jour de ventilation mécanique le patient était mesuré et l'investigateur calculait son PIT. Il utilisait alors les réglages de ventilation suivant:

- Volume courant (VC) : 6 à 7 ml/kg de PIT,
- PEP : 6 à 8 cmH<sub>2</sub>O,
- Fréquence respiratoire adaptée pour assurer une normocapnie (35-40 mmHg) ou une hypocapnie modérée (30-35 mmHg) selon les souhaits du clinicien.

Le PIT était accessible via la feuille de check list. Il pouvait également être calculé selon les formules suivantes :

- $PIT = 50 + 0.91(\text{hauteur en cm} - 152.4)$  pour les hommes
- $PIT = 45.5 + 0.9(\text{hauteur en cm} - 152.4)$  pour les femmes

Les cliniciens pouvaient modifier ces paramètres si cela s'avérait nécessaire.

La ventilation protectrice devait être poursuivie jusqu'à l'arrêt de la sédation. La durée de sédation variait pour chaque patient en fonction du risque d'hypertension intra-crânienne.

#### 4. Suivi des patients

Pour les patients des 2 phases (observationnelle et interventionnelle), durant les 5 premiers jours, les données concernant la ventilation étaient recueillies à 8 heures du matin (VC, PEP, Fraction inspirée en oxygène (FiO<sub>2</sub>)) ainsi que les données du monitoring de la pression intra-crânienne (PIC). Aucun examen para-clinique n'était imposé par le protocole de l'étude. Les données biologiques (Pression partielle artérielle en oxygène (PaO<sub>2</sub>), Pression partielle artérielle en dioxyde de carbone (PaCO<sub>2</sub>)) les plus proches de 8 heures étaient colligées.

La survenue de complications respiratoires (pneumopathie nosocomiale, SDRA) était recueillie. Les durées de ventilation et d'hospitalisation devaient être relevées ainsi que la survenue d'un décès. Le suivi des patients se poursuivait pendant toute la durée de l'hospitalisation en réanimation. A J28 et J90, si le patient avait quitté le service l'investigateur principal devait s'enquérir de son état évalué selon l'échelle Glasgow Outcome Scale (GOS) (annexe 2). Le suivi des patients s'arrêtait à J90.

#### 5. Recueil des données

La base de données codée qui a été développée par les datamanagers du

Département Promotion de la Direction de la Recherche sur le logiciel Capture système de la Société Clinsight (CAPTURE system®) a été utilisée pour le recueil des données. Aucune donnée nominative n'était colligée dans cette base de données. Afin de respecter la confidentialité et le secret médical, les données étaient systématiquement codées (initiales + code d'inclusion). Un tableau de correspondance était mis en place dans chaque centre sur un fichier à part, afin de pouvoir faire le lien entre le code et le nom du patient, permettant au médecin qui suivait le patient de remonter au dossier médical si besoin. Ce fichier de correspondance était conservé par une seule personne (médecin investigateur) au sein de chaque établissement participant à la cohorte

## 6. Objectifs

### a) Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'impact de l'utilisation systématique de la ventilation protectrice chez les patients cérébrolésés sur la durée de ventilation mécanique. Le critère de jugement principal était le nombre de jours vivants sans ventilation mécanique dans les 90 jours qui suivaient la survenue de la lésion cérébrale.

### b) Objectifs secondaires

Les deux objectifs secondaires étaient :

- Evaluation de l'impact de la ventilation protectrice systématique sur les complications respiratoires et l'évolution neurologique en réanimation :

- Mortalité en réanimation et à J28.
- Evaluation du GOS à J28
- Durée de ventilation mécanique
- Durée d'hospitalisation en réanimation
- Incidence des pneumopathies nosocomiales en réanimation, le diagnostic reposait sur l'association d'au moins 2 des 4 signes cliniques suivants : fièvre ou hypothermie, hyperleucocytose ou leucopénie, modification ou apparition d'une image radiologique et dégradation des échanges gazeux avec nécessité d'augmenter la  $FiO_2$ .
- Incidence des SDRA en réanimation ( $PaO_2/FiO_2 < 200$  mmHg)

- Episodes d'hypertension intra-crânienne (HTIC).

- Evaluation de l'application par les médecins de cette recommandation chez les cérébrolésés (impact de la sensibilisation) pendant la phase interventionnelle : taux d'application des paramètres de ventilation protectrice durant les 5 premiers jours de réanimation (VC= 6 à 7 ml/kg de PIT et PEP  $\geq$  6 cmH<sub>2</sub>O)

### 7- Analyse statistique

Le calcul d'effectif nécessaire a été réalisé par l'équipe de Nantes. Avec l'hypothèse d'un nombre de jours vivants sans ventilation mécanique à J90 de 55±18 jours dans la période rétrospective (14) et la volonté de détecter une augmentation absolue de 5 jours dans le groupe après sensibilisation, il était nécessaire d'inclure 273 patients par groupes soit 546 au total pour garantir au test un risque  $\alpha$  (bilatéral) de 5% et une puissance de 90%.

Ce travail n'incluait que les données du CHU de Toulouse. La population est décrite en nombre et pourcentage pour les variables qualitatives et en moyenne ( $\pm$  écart-type (ET)) ou en médiane (min-max) pour les variables quantitatives. La normalité des variables a été vérifiée par le test de Shapiro-Wilk. Les variables quantitatives étaient comparées entre les groupes par le test de Student ou le test de Mann-Whitney si les conditions d'application du test de Student n'étaient pas réunies (homoscedasticité vérifiée par le test de Fisher-Snedecor). Les variables qualitatives ont été comparées entre les groupes par le test du Chi<sup>2</sup>. Les données de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> et PIC sur les 5 premiers jours de réanimation étaient analysées par ANOVA à mesures répétées et à 2 facteurs (temps et groupe). Un p<0,05 était considéré comme significatif. Les logiciels R studio® et Statview® ont été utilisés pour cette analyse.

## RESULTATS

### 1- Caractéristiques générales

Un total de 115 patients ont été inclus dans cette étude, 63 patients pour le groupe 1 (phase observationnelle) et 52 pour le groupe 2 (phase interventionnelle). Les deux groupes étaient statistiquement comparables sur les caractéristiques générales telles que l'âge, le sexe, la taille (tableau 1).

Dans le groupe 1, la pathologie neurologique prédominante était le traumatisme crânien grave avec 26 patients soit 41,3%. Dans le groupe 2, il s'agissait de l'hématome intra parenchymateux (30,8%).

