

UNIVERSITE DE NANTES

---

FACULTE DE MEDECINE

---

Année 2016

N° 042

THESE

pour le

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

**DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES EN ANESTHESIE-REANIMATION**

par

Rémi MOTREUL

Né(e) le 6 novembre 1984 à Saint Germain-en-laye

---

Présentée et soutenue publiquement le 20 avril 2016

---

IMPACT DE LA PRISE EN CHARGE VENTILATOIRE EN REANIMATION SUR LA  
MORTALITE ET LE DEVENIR NEUROLOGIQUE LORS DU SEJOUR EN REANIMATION  
D'UNE POPULATION DE PATIENTS CEREBROLESES, UNE ETUDE PROSPECTIVE.

---

Président : Monsieur le Professeur Karim ASEHNOUNE

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Antoine ROQUILLY

## Table des matières

<b>Table des figures</b>	<b>3</b>
<b>1 Introduction</b>	<b>4</b>
<b>2 Matériel et Méthodes</b>	<b>6</b>
2.1 Schéma de l'étude	6
2.2 Population étudiée	6
2.3 Définitions	7
2.4 Recueil de données	8
2.5 Critère principal	9
2.6 Critères secondaires	9
2.7 Analyse statistique	9
<b>3 Résultats</b>	<b>10</b>
3.1 Population étudiée	10
3.2 Comparaison des groupes survivants et non survivants à J90.	13
3.3 Comparaison des patients avec une bonne et une mauvaise récupération neurologique à J90.	14
3.4 Comparaison des groupes PAVM et sans PAVM	16
<b>4 Discussion</b>	<b>21</b>
<b>5 Conclusion</b>	<b>26</b>
<b>5 Annexe</b>	<b>27</b>
<b>6 Index</b>	<b>28</b>
<b>7 Bibliographie</b>	<b>29</b>

## Table des figures

<b>Figure 1</b> : Organigramme de l'étude.....	11
<b>Table 1</b> : Caractéristiques démographiques de la population générale et comparaison des survivants et des non-survivants à J90.....	12
<b>Figure 2</b> : Volumes courants observés à J1, J2, J3 dans les groupes de patients survivants et non-survivants à J90.....	14
<b>Table 2</b> : Comparaison des patients avec une bonne récupération neurologique (GOS = 4-5) <i>versus</i> mauvaise récupération (GOS = 1-3) à J90 .....	15
<b>Table 3</b> : Comparaison des caractéristiques démographiques et du devenir des patients avec et sans PAVM.....	17
<b>Figure 3</b> : Courbes de survie des groupes PAVM et sans PAVM.....	19
<b>Figure 4</b> : Répartition des GOS à J90 dans le groupe PAVM <i>versus</i> groupe sans PAVM au cours de l'hospitalisation.....	20
<b>Table 4</b> : Glasgow Outcome Scale .....	27

## 1 Introduction

Les lésions cérébrales aiguës représentent un enjeu de santé publique, de par le nombre de patients concernés par an, les taux élevés de mortalité et de séquelles lourdes, et le coût de leur prise en charge. [1] Les principales causes de lésions cérébrales aiguës sont le traumatisme crânien grave, l'accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique, l'hémorragie méningée par rupture d'anévrisme ou de malformation artério-veineuse, les processus expansifs intracrâniens (hématome sous dural, empyème, tumeurs intracrâniennes). La mortalité et la morbidité restent très importantes à court, moyen et long terme et ils constituent la première cause de handicap prolongé et la troisième cause de mortalité en France. Les traumatisés crâniens induisent à eux seuls 3000 nouveaux patients handicapés sévères chaque année en France. [2]

Les patients les plus graves sont admis en réanimation et nécessitent une ventilation mécanique. Les raisons de la mise sous ventilation mécanique sont diverses : protection des voies aériennes supérieures du risque de micro-inhalations, optimisation de l'oxygénation et de la ventilation alvéolaire, nécessité d'une sédation importante pour mise au repos du métabolisme cérébral et traitement d'une éventuelle hypertension intra-crânienne. Les lésions cérébrales sont une indication fréquente de ventilation mécanique prolongée du fait de l'absence d'un état de conscience suffisant pour protéger les voies aériennes supérieures devant la défaillance de la toux et de la déglutition. La ventilation mécanique permet également de corriger l'hypoxémie et l'hypercapnie qui sont des facteurs d'Aggression Cérébrale Systémique d'Origine Secondaire (ACSOS). [3]

La ventilation mécanique est donc au centre de la prise en charge des patients présentant une lésion cérébrale, mais est elle-même un facteur de risque indépendant de survenue de complications systémiques (pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM), barotraumatisme, altération de contractilité des muscles respiratoires), avec une morbidité importante (augmentation de la durée de ventilation et du coût hospitalier), et ce d'autant plus que la durée de ventilation mécanique est plus longue. [3][5] La ventilation mécanique en pression positive peut également induire des lésions pulmonaires inflammatoires (VILI : Ventilatory-Induced Lung Injury). Il a été proposé que les atteintes non neurologiques, et notamment respiratoires, des patients cérébrolésés sont des facteurs

indépendants de mauvais pronostic neurologique et d'augmentation de la mortalité à long terme. [6][7]

La ventilation mécanique est donc une arme à double tranchant : elle limite les lésions cérébrales en jouant un rôle central dans le contrôle des agressions cérébrales secondaires d'origine locale et systémique, mais elle expose les patients à des complications respiratoires potentiellement sévères. Peu de données sont actuellement disponibles pour savoir si l'impact des complications respiratoires liées à la ventilation mécanique surpassent les bénéfices attendus, et quelles sont les complications respiratoires les plus pénalisantes pour le devenir des patients. L'objectif de notre étude est d'identifier quels facteurs lors la prise en charge ventilatoire en réanimation peuvent être associés à la mortalité ainsi qu'au devenir neurologique à 90 jours d'une agression cérébrale aiguë grave.

## 2 Matériel et Méthodes

### 2.1 Schéma de l'étude

Nous avons réalisé une étude multicentrique menée au sein des services de différentes réanimations chirurgicales françaises. Sept d'entre elles font partie du Réseau ATLANREA (Nantes, Rennes, Angers, Poitiers, Tours, Saint Briec, Saint Nazaire), seize ont participé à l'essai BI-VILI (Nantes, Rennes, Angers, Poitiers, Tours, Brest, Toulouse, Nîmes, Nice, Montpellier, Marseille, Clermont Ferrand, Rouen, Caen, AP-HP Créteil, AP-HP HEGP) et dix-huit à l'essai CORTI-TC (Nantes, Rennes, Angers, Poitiers, Brest, AP-HP Beaujon, AP-HP HEGP, AP-HP Lariboisière, Strasbourg, Amiens, Bordeaux, Caen, Clermont-Ferrand, Créteil, Montpellier, Grenoble, Nîmes, Toulouse). [8]

Le recrutement portait sur une période s'étendant de janvier 2013 à décembre 2015 pour la cohorte de patients du réseau ATLANREA, de mai 2013 à avril 2014 pour les patients inclus dans l'essai BI-VILI et de septembre 2010 à novembre 2012 pour les patients inclus dans l'essai CORTI-TC.