Les scores de gravité, l'IGS2 (Indice de Gravité Simplifié 2) ( $47,7 \pm 12,8$  groupe 1 vs  $47,2 \pm 13,1$  groupe 2) et le score SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assesment) ( $7,3 \pm 1,9$  groupe 1 vs  $6,7 \pm 2,3$  groupe 2) étaient comparables pour les 2 groupes ( $p=0,88$  et  $p=0,17$ ).

Les scores de Glasgow initiaux étaient comparables avec un score médian de 6 (3-12) dans le groupe 1 vs 5 (3-12) dans le groupe 2 ( $p=0,42$ ).

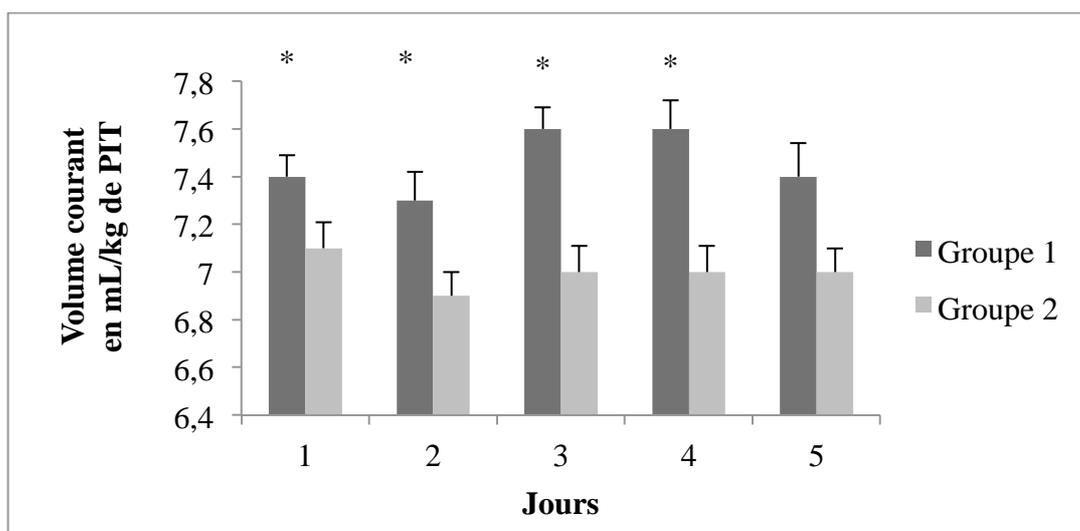
### 2- Ventilation mécanique

Tous les patients inclus étaient ventilés à J0. Le premier jour, dans le groupe 1 le volume courant moyen était de  $7,5 (\pm 0,7)$  mL/kg de PIT et la PEP moyenne était de  $5,1 (\pm 1,2)$  cmH<sub>2</sub>O. Dans le groupe 2, à J1 le volume courant moyen était de  $7,1 (\pm 0,8)$  mL/kg de PIT avec une PEP moyenne à  $6,1 (\pm 1,6)$  cmH<sub>2</sub>O. Les volumes courants étaient statistiquement différents entre les 2 groupes sur les 4 premiers jours (J1  $p=0,02$  ; J2  $p=0,02$  ; J3  $p=0,001$  ; J4  $p=0,006$  ; J5  $p=0,09$ ) (figure 1). Les niveaux de PEP étaient différents sur les 3 premiers jours (J1  $5,1 \pm 1,2$  vs  $6,1 \pm 1,6$  cmH<sub>2</sub>O  $p<0,001$ ; J2  $5,4 \pm 1,3$  vs  $5,9 \pm 1,9$  cmH<sub>2</sub>O  $p=0,001$ ; J3  $5,6 \pm 1,6$  vs  $6,3 \pm 1,8$  cmH<sub>2</sub>O  $p=0,006$ ; J4  $5,8 \pm 1,9$  vs  $6,1 \pm 1,1$  cmH<sub>2</sub>O  $p=0,18$ ; J5  $5,9 \pm 2,2$  vs  $6,3 \pm 1,4$  cmH<sub>2</sub>O  $p=0,09$ ).

	<b>GROUPE 1 (n=63)</b>	<b>GROUPE 2 (n=52)</b>	<b>P</b>
<b>Sexe n (%)</b>			1
- masculin	38 (60,3%)	31 (59,6%)	
- féminin	25 (39,7%)	21 (40,4%)	
<b>Age (ans) moyenne ± ET</b>	53,5±17,3	52,4±16,6	0,96
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>) moyenne ± ET</b>	26±5,4	25±6,2	0,68
<b>Pathologie neurologique n (%)</b>			0,18
- HSA	16 (25,4%)	15 (28,8%)	
- MAV	3 (4,8%)	4 (7,7%)	
- TC	26 (41,3%)	14 (26,9%)	
- AVC	3 (4,8%)	1 (1,9%)	
- HIP	4 (6,3%)	16 (30,8%)	
- Autres	0 (0%)	2 (3,9%)	
<b>IGS 2 moyenne ±ET</b>	47,7±12,8	47,2±13,1	0,88
<b>SOFA moyenne ±ET</b>	7,3±1,9	6,7±2,3	0,17
<b>Score de Glasgow initial médiane (min-max)</b>	6 (3-12)	5 (3-12)	0,42
<b>Mydriase initiale n (%)</b>	21 (33,3%)	19 (32,7%)	0,87
- unilatérale	13 (20,6%)	16 (30,7%)	
- bilatérale	8 (12,7%)	3 (5,7%)	

**Tableau 1- Caractéristiques générales des patients inclus dans les phases observationnelle (groupe 1) et interventionnelle (groupe 2).**

(HSA = hémorragie sous arachnoïdienne, MAV = malformation artério-veineuse, TC = traumatisme crânien, AVC = accident vasculaire cérébral, HIP = hématome intra-parenchymateux, IMC = indice de masse corporelle, IGS 2 = Indice de Gravité Simplifié 2, SOFA = Sepsis-related Organ Failure Assesment, ET = écart-type)



**Figure 1- Evolution des volumes courants sur les 5 premiers jours dans les 2 groupes.** Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM (Standart Error of the Mean). (\* :  $p < 0,05$  entre le groupe 1 et le groupe 2.)

### 3- Objectif principal

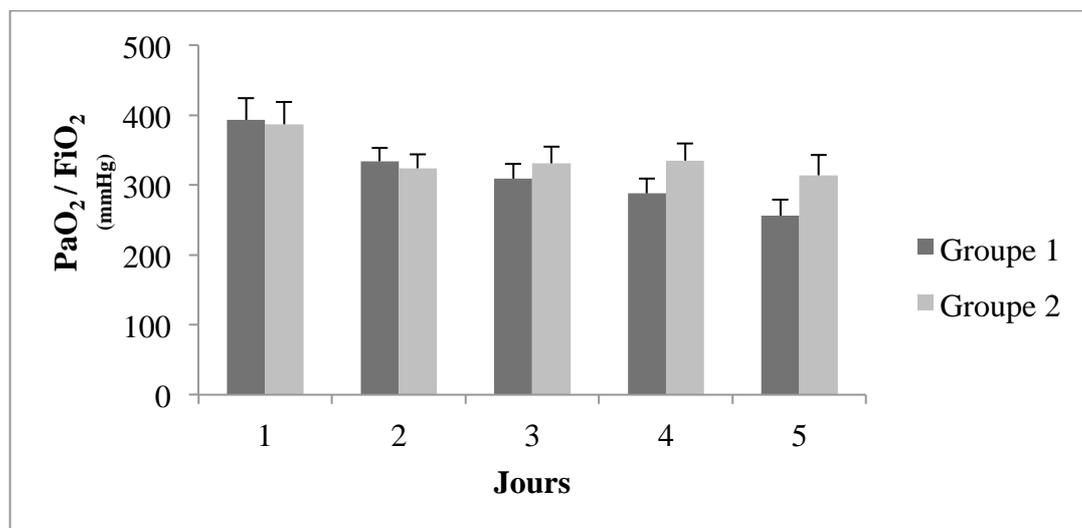
Le nombre de jours vivants sans ventilation mécanique dans les 90 jours qui suivaient la survenue de la lésion cérébrale était comparable dans les 2 groupes ( $56,5 \pm 33,4$  jours, groupe 1 vs  $49,9 \pm 36,1$  jours, groupe 2;  $p = 0,46$ ).

Dans le groupe 1, la durée moyenne de ventilation mécanique était de  $13,3 (\pm 8,8)$  jours comparable au groupe 2 avec une durée moyenne de  $13,7 (\pm 10,4)$  jours ( $p = 0,94$ ).

### 4- Objectifs secondaires

#### a) Complications respiratoires

Les rapports  $PaO_2/FiO_2$  n'étaient pas statistiquement différents entre les 2 groupes sur les 5 premiers jours d'inclusion ( $p = 0,18$ ) (figure 2). Ils étaient à J1 de  $393 \pm 247$  mmHg vs  $387 \pm 233$  mmHg, respectivement pour les groupes 1 et 2 et à J5 de  $256 \pm 117$  mmHg vs  $314 \pm 141$  mmHg.



**Figure 2 - Evolution des rapports PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> sur les 5 premiers jours des patients de groupe 1 et 2. Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM.**

Les valeurs de PaCO<sub>2</sub> étaient comparables dans les 2 groupes sur les 5 premiers jours ( $p=0,89$ ) (J1  $38,7\pm 5,7$  vs  $37,2\pm 4,5$  mmHg; J2  $38,5\pm 5,6$  vs  $37,2\pm 3,3$  mmHg; J3  $39,1\pm 4,5$  vs  $38,1\pm 3,4$  mmHg; J4  $38,9\pm 6,8$  vs  $37,1\pm 3,6$  mmHg; J5  $38,3\pm 5,2$  vs  $38,1\pm 4,6$  mmHg).

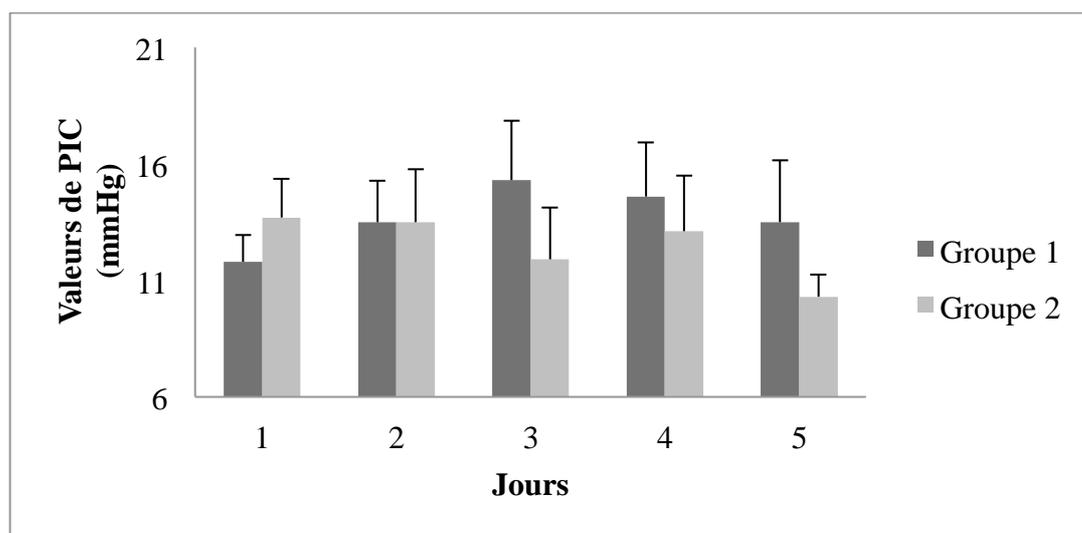
Quarante patients du groupe 1 (63,5%) présentaient une pneumopathie au cours de leur hospitalisation en réanimation. Le délai moyen de survenue était de 3,7 ( $\pm 3,2$ ) jours. Dans 97,5%, le diagnostic de pneumopathie était posé conformément aux recommandations. Dans le groupe 2, 28 patients (51,8%) présentaient une pneumopathie. Le délai moyen de survenue était de 3,9 ( $\pm 2,9$ ) jours. Dans 89,3% des cas, les critères diagnostiques étaient respectés. Il n'y avait pas de différence significative concernant la survenue d'une pneumopathie entre les 2 groupes ( $p=0,39$ ).

Dans le groupe 1, 20 patients (31,7%) développaient un SDRA vs 7 (13,5%) dans le groupe 2 ( $p=0,11$ ). La survenue d'un SDRA était précédée d'une pneumopathie dans 19 cas soit 95% cas pour le groupe 1 et dans 92,3% des cas pour le groupe 2.