Lors de l'admission en réanimation, une information était délivrée aux proches du patient à l'aide d'un document papier. Pour les études BI-VILI et ATLANREA, la non opposition à l'utilisation des données devait être obtenue auprès des proches. Pour l'étude CORTI-TC, un consentement écrit était nécessaire pour inclure les patients dans l'étude. Dans un second temps, rétrospectivement, les investigateurs devaient rechercher auprès du patient la non opposition à l'utilisation de ses données médicales (BI-VILI ou ATLANREA) ou son consentement rétrospectif (CORTI-TC). Les protocoles de la base de donnée ATLANREA et des essais BI-VILI ont été validés par un comité d'éthique Nantais, alors que l'étude CORTI-TC a reçu un avis favorable du comité de protection des personnes de Tours.

### 2.2 Population étudiée

Les critères d'inclusion étaient pour les études BI-VILI et ATLANREA : tout patient de plus de 18 ans hospitalisé dans le service de réanimation pour une agression cérébrale aiguë ayant un score de Glasgow (GCS)  $\leq 12$  et au moins une lésion cérébrale au scanner cérébral, et nécessitant une ventilation mécanique d'au moins 24 heures. Les critères d'inclusion pour l'essai CORTI-TC étaient : tout patient entre 15ans 3 mois et 65 ans hospitalisé dans le service

de réanimation pour un traumatisme crânien grave avec score de Glasgow  $\leq 8$  et nécessitant une ventilation mécanique d'au moins 24 heures.

Les critères d'exclusion pour BI-VILI et ATLANREA étaient : une décision de limitation de soins précoce ou un état de mort encéphalique dans les 24 heures suivant l'admission. Les critères d'exclusion pour l'essai CORTI-TC étaient : la présence d'une tétraplégie complète de niveau  $\geq C7$ , une antibiothérapie curative au moment de l'inclusion, un traitement immunosuppresseur ou une immunodépression connue, une corticothérapie dans les six mois précédents, un syndrome alvéolaire supérieur ou égal à deux lobes à la radiographie pulmonaire initiale, un décès attendu dans les 24 heures.

Malgré quelques critères d'inclusion et d'exclusion différents, les patients inclus dans ces trois études constituaient donc une population homogène de patients cérébrolésés graves (patient comateux, avec au moins une lésion cérébrale au scanner cérébral) requérant une ventilation mécanique d'au moins 24 heures.

### **2.3 Définitions**

Un patient cérébrolésé était considéré comme tel si il présentait une lésion cérébrale aigüe quelle que soit son origine et avec des images à la tomodensitométrie cérébrale compatibles avec un traumatisme crânien, une hémorragie méningée par rupture d'anévrisme ou de malformation artério-veineuse, un accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique.

La pneumonie nosocomiale était définie selon les critères de l'American Thoracic Society par l'association d'au moins deux signes cliniques (température supérieure à 38°C, hyperleucocytose supérieure à 12 000/ml ou leucopénie inférieure à 4 000/ml, sécrétions pulmonaires purulentes) et l'apparition ou à la modification d'un foyer radiologique. [9] Le diagnostic était confirmé par la positivité de prélèvements bactériologiques pulmonaires quantitatifs (seuil à  $10^4$  UFC/ml pour un lavage broncho-alvéolaire et  $10^6$  UFC/ml pour une aspiration trachéale). Les prélèvements respiratoires étaient réalisés avant toute modification ou instauration d'antibiotiques.

La prévention des PAVM et l'antibiothérapie probabiliste étaient réalisées selon les protocoles locaux établis dans chaque réanimation.

La récupération neurologique était évaluée par le Glasgow Outcome Scale (GOS, en annexe, table 4). [10] La récupération neurologique était considérée comme bonne lorsque le GOS était égal à 4 ou 5, un GOS égal à 4 correspondant à un handicap modéré (présence de séquelles mais patient autonome, travail possible dans un environnement adapté) et un GOS égal à 5 correspondant à une bonne récupération neurologique (retour à une vie normale, pas de séquelles ou séquelles mineures).

## 2.4 Recueil de données

Le recueil de données comprenait des données démographiques : âge, sexe, poids, taille, index de masse corporel (IMC), poids idéal théorique, étiologie de la lésion cérébrale aiguë (traumatisme crânien, hémorragie sous arachnoïdienne anévrysmale et le cas échéant classification WFNS (World Federation of Neurosurgeons Societies) et localisation de l'anévrysme ; rupture de malformation artério-veineuse ; hématome intra-parenchymateux spontané ; accident vasculaire cérébral ischémique.)

Le bilan lésionnel comprenait le score de Glasgow le plus péjoratif observé avant la mise sous ventilation mécanique, l'existence d'une mydriase (uni ou bilatérale) lors de la prise en charge initiale, le score IGS II, le score SOFA à l'admission en réanimation. La présence d'une hypotension (définie par une Pression Artérielle Moyenne (PAM) < 70mmHg ou par la nécessité d'introduire une amine vasopressive) et d'une hypoxémie (définie par un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200) lors de la prise en charge initiale était également relevé.

Les données concernant la prise en charge neurologique étaient recueillies : valeur de la pression intracrânienne (PIC, en mmHg) à J1, J2, J3 ; épisodes d'hypertension intracrânienne (HTIC) et si oui, moyens thérapeutiques utilisés (osmothérapie, coma barbiturique, hypothermie thérapeutique, hyperventilation contrôlée, craniectomie décompressive) ; évolution des lésions lors du scanner de contrôle, hypnotique et morphinique utilisés en réanimation.

Les données concernant la prise en charge ventilatoire étaient recueillies : valeur des volumes courants (exprimés en ml/kg de poids idéal théorique (ml/kg PIT)), niveau de la pression expiratoire positive (PEP, en cmH<sub>2</sub>O), PaO<sub>2</sub> et PaCO<sub>2</sub> à J1, J2, J3 (en mmHg), survenue d'une PAVM ou d'un SDRA et durée de ventilation mécanique.



Enfin, nous avons recherché les données concernant le devenir des patients : durée de séjour en réanimation, décès et devenir neurologique à J90 évalué par le GOS.

## **2.5 Critère principal**

L'objectif principal de l'étude était de déterminer les éléments respiratoires associés au devenir des patients à long terme.

Le critère principal de l'étude était de déterminer quels facteurs de la prise charge ventilatoire en réanimation sont associés à la mortalité à J90.

## **2.6 Critères secondaires**

Les objectifs secondaires étaient de déterminer quels facteurs de la prise en charge ventilatoire en réanimation sont associés au devenir neurologique des patients à J90 évalué par le GOS.

## **2.7 Analyse statistique**

Les variables continues ont été exprimées en médiane (25-75 %) et les variables qualitatives exprimées en effectif (%). Une analyse univariée a été réalisée pour déterminer les facteurs de risque de décès à J90 et les facteurs de risque de mauvaise évolution neurologique à J90. Les tests de  $\chi^2$  ou de Fisher étaient utilisés pour les variables qualitatives, alors que le test t de Mann-Whitney était utilisé pour les variables quantitatives. Un  $p < 0,05$  était considéré comme significatif.