#### b) Mesures de Neuro-réanimation

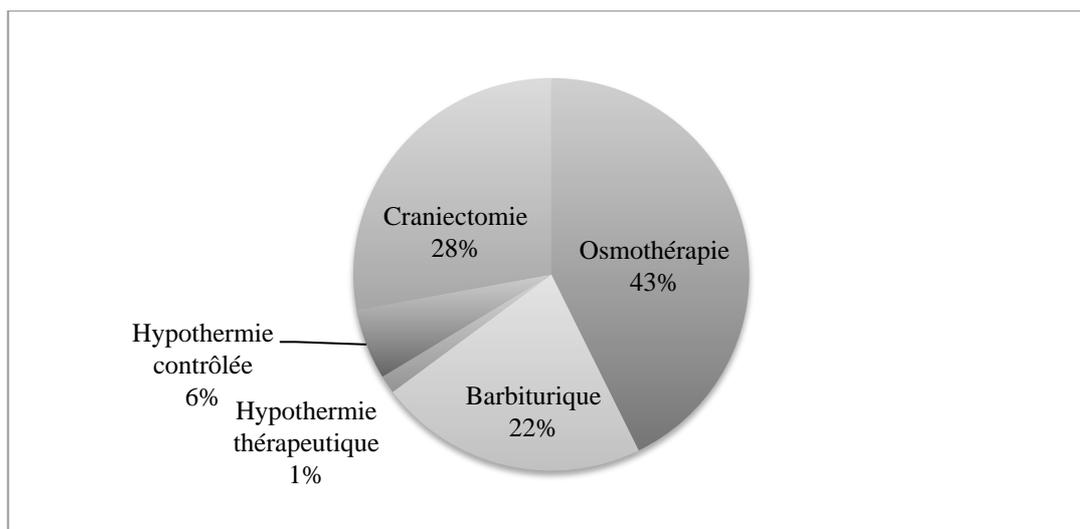
Cinquante-quatre patients du groupe 1 ont bénéficié de la pose d'un capteur de PIC à J1 (85,7%) vs 49 (94,2%) dans le groupe 2 ( $p=0,60$ ).

La valeur moyenne de la PIC à J1 était de 11,8 ( $\pm 8,5$ ) mmHg pour le groupe 1 et de 13,7 ( $\pm 11,6$ ) mmHg dans le groupe 2. Sur les 5 jours de recueil des données, il n'y avait pas de différence significative concernant les valeurs de PIC entre les 2 groupes ( $p=0,93$ ) (figure 3). La durée moyenne de monitoring de la PIC était de 11,1 ( $\pm 7,1$ ) jours dans le groupe 1 et de 12,1 ( $\pm 7,7$ ) jours dans le groupe 2 ( $p=0,34$ ).

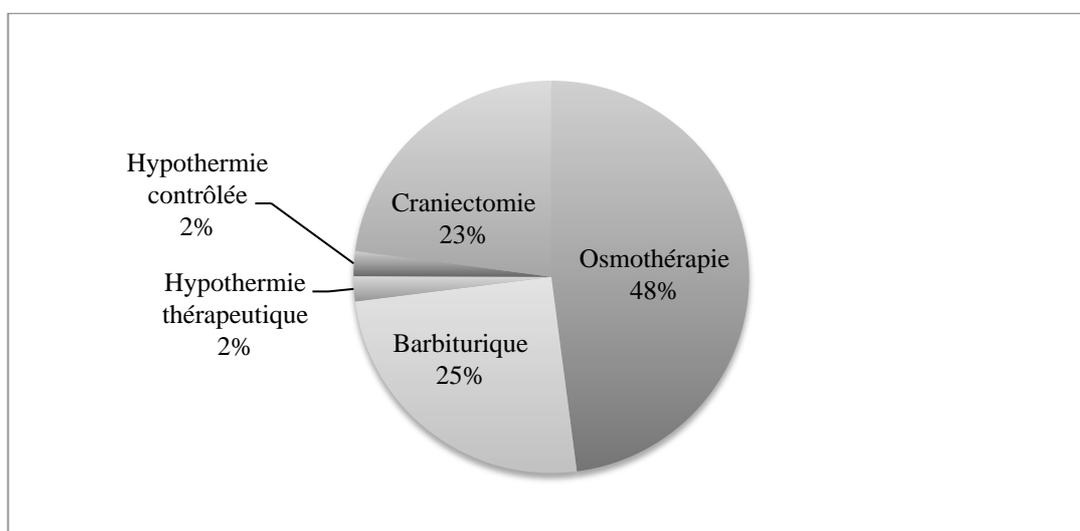


**Figure 3- Evolution de la PIC sur les 5 premiers jours selon les groupes.** Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM.

Dans le groupe 1, 35 patients (55,5%) ont présenté au moins un épisode d'HTIC défini par une valeur de PIC supérieure à 20 mmHg malgré une prise en charge optimisée des ACSOS. Dans le groupe 2, 30 patients (57,7%) avaient au moins un épisode d'HTIC ( $p=0,97$ ). Les différents traitements des épisodes d'HTIC selon les groupes sont représentés dans les figures 4 et 5.



**Figure 4- Traitements utilisés lors des épisodes d'HTIC dans le groupe 1**



**Figure 5- Traitements utilisés lors des épisodes d'HTIC dans le groupe 2**

### c) Durée d'hospitalisation et mortalité

Dans le groupe 1, la durée moyenne de séjour en réanimation était de 17,4 ( $\pm 13,9$ ) jours et de 19,6 ( $\pm 17,0$ ) jours dans le groupe 2 ( $p=0,48$ ). Le taux de mortalité en réanimation était de 25,4% ( $n=16$ ) dans le groupe 1 et de 31,5% ( $n=17$ ) dans le groupe 2 ( $p=0,51$ ). Neuf patients (14,3%) du groupe 1 évoluaient vers un état de mort encéphalique vs 12 (22,2%) dans le groupe 2 ( $p=0,33$ ).

Des mesures de limitation des soins étaient instaurées dans 14 cas soit 22,2% dans le groupe 1 et dans 9 cas soit 16,7% dans le groupe 2. Dans les 2 groupes les patients pour lesquels de telles mesures étaient instaurées décédaient.