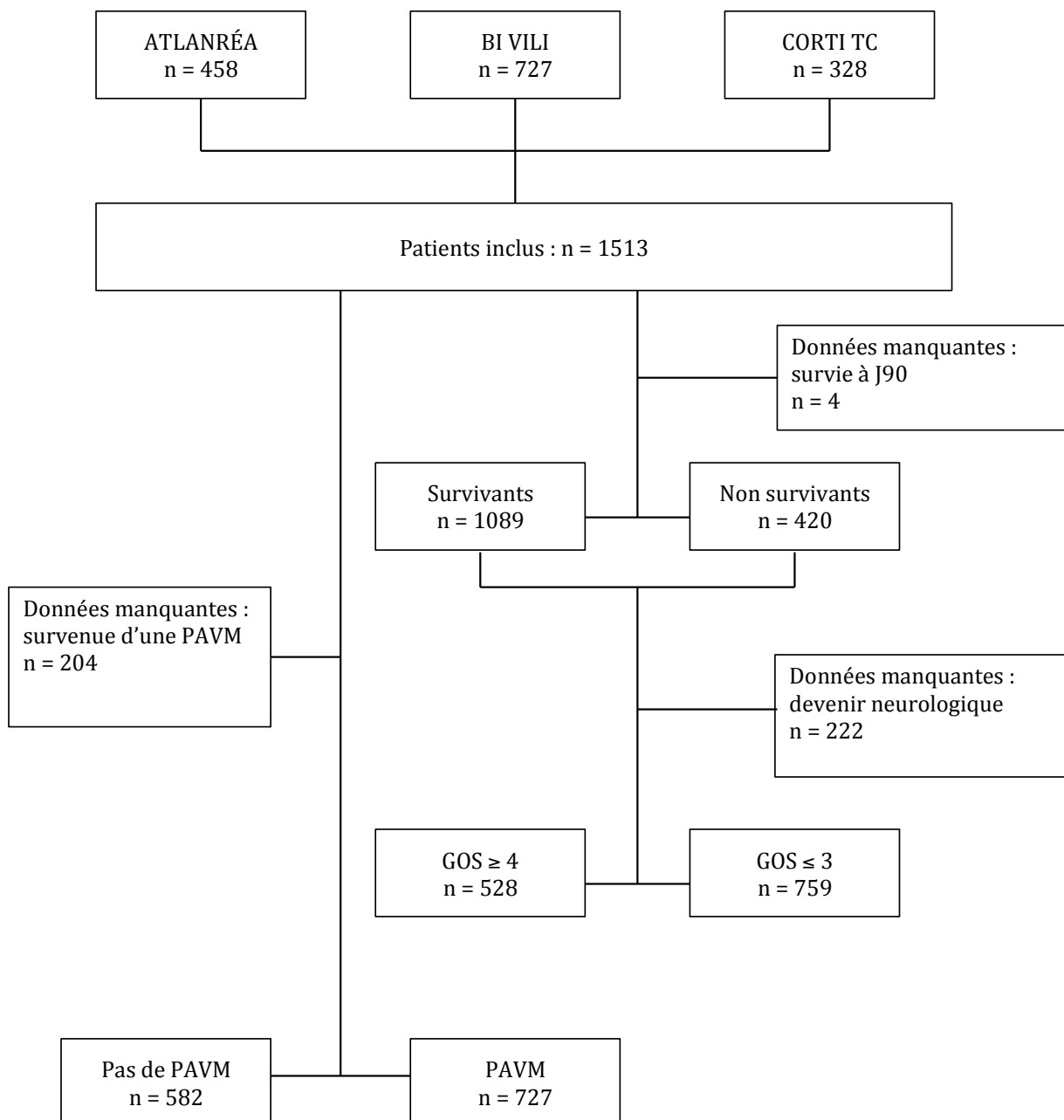
Une analyse en sous groupe a ensuite été menée sur le groupe de patients ayant présenté une pneumopathie au cours de l'hospitalisation en réanimation.

Les courbes de probabilité de survie (Kaplan Meier) des patients ayant développé une pneumonie acquise sous ventilation mécanique «groupe PAVM » et des patients indemnes de pneumonies « groupe sans PAVM » ont été créées et comparées à l'aide d'un test du log-rank.

## 3 Résultats

### 3.1 Population étudiée

Au total, 1513 patients ont été inclus dans les trois études (figure 1). Les caractéristiques démographiques de la population sont résumées dans la table 1 (ci-après). L'âge médian était de 48 ans (31-61), avec une majorité de traumatisés crâniens graves (867 patients soit 57,5 %). Trois cent quatorze patients (20,8 %) ont été admis pour un accident vasculaire cérébral et 276 (18,3 %) pour une hémorragie sous-arachnoïdienne. Le score de Glasgow médian à la prise en charge était de 6 (4-8). Les scores IGSII et SOFA à l'admission en réanimation étaient respectivement de 46 (37-55) et de 8 (6-10). Au cours de l'hospitalisation, 541 patients (35,9 %) ont présenté un épisode d'hypertension intracrânienne, 722 patients (47,8 %) ont développé une pneumopathie et 325 (21,5 %) un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA).



**Figure 1 :** Organigramme de l'étude.

*PAVM = Pneumopathie Acquisée sous Ventilation Mécanique, GOS = Glasgow Outcome Scale*

**Table 1** : Caractéristiques démographiques de la population générale et comparaison des survivants et des non-survivants à J90.

	Population générale	Survivants	Non survivants	<i>p</i>
Nombre de patients	1509	1089	420	
Age (années)	48 (31-61)	45 (28-59)	59 (47-68)	< 0,001
Sexe masculin (%)	880 (58,3)	641(58,9)	239 (56,9)	0,521
Poids (kg)*	71 (63-84)	70 (63-82)	72 (63-84)	0,813
Taille (cm)*	170 (163-177)	171 (165-177)	170 (162-176)	0,057
Diagnostic à l'admission en réanimation				< 0,001
Traumatisme crânien grave (%)	867 (57,5)	677 (62,2)	190 (45,2)	
Hémorragie méningée (%)	276 (18,3)	180 (16,5)	96 (22,9)	
Accident vasculaire cérébral (%)	314 (20,8)	190 (17,4)	124 (29,5)	
Autre (%)	52 (3,4)	42 (3,9)	10 (2,4)	
Score de Glasgow, total	6 (4-8)	6 (4-8)	5 (3-7)	< 0,001
Ouverture des yeux	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,003
Réponse verbale	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-1)	< 0,001
Réponse motrice	4 (2-5)	4 (2-5)	3 (1-4)	< 0,001
IGS-II	46 (37-55)	43 (35-53)	54 (45-62)	< 0,001
SOFA	8 (6-10)	8 (6-9)	9 (6-10)	< 0,001
Mydriase* (%)	310 (26,4)	169 (21,5)	141 (37,8)	< 0,001
Hypoxémie (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 200) (%)	353 (23,4)	263 (24,1)	90 (24,0)	1,000
Hypotension (%)	436 (28,9)	316 (29,0)	120 (28,6)	0,009
Hypertension intracrânienne (%)	541 (35,9)	368 (43,6)	173 (72,4)	< 0,0001
Volume courant (ml/kg PIT) *				
Jour 1	7,2 (6,6-7,9)	7,2 (6,6-7,8)	7,3 (6,6-8,1)	0,118
Jour 2	7,1 (6,5-7,9)	7,1 (6,5-7,8)	7,3 (6,6-8,1)	0,022
Jour 3	7,2 (6,6-7,9)	7,1 (6,6-7,8)	7,3 (6,6-8,1)	0,031
PEP (cmH <sub>2</sub> O)				
Jour 1	5 (5-6)	5 (5-6)	5 (5-6)	0,110
Jour 2	5 (5-6)	5 (5-6)	5 (5-6)	0,064
Jour 3	5 (5-6)	5 (5-6)	5 (5-6)	0,014
PaO <sub>2</sub> à J1 (mmHg)	134 (102-175)	130 (101-170)	137 (100-175)	0,178
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)				
Jour 1	38 (34-44)	37 (33-41)	36 (33-40)	0,097
Jour 2*	37 (34-40)	37 (33-40)	36 (33-40)	0,154
Jour 3*	37 (34-41)	37 (34-41)	37 (34-40)	0,204
PAVM (%)**	727 (47,8)	577 (53,4)	145 (34,9)	< 0,001
SDRA (%)	325 (21,5)	220 (20,2)	105 (25,0)	0,050
Durée de ventilation mécanique (jours)	12 (6-20)	13 (7-22)	8 (4-15)	< 0,001