## d) Devenir

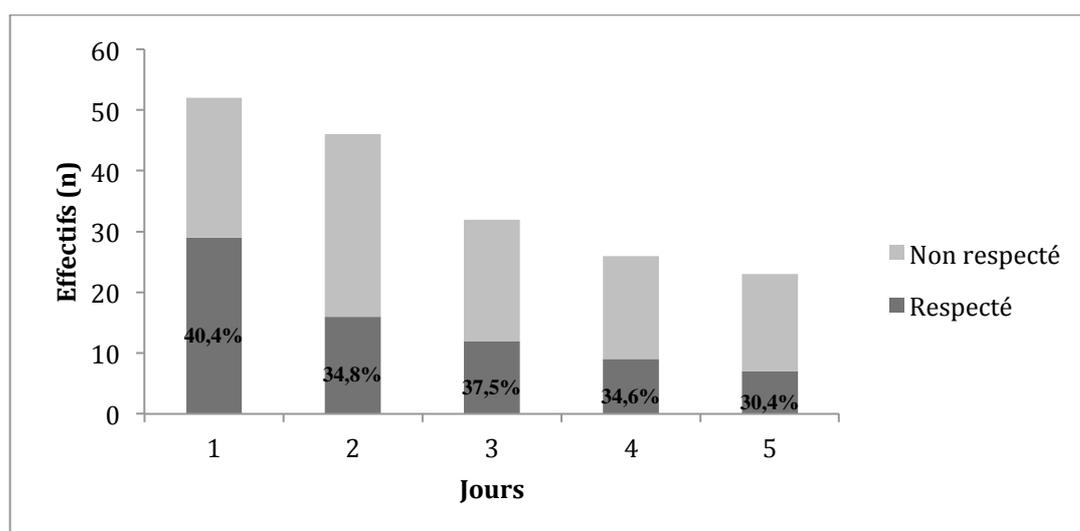
Les données à J28 ont pu être recueillies pour tous les patients du groupe 1. Quinze d'entre eux étaient décédés à ce moment là. Dans le groupe 2 les données ont été recueillies pour 35 des 36 survivants, un patient a été perdu de vue. Les données de J90 n'ont pu être exploitées en raison d'une proportion trop importante de données manquantes.

Dans le groupe 1, 16 patients parmi les 48 survivants avaient un GOS 4 ou 5 à J28 (25,4%), Dans le groupe 2, 6 patients (11,5%) avaient un GOS 4 ou 5 à J28. Il n'y avait pas de différence significative sur le GOS à J28 entre les 2 groupes ( $p=0,09$ ).

## e) Respect du protocole de ventilation dans la phase interventionnelle

Dans le groupe 2, les réglages de la ventilation mécanique devaient suivre les recommandations dictées par le protocole.

Le premier jour, les volumes courants étaient supérieurs à 7 mL/kg de PIT dans 23 cas soit 44,2%. Dans 18 cas, les niveaux de PEP étaient inférieurs à 6 cmH<sub>2</sub>O (23,1%). Au total, 31 patients (59,6%) n'étaient pas ventilés selon les recommandations faites aux praticiens pour la phase interventionnelle (respect des 2 recommandations). Sur les 5 premiers jours, les taux d'adhésion au protocole variaient de 40,4 à 30,5% (figure 6).



**Figure 6- Taux d'adhésion au protocole pour les patients du groupe 2 sur les 5 premiers jours (respect des 2 recommandations).**

## DISCUSSION

Le CHU de Toulouse a pu inclure 115 patients lors de cette étude, 63 dans le groupe 1 et 52 dans le groupe 2. Nous ne retrouvons pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes sur le nombre de jours vivants sans ventilation mécanique dans les 90 jours qui suivaient la survenue de la lésion cérébrale. Les rapports  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  étaient comparables sur les 5 premiers jours mais nous avons pu rapporter une tendance à la diminution des complications respiratoires (pneumopathie et SDRA) chez les patients de phase 2. Le nombre d'épisodes d'HTIC ainsi que la mortalité et la durée d'hospitalisation n'étaient pas statistiquement différents entre les 2 groupes. Le taux d'adhésion au protocole durant la phase 2 variait de 40,4% à 30,5% entre le 1<sup>er</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour.

Dans notre étude, le nombre de jours vivants sans ventilation mécanique à J90 après la survenue des lésions cérébrales n'est pas statistiquement différent entre les 2 groupes ( $56,5 \pm 33,4$  jours dans le groupe 1 vs  $49,9 \pm 36,1$  jours dans le groupe 2;  $p=0,46$ ). La ventilation protectrice qui associe un faible volume courant à une PEP a initialement démontré son intérêt chez les patients qui développaient un SDRA notamment en diminuant la durée de ventilation mécanique (10,15). Depuis quelques années, l'application d'une ventilation protectrice semble bénéfique à tous les patients de réanimation voire également à ceux pris en charge au bloc opératoire (16). En revanche, il existe peu de données chez les patients cérébrolésés car la plupart du temps ils sont exclus des études randomisées évaluant cette stratégie (10). Cependant la ventilation mécanique, bien qu'essentielle à la prise en charge des patients cérébrolésés, peut entraîner des complications et ainsi aggraver leur pronostic (17). Penuelas *et al.* ont rapporté qu'une durée de ventilation mécanique supérieure à 7 jours était associée à une augmentation de la mortalité dans une population de patients ventilés dont des cérébrolésés. Cette augmentation de la mortalité était liée à la survenue de complications (pneumopathie, SDRA) dont l'incidence est dépendante de la durée de ventilation (5). La diminution de la durée de ventilation mécanique chez les patients de réanimation est donc un objectif majeur.

La mise en place systématique de protocole de sevrage ventilatoire permet de diminuer la durée de ventilation en réanimation (18). Dans cette optique, Roquilly *et*

*al.* ont rapporté dans une étude récente que l'application d'un ensemble (bundle) de mesures visant à faciliter le sevrage ventilatoire (nutrition entérale très précoce, antibiothérapie standardisée des pneumopathies nosocomiales, approche systématisée de l'extubation et ventilation protectrice) permettait d'augmenter le nombre de jours vivants sans ventilation à J90 chez les patients cérébrolésés (14). La ventilation protectrice pourrait donc prendre une place primordiale dans la réduction de la durée de ventilation chez les cérébrolésés.

Les patients cérébrolésés sont une population à risque de développer une défaillance respiratoire. Dans une étude observationnelle de cohorte, 209 patients présentant un traumatisme crânien grave étaient inclus, l'incidence d'une défaillance respiratoire (définie par un rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$  mmHg) était de 23% (19). Dans une autre étude, incluant des patients victimes d'une hémorragie sous-arachnoïdienne, l'incidence de la défaillance respiratoire (définie par un rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  mmHg) était de 27% (20). Les patients cérébrolésés présentent un trouble de conscience initial favorisant l'inhalation ou microinhalation et sont donc à risque de développer une pneumopathie (21). En parallèle, il existe des réactions inflammatoires locales secondaires à l'agression cérébrale se propageant à l'ensemble de l'organisme et engendrant une réponse inflammatoire systémique majeure (first hit). La ventilation mécanique peut alors représenter une véritable agression pour le poumon du cérébrolésé, sensibilisé par cet environnement inflammatoire, et favoriser le développement d'un SDRA (second hit) (9).

La survenue d'un SDRA chez un patient cérébrolésé est un élément favorisant les ACSOS, du fait de l'hypoxie cérébrale et des difficultés à maintenir une normo voire hypocapnie (22). Plusieurs études ont démontré que la survenue d'une complication respiratoire était associée à une augmentation de la mortalité, de la durée d'hospitalisation et à une dégradation du pronostic neurologique (23, 24). Dans une méta-analyse chez des patients de réanimation, la ventilation protectrice permet de diminuer l'incidence du SDRA et améliore le pronostic des patients (11). Chez les cérébrolésés, Mascia *et al.* retrouvaient des volumes courant plus élevés ( $\text{VC}=10\text{mL}/\text{kg}\pm 1,1$ ) chez les patients développant un SDRA comparé à ceux n'en développant pas (6). Dans notre série, même si nous ne retrouvons pas de différence statistiquement significative sur la survenue d'une pneumopathie ou d'un SDRA entre

les deux groupes, il existe cependant une tendance à la réduction avec un taux de pneumopathie de 63,5% dans le groupe 1 vs 51,8% dans le groupe 2 ( $p=0,39$ ) et de SDRA de 31,7% dans le groupe 1 vs 13,5% dans le groupe 2 ( $p=0,11$ ). Dans leur étude rapportant l'impact d'un ensemble de mesures dont la ventilation protectrice, Roquilly *et al.* retrouvaient également une réduction du nombre de pneumopathies nosocomiales dans le groupe interventionnel (14). Malgré tout, la ventilation protectrice reste très peu utilisée chez ces patients (17).

Dans la stratégie de ventilation protectrice, l'utilisation d'une PEP est un élément fondamental (15). Le but de la PEP est double, d'une part lutter contre la diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) constitutive du SDRA (aggravée par la réduction du VC) et permettre une limitation de l'hypoxie (25,26) ; d'autre part, la PEP permet de limiter les lésions « d'ouverture-fermeture » au niveau alvéolaire (27).

Dans le cadre de la prévention des ACSOS chez les cérébrolésés, l'utilisation d'une PEP est controversée. Dans une étude multicentrique, Pelosi *et al.* retrouvaient que 80% des patients cérébrolésés hospitalisés en réanimation étaient ventilés avec une PEP  $\leq 5$  cmH<sub>2</sub>O (17). Elle pourrait altérer le débit sanguin cérébral (28,29) par les variations hémodynamiques qu'elle engendre. De nombreuses études ont reporté l'effet de la PEP sur le débit sanguin cérébral chez les cérébrolésés. Mac Guire *et al.* ont étudié l'influence de différents niveaux de PEP (5,10 et 15 cm H<sub>2</sub>O) sur la PIC chez des patients en HTIC et ne retrouvaient pas d'augmentation significative ni de modification de la pression de perfusion cérébrale (30). Cependant, dans une autre étude, Mascia *et al.* constataient que l'utilisation de niveaux de PEP élevés (10 cmH<sub>2</sub>O) était responsable d'une augmentation de la PIC chez les patients dit non répondeurs (patients pour lesquels la PEP crée une sur-distension et donc une augmentation de l'espace mort et de la PaCO<sub>2</sub>) (31). Dans notre série les niveaux de PEP étaient différents entre les 2 groupes sur les 3 premiers jours sans qu'il n'y ait de répercussions sur la PIC. Ce résultat conforte l'innocuité de l'application d'une PEP égale à 6-8 cmH<sub>2</sub>O chez les cérébrolésés. L'utilisation de niveaux de PEP plus élevés nécessitant probablement une titration et un monitoring attentif.

Dans le groupe de phase interventionnelle, nous avons retrouvé des valeurs de PaCO<sub>2</sub> comparables à celles de la phase observationnelle. Le contrôle de la PaCO<sub>2</sub> est un élément fondamental de la réanimation des cérébrolésés. En effet, l'hypercapnie augmente le débit sanguin cérébral par vasodilatation artériolaire conduisant à une augmentation du volume sanguin cérébral et donc de la pression intra-crânienne (32). Le réglage des paramètres de la ventilation mécanique est souvent guidé par la capnie conduisant les praticiens à augmenter le volume minute par augmentation du volume courant ou de la fréquence respiratoire pour maintenir une normo voire une hypocapnie modérée. Dans la population générale des patients ventilés, l'utilisation de la ventilation protectrice peut se faire au prix d'une hypercapnie dite permissive ce qui ne peut pas être le cas chez les patients cérébrolésés. Dans notre série, l'absence de différence significative entre les PaCO<sub>2</sub> des deux groupes confirme que l'application de volume courant de l'ordre de 6 à 7 mL/kg de PIT est compatible avec des objectifs stricts de capnie. En effet, les patients cérébrolésés ont une compliance pulmonaire préservée permettant de maintenir un volume minute suffisant par une augmentation de la fréquence respiratoire. De plus, nous ne retrouvons pas de différence significative entre les deux groupes sur la survenue d'une hypertension intra-crânienne, les chiffres de PIC restant comparables sur les 5 premiers jours.

Dans notre étude, l'adhésion au protocole de ventilation variait de 30,5% à 40,4% sur les 5 jours de recueil des paramètres. Ce résultat est conforme à ceux retrouvés dans les autres études de phase avant-après, lesquelles retrouvent des taux d'adhésion variant de 5 à 87% (33). Le manque d'adhésion aux recommandations constitue probablement la plus importante limite de cette étude. Les réglages de ventilation (VC et PEP) n'étaient différents entre les 2 groupes que sur les 3 premiers jours de recueil. La phase de sensibilisation était de 2 mois ce qui peut apparaître restreint mais dans son étude de phase avant-après dans une population de traumatisés crâniens grave, Roquilly *et al.* trouvaient une adhésion au protocole de seulement 21,1% après une phase de sensibilisation de 12 mois (14). L'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale recevait une formation théorique sous la responsabilité de l'investigateur principal. Cette stratégie de multidisciplinarité avait été choisie car elle a démontré son efficacité dans la mise en place de protocole de soins et dans l'amélioration de la prise en charge des patients (34).

Une autre limite est le faible effectif de notre étude. En effet, seules les données Toulousaines ont été analysées, le calcul d'effectif pour l'enquête nationale était de 273 patients par groupe. La collecte de l'ensemble des données nationales permettra probablement de mettre en évidence des différences significatives.

En pratique clinique, la différence observée entre les 2 groupes pour les VC ( $7,5 (\pm 0,7)$  mL/kg de PIT dans le groupe 1 vs.  $7,1 (\pm 0,8)$  mL/kg de PIT dans le groupe 2) semble peu pertinente. L'absence de significativité des résultats peut en partie s'expliquer par le fait que les volumes courants de la phase observationnelle sont proches des objectifs attendus de l'étude en phase interventionnelle. Ceci est le résultat du design de l'étude de type avant/après et donc de la non randomisation des groupes. En effet, les autres études concernant l'application de la ventilation protectrice ont un groupe contrôle dont les volumes courants imposés sont nettement supérieurs ( $>10$  mL/kg) à ceux testés (6-8 mL/kg) (16,10). Les cliniciens ont donc tendance à utiliser spontanément des VC  $< 10$  mL/kg de PIT en pratique courante malgré l'absence de recommandations formalisées.