*PIT* : Poids idéal théorique ; *PAVM* : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ; *SDRA* : Syndrome de détresse respiratoire aigu ; *PEP* : Pression expiratoire positive.

Résultats exprimés en médiane (25<sup>ème</sup>-75<sup>ème</sup> percentile) ou en pourcentage (%)

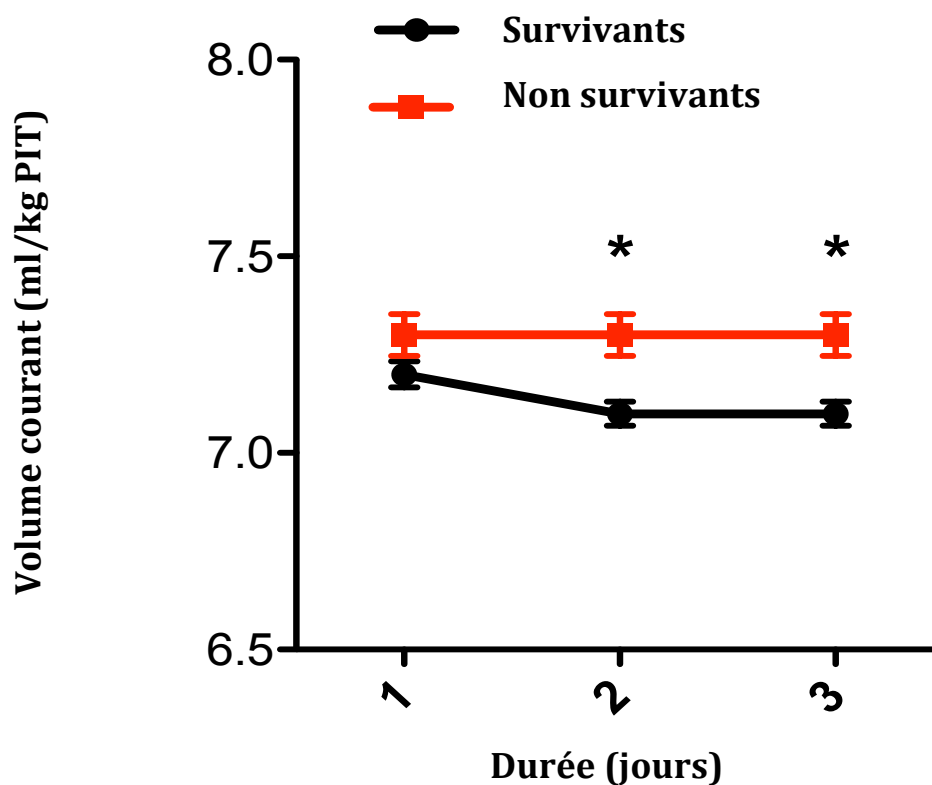
\* donnée non connue pour les 338 patients provenant de l'essai corti-TC.

\*\* Cinq patients ont été exclus pour données manquantes (survie à J90)

### 3.2 Comparaison des groupes survivants et non survivants à J90.

Mille quatre-vingt neuf patients (72 %) sont sortis vivant de réanimation. Les caractéristiques démographiques des deux groupes de patients : « survivants » et « non survivants » sont résumées dans la table 1. Les patients décédés étaient plus âgés (59 ans (47-68)) que les survivants (45 ans (47-68),  $p < 0,001$ ). Les patients décédés étaient les plus graves avec un score de Glasgow médian à la prise en charge plus bas (5 (3-7) *versus* 6(4-8) chez les survivants,  $p < 0,001$ ), et des scores IGS-II médian (54 (45-62) *versus* 43 (35-53),  $p < 0,001$ ) et SOFA médian (9 (6-10) *versus* 8 (6,9),  $p < 0,001$ ) plus élevés. La présence d'une anisocorie lors de la prise en charge était également plus fréquente chez les non survivants en comparaison aux survivants (37,8 % *versus* 21,8 %,  $p < 0,001$ ). Concernant le diagnostic à l'admission en réanimation, la proportion de patients ayant un traumatisme crânien était plus élevée dans le groupe de patients survivants (667 soit 62,2 %) que dans le groupe de patients décédés (190 soit 45,2 %).

Concernant la prise en charge ventilatoire, le volume courant utilisé à J2 et J3 était plus faible dans le groupe de patients survivants (7,1 (6,5-7,8) ml/kg PIT *versus* 7,3 (6,6-8,1) ml/kg PIT) (cf figure 1), et la PEP utilisée à J3 était plus élevée (5 (5-6) mmHg). Les patients survivants ont été ventilés en moyenne 5 jours de plus (13 (7-22) *versus* 8 (4-15),  $p < 0,001$ ), ont acquis plus de pneumopathies (53,4 % *versus* 34,9 %,  $p < 0,001$ ) mais ont développé moins de SDRA (20,2 % *versus* 25 % dans le groupe non survivants,  $p = 0,05$ ).



**Figure 2** : Volumes courants observés à J1, J2, J3 dans les groupes de patients survivants et non-survivants à J90.

### 3.3 Comparaison des patients avec une bonne et une mauvaise récupération neurologique à J90.

Le GOS était disponible pour 1287 patients, soit plus de 85 % des patients inclus. Les caractéristiques démographiques des deux groupes de patients : « bonne récupération neurologique » (GOS = 4-5) et « mauvaise récupération neurologique » (GOS = 1-3) sont résumées dans la table 2 (ci-après).

**Table 2** : Comparaison des patients avec une bonne récupération neurologique (GOS = 4-5) versus mauvaise récupération (GOS = 1-3) à J90

	Mauvaise récupération	Bonne récupération	<i>p</i>
Nombre de patients	759 (59)	528 (41)	
Age (années)	49 (36-63)	42 (25-57)	< 0,001
Sexe masculin (%)	416 (54,8)	305 (57,7)	< 0,001
Poids (kg)	72 (65-85)	72 (64-85)	0,99
Taille (cm)	171 (165-178)	174 (165-180)	0,08
Diagnostic à l'admission en réanimation			< 0,001
Traumatisme crânien grave (%)	257 (40,6)	342 (64,8)	
Hémorragie méningée (%)	151 (23,9)	104 (19,7)	
Accident vasculaire cérébral (%)	218 (34,5)	65 (12,3)	
Autre (%)	22 (3,5)	17 (3,2)	
Score de Glasgow, total	6 (3-8)	7 (5-9)	< 0,001
IGS-II	51 (42-59)	41 (33-49)	< 0,001
SOFA	8 (6-10)	8 (5-9)	< 0,001
Mydriase* (%)	193 (33,2)	76 (21,9)	< 0,001
Hypoxémie (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 200) (%)	218 (60,4)	142 (54,4)	0,149
Hypotension (%)	187 (51,4)	161 (59,4)	0,02
Volume courant (ml/kg PIT),			
Jour 1	7,1 (6,5-8,0)	7,2 (6,5-8,0)	0,70
Jour 2	7,1 (6,5-7,9)	7,1 (6,4-7,9)	0,69
Jour 3	7,1 (6,6-8,0)	7,1 (6,6-8,0)	0,69
PEP (cmH <sub>2</sub> O)			
Jour 1	5 (5-6)	5 (5-6)	0,11
Jour 2	5 (5-6)	5 (5-6)	0,31
Jour 3	5 (5-6)	5 (5-6)	0,261
PaO <sub>2</sub> (mmHg)			
Jour 1	132 (100-167)	133 (102-176)	0,87
Jour 2	109 (92-137)	116 (89-148)	0,13
Jour 3	101 (84-128)	105 (86-131)	0,87
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)			
Jour 1	36 (33-40)	37 (33-41)	0,04
Jour 2	37 (34-41)	37 (33-40)	0,39
Jour 3	37 (34-41)	37 (35-41)	0,95
PAVM (%)	364 (47,9)	251 (33,4)	< 0,001
Antibiothérapie probabiliste inadaptée* (%)	31 (26,4)	11 (16,4)	0,15
SDRA (%)	189 (25,0)	102 (19,4)	0,02
Durée de ventilation mécanique (jours)	12 (6-24)	10 (4-17)	< 0,001

*PIT* : Poids idéal théorique ; *PEP* : Pression expiratoire positive ; *PAVM* : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ; *SDRA* : Syndrome de détresse respiratoire aigu.

\* Donnée uniquement disponible pour les patients de la cohorte ATLANREA ayant développé une PAVM soit 186 patients.

Une mauvaise récupération neurologique était observée chez 759 patients (59 %). Les patients ayant une mauvaise récupération neurologique étaient plus âgés (âge médian de 49 ans (36-63) *versus* 42 ans (25-57),  $p < 0,001$ ) et plus souvent des femmes (45,2 % *versus* 42,3 %,  $p < 0,001$ ) que les patients avec une bonne récupération. Leurs scores cliniques de gravité étaient également plus péjoratifs dès la prise en charge initiale avec un score de Glasgow médian plus bas (6 (3-8) *versus* 7 (5-9),  $p < 0,001$ ) ; des score IGS II et SOFA médian plus élevés (respectivement de 51 (42-59) *versus* 41 (33-49),  $p < 0,001$  et 8 (6-10) *versus* 8 (5-9),  $p < 0,001$ ). La présence d'une anisocorie lors de la prise en charge était également plus fréquente chez les patients avec une mauvaise récupération neurologique (33,2 % contre 21,9 %,  $p < 0,001$ ).

Le diagnostic à l'admission était également différent ( $p < 0,01$ ) avec, dans le groupe  $GOS \geq 4$ , une majorité de traumatisés crâniens graves (64,8 % *versus* 40,6 %), moins d'hémorragie méningée (19,7 % *versus* 23,9 %) et moins d'AVC (12,3 % *versus* 34,5 %).

Les patients ayant une mauvaise récupération neurologique ont présenté plus de PAVM (47,9 % *versus* seulement 33,4 % dans le groupe  $GOS \geq 4$ ,  $p < 0,001$ ) et plus de SDRA (26,4 % *versus* 19,4 %,  $p < 0,001$ ). Le caractère adapté de l'antibiothérapie probabiliste en cas de PAVM ne semble pas avoir d'impact sur le devenir neurologique. Enfin, la durée de ventilation mécanique a été plus longue de deux jours chez les patients ayant un  $GOS \leq 3$  (12 jours (6-24) *versus* 10 jours (14-17),  $p < 0,001$ ).

### **3.4 Comparaison des groupes PAVM et sans PAVM**

En raison de la discordance apparente d'effet des PAVM associées à une augmentation de la mortalité mais un meilleur devenir neurologique, nous avons réalisé une analyse en sous-groupes des patients comparant les patients avec et sans PAVM. Les caractéristiques démographiques des deux groupes de patients : « PAVM » et « sans PAVM » sont résumées dans la table 3 (ci-après).



**Table 3** : Comparaison des caractéristiques démographiques et du devenir des patients avec et sans PAVM

	PAVM		<i>p</i>
	Non	Oui	
Nombre de patients	582 (44)	727 (56)	
Age (années)	51 (33-63)	47 (30-61)	0,02
Sexe masculin (%)	374 (64,2)	436 (60,0)	0,12
Score de Glasgow, total	6 (4-8)	6 (4-8)	0,48
Mydriase (%)	109 (27,1)	141 (25,3)	0,71
Hypoxémie (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 200) (%)	112 (57,4)	175 (47,3)	0,03
Hypotension (%)	455 (78,2)	501 (71,3)	<0,01
Prévention des PAVM			
Décontamination digestive	27 (6,4)	6 (1,4)	< 0,001
Décontamination oropharyngée	248 (58,2)	240 (57,6)	0,88
Aspirations sous glottique	17 (4)	6 (1,4)	0,03
Monitoring de la pression du ballonnet	152 (35,8)	152 (36,5)	0,89
Position proclive > 30°	396 (92,6)	387 (93,1)	1,00
Volume courant à J1 (ml/kg PIT)	7,2 (6,6-8,1)	7,1 (6,5-7,8)	0,14
PEP à J1 (cmH <sub>2</sub> O)	5 (5-5)	5 (5-6)	0,11
Durée de ventilation mécanique (jours)	8 (4-14)	18 (11-27)	< 0,001
Durée de séjour en réanimation (jours)	11 (6-20)	23 (15-35)	< 0,001
Mortalité à J90	181 (31,6)	154 (20,2)	< 0,001
GOS à J90*			< 0,001
Décès	181 (37,8)	154 (25,0)	
Etat végétatif	4 (0,8)	20 (3,3)	
Handicap sévère	82 (17,2)	190 (30,9)	
Handicap modéré	67 (14,0)	125 (20,3)	
Bonne récupération	145 (30,3)	126 (20,5)	

*PIT* : Poids idéal théorique ; *PAVM* : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ; *PEP* : Pression expiratoire positive ; *GOS* : Glasgow Outcome Scale.

Les résultats sont exprimés sous forme de médiane (25<sup>ème</sup> -75<sup>ème</sup> percentile) ou en pourcentages (%).