## CONCLUSION

La ventilation protectrice préventive, alors qu'elle permet de diminuer les complications respiratoires et la durée de ventilation mécanique des patients de réanimation, reste très peu utilisée chez les patients cérébrolésés. Notre étude de phase avant-après avait pour objectif d'évaluer l'impact d'une ventilation protectrice systématique chez des patients présentant une défaillance neurologique grave.

Notre analyse des données Toulousaines ne retrouve pas de différence statistiquement significative sur le nombre de jours vivants sans ventilation mécanique. Cependant, il semble y avoir une tendance à la diminution de l'incidence des pneumopathies nosocomiales et des SDRA dans le groupe bénéficiant d'une ventilation protectrice systématique. L'analyse de l'ensemble des données nationales devrait peut-être mettre en évidence une significativité des résultats. La littérature est encore pauvre sur ce sujet et des études prospectives permettraient de répondre à certaines interrogations dans cette population.

## ANNEXES

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

Annexe 1- Tableau récapitulatif du score Glasgow Outcome Scale (GOS).

Taille (cm)	Poids théorique (kg)		Poids théorique (kg)	Volume courant recommandé (ml)	
	Femme	Homme		6 ml/kg	7 ml/kg
150	50	50	50	300	350
151	50,5	50,75	51	306	357
152	51	51,5	52	312	364
153	51,5	52,25	53	318	371
154	52	53	54	324	378
155	52,5	53,75	55	330	385
156	53	54,5	56	336	392
157	53,5	55,25	57	342	399
158	54	56	58	348	406
159	54,5	56,75	59	354	413
160	55	57,5	60	360	420
161	55,5	58,25	61	366	427
162	56	59	62	372	434
163	56,5	59,75	63	378	441
164	57	60,5	64	384	448
165	57,5	61,25	65	390	455
166	58	62	66	396	462
167	58,5	62,75	67	402	469
168	59	63,5	68	408	476
169	59,5	64,25	69	414	483
170	60	65	70	420	490
171	60,5	65,75	71	426	497
172	61	66,5	72	432	504
173	61,5	67,25	73	438	511
174	62	68	74	444	518
175	62,5	68,75	75	450	525
176	63	69,5	76	456	532
177	63,5	70,25	77	462	539
178	64	71	78	468	546
179	64,5	71,75	79	474	553
180	65	72,5	80	480	560
181	65,5	73,25	81	486	567
182	66	74	82	492	574
183	66,5	74,75	83	498	581
184	67	75,5	84	504	588
185	67,5	76,25	85	510	595
186	68	77	86	516	602
187	68,5	77,75	87	522	609
188	69	78,5	88	528	616
189	69,5	79,25	89	534	623
190	70	80	90	540	630

Réglages du respirateur	
VT (ml/kg de poids idéal théorique)	6-7 Fixe – ne pas dépasser 7 ml/kg
PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	6-8
Fréquence respiratoire (Cycle/min)	20 à moduler selon la capnie cible

Annexe 2- Feuille de contrôle (check-list) pour l'application des recommandations durant la phase interventionnelle.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Surveillance épidémiologique des causes de décès en France. Institut de veille sanitaire. Bulletin épidémiologique 2007.
2. Brain trauma foundation. Guidelines for management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007;24 Suppl1 :1-106
3. Bederson JB, Connolly ES Jr, Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, Duldner JE Jr, Harbaugh RE, Patel AB, Rosenwasser RH. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 2009 Mar;40(3):994-1025
4. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, Blunt BA, Baldwin N, Eisenberg HM, Jane JA, Marmarou A, Foulkes MA. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma*. 1993 Feb;34(2):216-22.
5. Peñuelas O, Frutos-Vivar F, Fernández C, Anzueto A, Epstein SK, Apezteguía C, González M, Nin N, Raymondos K, Tomicic V, Desmery P, Arabi Y, Pelosi P, Kuiper M, Jibaja M, Matamis D, Ferguson ND, Esteban A; Ventila Group. Characteristics and outcomes of ventilated patients according to time to liberation from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Aug 15;184(4):430-7.
6. Mascia L1, Zavala E, Bosma K, Pasero D, Decaroli D, Andrews P, Isnardi D, Davi A, Arguis MJ, Berardino M, Ducati A. High tidal volume is associated with the development of acute lung injury after severe brain injury: an international observational study. *Crit Care Med*. 2007 Aug;35(8):1815-20.
7. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, Temes RE, Frontera JA, Ostapkovich N, Parra A, Connolly ES, Mayer SA. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2006 Mar;34(3):617-23.
8. Dos Santos CC, Slutsky AS. Mechanotransduction, ventilator-induced lung injury and multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med*. 2000 May;26(5):638-42.

9. Mascia L. Acute lung injury in patients with severe brain injury: a double hit model. *Neurocritical care* 2009;11:417-426.
10. 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*. 2000 May 4;342(18):1301-8.
11. Serpa Neto A1, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Espósito DC, Pasqualucci Mde O, Damasceno MC, Schultz MJ. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA*. 2012 Oct 24;308(16):1651-9.
12. López-Aguilar J1, Villagrà A, Bernabé F, Murias G, Piacentini E, Real J, Fernández-Segoviano P, Romero PV, Hotchkiss JR, Blanch L. Massive brain injury enhances lung damage in an isolated lung model of ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med*. 2005 May;33(5):1077-83.
13. Lilly CM1, Cody S, Zhao H, Landry K, Baker SP, McIlwaine J, Chandler MW, Irwin RS; University of Massachusetts Memorial Critical Care Operations Group. Hospital mortality, length of stay, and preventable complications among critically ill patients before and after tele-ICU reengineering of critical care processes. *JAMA*. 2011 Jun 1;305(21):2175-83.
14. Roquilly A1, Cinotti R, Jaber S, Vourc'h M, Pengam F, Mahe PJ, Lakhil K, Demeure Dit Latte D, Rondeau N, Loutrel O, Paulus J, Rozec B, Blanloeil Y, Vibet MA, Sebille V, Feuillet F, Asehnoune K. Implementation of an evidence-based extubation readiness bundle in 499 brain-injured patients. a before-after evaluation of a quality improvement project. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Oct 15;188(8):958-66.
15. Kumar MB, Falke KJ, Geffin B, et al. Continuous positive-pressure ventilation in acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1970
16. Futier E, Pereira B,. Intraoperative low-tidal-volume ventilation. *N Engl J Med*. 2013 Nov 7;369(19):1862-3.