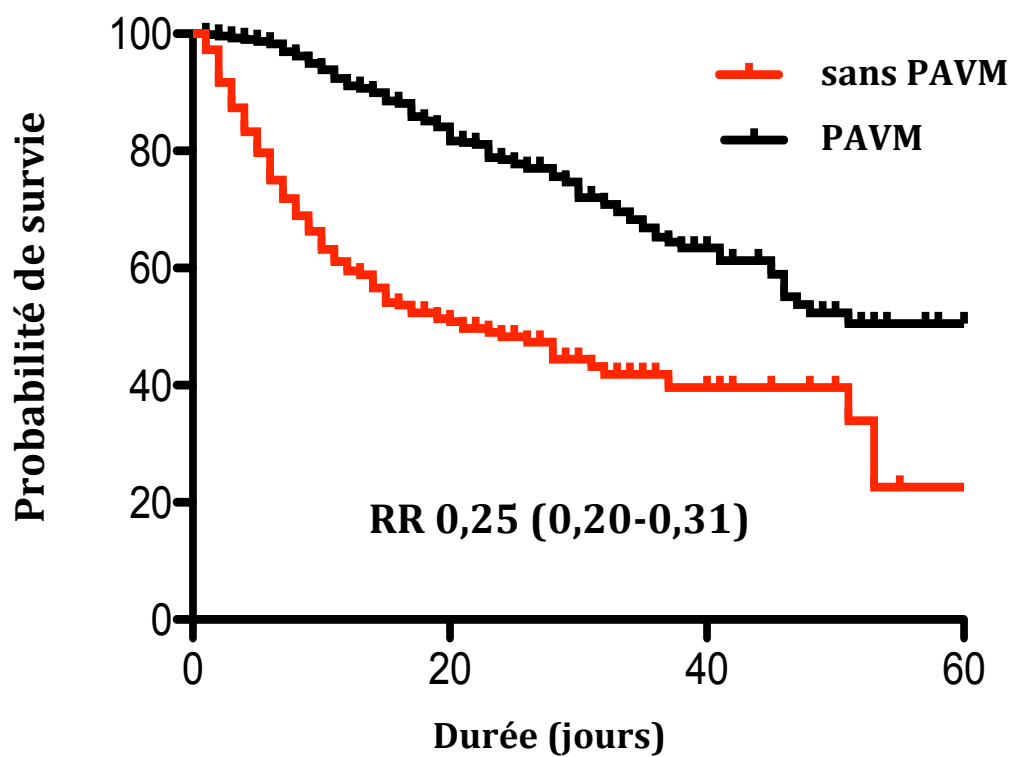
\* données disponibles pour 479 patients n'ayant pas développé de PAVM et pour 615 patients ayant développé une PAVM.

Sept cent vingt sept patients (56 %) ont développé une PAVM. Les patients ayant présenté une PAVM étaient plus jeunes (âge médian 47 ans (30-61) contre 51 ans (33-63),  $p = 0,02$ ). Les scores de Glasgow et la présence d'une mydriase à la phase initiale n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes. En revanche les patients du groupe PAVM était plus souvent hypoxémique ( $p < 0,01$ ) et hypotendus ( $p = 0,03$ ) et ce dès la prise en charge.

Les paramètres ventilatoires (volume courant et PEP) utilisés à J1 n'étaient pas différents entre les patients avec et sans PAVM.

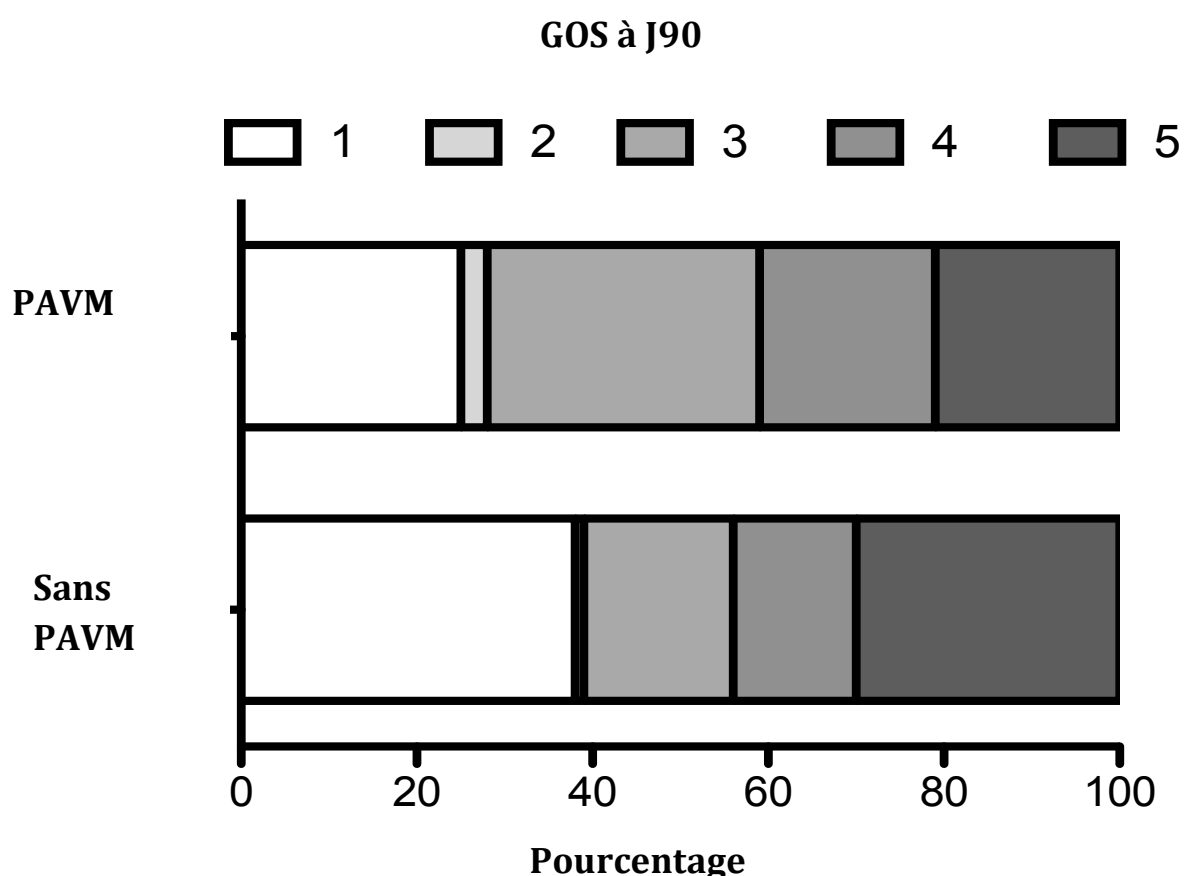
Les patients du groupe PAVM avaient une durée de ventilation mécanique plus longue : 18 jours (11-27) soit dix jours de plus que les patients du groupe pas de PAVM (8 jours (6-20),  $p < 0,001$ ). La durée de séjour en réanimation s'en est trouvée logiquement allongée avec une durée de 23 jours (15-35) contre 11 jours (6-20),  $p < 0,001$ .

La mortalité dans le groupe PAVM était sensiblement plus faible que dans le groupe sans PAVM que dans le groupe avec (20,2 % *versus* 31,6 % respectivement,  $p < 0,001$ ). Les courbes de probabilité de survie (figure 2) des deux groupes révélait une séparation précoce des deux courbes de survie, dès les premiers jours de l'hospitalisation (Risque Relatif = 0,25 (0,20-0,31)).



**Figure 3** : Courbes de survie des groupes PAVM et sans PAVM

La récupération neurologique à J90 était également différente entre les deux groupes ( $p < 0,001$ ). Il y avait plus de patients avec un état végétatif (GOS = 2) ou un handicap sévère (GOS = 3) dans le groupe PAVM avec respectivement 3,3 % et 30,9 % contre 0,8 % et 17,2 %. La répartition des GOS pour les deux groupes est résumée par le diagramme ci-après (figure 4). Une bonne récupération neurologique (GOS  $\geq$  4) était obtenue pour 212 patients (44,2 %) dans le groupe sans PAVM contre 251 patients (40,8 %) dans le groupe PAVM.



**Figure 4** : Répartition des GOS à J90 dans le groupe PAVM *versus* groupe sans PAVM au cours de l'hospitalisation

*GOS = 1 : Décès ; GOS = 2 : Etat végétatif ; GOS = 3 : Handicap sévère ; GOS = 4 : Handicap modéré ; GOS = 5 : Bonne récupération.*

## 4 Discussion

Dans cette étude de cohorte multicentrique, 1513 patients cérébrolésés hospitalisés en réanimation ont pu être inclus entre septembre 2010 et décembre 2015. Cette étude avait pour objectif de démontrer l'importance des complications respiratoires dans le devenir à long terme des patients cérébrolésés. En analyse univariée, nous avons mis en évidence une association entre la survenue d'une complication respiratoire (PAVM ou SDRA) et le devenir à long terme des patients cérébrolésés.

Ces résultats suggèrent que la prévention de la ventilation mécanique prolongée était une piste importante d'amélioration de la prise en charge des patients cérébrolésés. En effet, la ventilation mécanique entraîne des complications spécifiques et ainsi peut assombrir le pronostic. [3] 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. [11][12] Dans une étude prospective incluant 109 traumatisés crâniens, Bronchard *et al* retrouvait que les patients ayant développé une PAVM précoce (< 7 jours) avaient plus d'épisodes d'HTIC, des ACSOS moins préservés et un score de Glasgow à la sortie de la réanimation inférieur. 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 en réanimation incluant 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 de protocole multi-facettes de sevrage ventilatoire pourrait permettre d'atteindre cet objectif. Dans cette optique, Roquilly *et al* ont rapporté dans une étude récente que l'application d'un ensemble de mesures (bundle) 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, et probablement d'améliorer le devenir à long terme des patients. [13]

Les patients ayant une mauvaise récupération neurologique ont présenté plus de PAVM, plus de SDRA, et ont été ventilés plus longtemps que les patients avec une bonne évolution. Kahn *et al*, dans une étude rétrospective, avaient déjà retrouvé le SDRA comme facteur

indépendant de mauvais pronostic neurologique dans une population de 620 patients atteints d'hémorragie méningée. [14] Le caractère adapté de l'antibiothérapie probabiliste en cas de PAVM ne semble pas avoir d'impact sur le devenir neurologique ( $p = 0,15$ ) mais le nombre de patients pour lesquels cette donnée était disponible était faible ( $n = 186$ ). La survenue d'une complication respiratoire inflammatoire et / ou infectieuse semble donc altérer la récupération neurologique. La libération de médiateurs inflammatoires pour le tissu pulmonaire lésé, notamment des cytokines et des signaux de danger, pourrait expliquer ce résultat. [15].

Les patients cérébrolésés sont une population à risque de développer un syndrome de défaillance respiratoire aigu (SDRA). 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  $PaO_2/FiO_2 < 150$  mmHg) était de 23%. [6] Les patients cérébrolésés présentent un trouble de conscience initial favorisant l'inhalation ou micro inhalation et sont donc à risque de développer une pneumopathie. [16] 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. 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. [17] Dans notre étude, l'incidence du SDRA chez les patients survivants était inférieure à celle observée chez les patients décédés. La prévention de la survenue de SDRA pourrait donc être une piste intéressante pour améliorer le devenir à long terme des patients cérébrolésés. L'utilisation d'une ventilation protectrice, c'est à dire avec un faible volume courant ( $< 8$  ml/kg) et une PEEP ( $> 5$  cmH<sub>2</sub>O) chez le patient de réanimation permet de réduire la survenue du SDRA et la mortalité, y compris chez les patients sans lésions pulmonaire initiale. [18] En effet, la ventilation protectrice a initialement démontré son intérêt chez les patients qui développaient un SDRA notamment en diminuant la durée de ventilation mécanique et la mortalité. [19][20] 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. [21] En revanche, il existe peu de données sur l'utilisation d'une ventilation protectrice chez les patients cérébrolésés car ils sont fréquemment exclus des études randomisées évaluant cette stratégie. [19] Il n'y a actuellement pas de recommandations concernant la prise en charge ventilatoire des patients cérébrolésés, y compris dans les recommandations internationales les plus récentes. [22][23] Dans notre cohorte, les patients survivants à J90 étaient ventilés avec des volumes courant plus faibles à J2 et J3 et une PEP plus

élevée à J3. La différence était cependant très faible pour le volume courant (7,1 contre 7,3ml/kg PIT) et probablement non pertinente cliniquement pour la PEP, celle-ci étant de 5(5-6) mmHg dans les groupes survivants et non survivants. Chez des cérébrolésés, Mascia *et al* retrouvaient des volumes courant plus élevés ( $VC=10\text{mL/kg}\pm 1,1$ ) chez les patients développant un SDRA comparé à ceux n'en développant pas. [24] Dans leur étude rapportant l'impact d'un ensemble de mesures dont la ventilation protectrice, Roquilly *et al* retrouvaient également une réduction des complications respiratoires dans le groupe interventionnel. [13]. Ces résultats plaident pour une prévention active des complications inflammatoires respiratoires, et notamment pour l'utilisation systématique d'une ventilation protectrice chez les patients cérébrolésés.

La nécessité de maintenir une normocapnie voir une hypocapnie modérée et l'utilisation controversée de la PEP chez ces patients ce sont les principales limites à l'utilisation d'une ventilation protectrice chez les cérébrolésés.

Dans la stratégie de ventilation protectrice, l'utilisation d'une PEP est un élément fondamental. [20] Le but de la PEP est double, d'une part lutter contre la diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) 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 car elle pourrait limiter le retour veineux cérébral et être ainsi source d'une hypertension intra-crânienne. Dans une étude multicentrique, Pelosi *et al* retrouvaient que 80 % des patients cérébrolésés hospitalisés en réanimation étaient ventilés avec une PEP  $\leq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ . [3] 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 créait une sur-distension et donc une augmentation de l'espace mort et de la PaCO<sub>2</sub>). [31] Au final, la PEP semble être bien tolérée, y compris chez les patients comateux. Nous rapportons une association entre PEP et un meilleur devenir à long terme qui plaide pour son application en pratique clinique.

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 intracrânienne. [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. Toutefois, l'utilisation d'une faible volume courant n'engendre qu'une faible augmentation de la PaCO<sub>2</sub> (3 à 4 mmHg).[18] Chez les patients cérébrolésés lourdement sédatisés, avec une compliance pulmonaire normale, l'augmentation de la fréquence respiratoire permettrait de maintenir une ventilation alvéolaire suffisante pour éviter toute hypercapnie permissive.