17. Pelosi P, Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Anzueto A, Putensen C, Raymondos K, et al. Management and outcome of mechanically ventilated neurologic patients. *Critical care medicine* 2011;39:1482-1492.
18. Zarka V, Escure E, Anguel N, Michard F, Teboul JL, Richard C : Impact and evaluation of a mechanical ventilator weaning protocol in critical care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 169 : A120.
19. Zygun DA, Kortbeek JB, Fick GH, Laupland KB, Doig CJ. Non-neurologic organ dysfunction in severe traumatic brain injury. *Critical care medicine* 2005;33:654-660.
20. 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. *Critical care medicine* 2006;34:196-202.
21. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006;129:1210-1218.
22. Oddo M, Nduom E, Frangos S, MacKenzie L, Chen I, Maloney-Wilensky E, Kofke WA, Levine JM, LeRoux PD. Acute lung injury is an independent risk factor for brain hypoxia after severe traumatic brain injury. *Neurosurgery* 2010;67:338–344.
23. Holland MC, Mackersie RC, Morabito D, Campbell AR, Kivett VA, Patel R, et al. The development of acute lung injury is associated with worse neurologic outcome in patients with severe traumatic brain injury. *The Journal of trauma* 2003;55:106-111.
24. Piek J, Chesnut RM, Marshall LF, van Berkum-Clark M, Klauber MR, Blunt BA, et al. Extracranial complications of severe head injury. *Journal of neurosurgery* 1992;77:901-907.
25. Rouby JJ, Constantin JM, Roberto De AGC, et al. Mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 2004 ; 101 : 228-34.
26. Ranieri VM, Eissa NT, Corbeil C, Chasse M, Braidy J, Matar N, et al. Effects of positive end-expiratory pressure on alveolar recruitment and gas exchange

in patients with the adult respiratory distress syndrome. *The American review of respiratory disease* 1991;144:544-551.

27. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 1721-5.
28. Blanch L, Fernandez R, Benito S, Mancebo J, Net A. Effect of PEEP on the arterial minus end-tidal carbon dioxide gradient. *Chest* 1987;92:451-454.
29. Doblal DD, Santiago TV, Kahn AU, Edelman NH. The effect of positive end-expiratory pressure ventilation (PEEP) on cerebral blood flow and cerebrospinal fluid pressure in goats. *Anesthesiology* 1981;55:244-250.
30. McGuire G, Crossley D, Richards J, Wong D. Effects of varying levels of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Critical care medicine* 1997.
31. Mascia L, Grasso S, Fiore T, Bruno F, Berardino M, Ducati A. Cerebro-pulmonary interactions during the application of low levels of positive end-expiratory pressure. *Intensive care medicine* 2005;31:373-379.
32. Ainslie PN, Duffin J. Integration of cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 2009;296:R1473-1495.
33. Jaber S, Jung B, Corne P, Sebbane M, Muller L, Chanques G, Verzilli D, Jonquet O, Eledjam J-J, Lefrant J-Y. An intervention to decrease complications related to endotracheal intubation in the intensive care unit: a prospective, multiple-center study. *Intensive Care Med* 2009;36:248–255.
34. Jaeschke R, Jankowski M, Brozek J, Antonelli M. How to develop guidelines for clinical practice. *Minerva Anestesiol* 2009;75:504–508.

## **INDEX : Liste des abréviations**

- ACSOS : Agressions Cérébrales Secondaires d'Origine Systémique
- AVC : Accident Vasculaire Cérébral
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- CRF : Capacité Résiduelle Fonctionnelle
- ET : Ecart-Type
- FiO<sub>2</sub> : Fraction inspirée en oxygène
- GOS : Glasgow Outcome Scale
- HIP : Hématome Intra-Parenchymateux
- HSA : Hémorragie Sous-Arachnoïdienne
- HTIC : Hypertension Intra-Crânienne
- IGS 2 : Indice de Gravité Simplifié 2
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- MAV : Malformation Artério-Veineuse
- PaO<sub>2</sub> : Pression partielle artérielle en oxygène
- PaCO<sub>2</sub> : Pression partielle artérielle en dioxyde de carbone
- PEP : Pression Expiratoire Positive
- PIC : Pression Intra-Crânienne
- PIT : Poids Idéal Théorique
- SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue
- SEM : Standard Error of the Mean
- SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assesment
- TC : Traumatisme Crânien
- VC : Volume Courant
- VILI : Ventilator-Induced Lung Injury

## **Impact de la ventilation mécanique protectrice chez les patients cérébrolésés : Etude prospective de type avant/après.**

---

La ventilation mécanique, si elle est primordiale dans la prise en charge des cérébrolésés, est pourvoyeuse de complications qui peuvent aggraver leur pronostic. La ventilation protectrice réduit la survenue de complications respiratoire (pneumopathie, SDRA) et la durée de ventilation mécanique mais elle n'a jamais été étudiée chez les cérébrolésés. Cette étude prospective, multicentrique, nationale, de phase avant-après avait pour objectif d'évaluer l'intérêt de l'utilisation systématique de la ventilation protectrice (VC 6-7 mL/kg et PEP  $\geq$  6 cmH<sub>2</sub>O) et de faire la preuve de son innocuité dans une population de patients cérébrolésés admis en réanimation. Le critère de jugement principal était le nombre de jours sans ventilation mécanique sur une période de 90 jours. La survenue de complications respiratoires et neurologiques était colligée. Nous rapportons ici les résultats du CHU de Toulouse. Au total 115 patients ont été inclus. Il n'y avait pas de différence significative sur le critère principal de jugement. L'incidence des pneumopathies et des SDRA était inférieure dans le groupe ventilation protectrice sans qu'il n'y ait de différence significative (p=0,39 ; p=0,11). Il n'y avait pas d'augmentation des complications neurologiques dans ce groupe. Le taux d'adhésion au protocole variait de 30,5% à 40,4% sur les cinq jours de recueil. La principale limite de cette étude est l'analyse des données d'un seul centre comparé au nombre de patients calculés pour l'étude expliquant probablement l'absence de significativité des résultats.

---

TITRE EN ANGLAIS : Impact of protective mechanical ventilation in patients with brain injuries: A prospective before/after study.

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

---

MOTS-CLES : ventilation protectrice, traumatisme crânien, pneumopathie nosocomiale, ventilatory-induced lung injury (VILI)

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073

Toulouse Cedex 7

---

Directeur de thèse : Docteur Ségolène MROZEK