Nous avons trouvé une plus faible mortalité chez les patients avec PAVM que chez les patients non infectés. Ce résultat est surprenant car la littérature rapporte habituellement une surmortalité des patients infectés. [33] Bekaert *et al* dans une étude récente ont estimé la mortalité attribuable à la PAVM à 4,4 %, pour une population de 4479 patients hospitalisés en réanimation (médicale et chirurgicale). [34] Au vu de ces résultats, on aurait pu s'attendre à une très légère surmortalité dans le groupe PAVM, or l'analyse en sous groupe révèle une mortalité nettement inférieure dans le groupe ayant développé une PAVM. Cette différence pourrait être expliquée par une compétition statistique entre les événements « décès » et « PAVM », les patients décédés précocement étant considérés indemnes de PAVM dans notre analyse. Les courbes de survie entre les patients avec et sans PAVM se séparent dès les premiers jours de séjour en réanimation (avant J5), c'est à dire avant la survenue habituelle des PAVM (majoritairement entre J5 et J10). De plus, l'analyse en sous-groupe des patients avec et sans PAVM met en évidence une différence de sévérité initiale qui est en faveur d'une compétition entre les critères décès et PAVM, la variable PAVM étant censurée chez les patients décédés précocement. Une analyse statistique prenant en compte cette compétition sera nécessaire avant de tirer des conclusions définitives de notre étude. Un ajustement *a posteriori* à l'aide d'un score de propension pour analyser plus finement l'impact des PAVM sur la récupération neurologique (GOS) permettrait également de prendre en compte la différence de sévérité initiale entre les groupes pour l'interprétation des résultats.



Notre étude présente certaines limites. Bien que les données aient été colligées de façon prospective, l'analyse a été faite de manière rétrospective. Toute fois il s'agit d'une étude multicentrique ayant un nombre de patients important. Des études complémentaires, avec l'aide d'une analyse multivariée ou d'un score de propension permettraient de valider l'importance de la prise en charge ventilatoire en réanimation sur la mortalité et le devenir neurologique du patient cérébrolésé. Associer ces paramètres ventilatoires aux scores cliniques et paracliniques de gravité déjà publiés permettrait de valider un score plus puissant. Finalement, notre analyse statistique n'est pour le moment basée que sur une approche univariée qui devra obligatoirement être complétée par des analyses plus complexes prenant notamment en compte la compétition entre la mortalité et les autres complications.

## 5 Conclusion

Les PAVM et les SDRA sont associés au devenir à long terme des patients cérébrolésés. La mise en place de stratégie de prévention de ces complications, telles que l'application systématique d'une ventilation protectrice et l'utilisation de stratégies d'extubation précoce pourrait donc permettre d'améliorer la récupération neurologique des patients comateux.

## 5 Annexe

**Table 4** : Glasgow Outcome Scale

GOS \_\_\_\_\_ Evaluation de la qualité de la récupération neurologique

1	Décès
2	Etat végétatif
3	Handicap sévère
4	Handicap modéré
5	Bonne récupération

Référence :

B. Jennett and M. Bond, "Assessment of outcome after severe brain damage.," *The Lancet*, vol. 1, no. 7905, pp. 480–484, Mar. 1975.

## 6 Index

ACSOS : Agressions Cérébrales Secondaires d'Origine Systémique

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

GCS : Score de Glasgow

GOS : Glasgow Outcome Scale

HSA : Hémorragie Sous-Arachnoïdienne

HTIC : Hypertension intracrânienne

IGS : Indice de Gravité

IMC : Index de Masse Corporelle

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PAVM : Pneumopathie Acquisée sous Ventilation mécanique

PEP : Pression Expiratoire Positive

PIC : Pression Intracrânienne

PIT : Poids Idéal Théorique

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

TDM : Tomodensitométrie

VILI : Ventilatory-Induced Lung Injury

WFNS : World Federation of Neurosurgeons Societies

## 7 Bibliographie

- [1] “Bulletin Officiel n°2004-26 relative à la filière de prise en charge sanitaire, médico-sociale et sociale des traumatisés crânio-cérébraux et des traumatisés médullaires. Disponible sur: <http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2004/04-26/a0261926.htm>,” pp. 1–24, Jun. 2004.
- [2] J.-F. Mathé, I. Richard, and J. Rome, “[Serious brain injury and public health, epidemiologic and financial considerations, comprehensive management and care],” *Annales Françaises d’Anesthésie et de Réanimation*, vol. 24, no. 6, pp. 688–694, Jun. 2005.
- [3] P. Pelosi, N. D. Ferguson, F. Frutos-Vivar, A. Anzueto, C. Putensen, K. Raymondos, C. Apezteguia, P. Desmery, J. Hurtado, F. Abroug, J. Elizalde, V. Tomicic, N. Cakar, M. Gonzalez, Y. Arabi, R. Moreno, A. Esteban, Ventila Study Group, “Management and outcome of mechanically ventilated neurologic patients,” *Crit. Care Med.*, vol. 39, no. 6, pp. 1482–1492, Jun. 2011.
- [4] A. Esteban, A. Anzueto, F. Frutos, I. Alía, L. Brochard, T. E. Stewart, S. Benito, S. K. Epstein, C. Apezteguia, P. Nightingale, A. C. Arroliga, M. J. Tobin, Mechanical Ventilation International Study Group, “Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study,” *JAMA*, vol. 287, no. 3, pp. 345–355, Jan. 2002.
- [5] O. Peñuelas, F. Frutos-Vivar, C. Fernández, A. Anzueto, S. K. Epstein, C. Apezteguia, M. Gonzalez, N. Nin, K. Raymondos, V. Tomicic, P. Desmery, Y. Arabi, P. Pelosi, M. Kuiper, M. Jibaja, D. Matamis, N. D. Ferguson, A. Esteban, Ventila Group, “Characteristics and outcomes of ventilated patients according to time to liberation from mechanical ventilation,” *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 184, no. 4, pp. 430–437, Aug. 2011.
- [6] D. A. Zygun, J. B. Kortbeek, G. H. Fick, K. B. Laupland, and C. J. Doig, “Non-neurologic organ dysfunction in severe traumatic brain injury,” *Crit. Care Med.*, vol. 33, no. 3, pp. 654–660, Mar. 2005.
- [7] A. Gruber, A. Reinprecht, U. M. Illievich, R. Fitzgerald, W. Dietrich, T. Czech, and B. Richling, “Extracerebral organ dysfunction and neurologic outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage,” *Crit. Care Med.*, vol. 27, no. 3, pp. 505–514, Mar. 1999.
- [8] K. Asehnoune, P. Seguin, J. Allary, F. Feuillet, S. Lasocki, F. Cook, H. Floch, R. Chabanne, T. Geeraerts, C. Roger, P. F. Perrigault, J. L. Hanouz, A. C. Lukaszewicz, M. Biais, P. Boucheix, C. Dahyot-Fizelier, X. Capdevila, P. J. Mahe, P. Le Maguet, C. Paugam-Burtz, S. Gergaud, B. Plaud, J. M. Constantin, Y. Malledant, L. Flet, V. Sebillé, A. Roquilly, Corti-TC Study Group, “Hydrocortisone and fludrocortisone for prevention of hospital-acquired pneumonia in patients with severe traumatic brain injury (Corti-TC): a double-blind, multicentre phase 3, randomised placebo-controlled trial,” *Lancet Respir Med*, vol. 2, no. 9, pp. 706–716, Sep. 2014.
- [9] A. T. Society, *Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia*. Am J Respir Crit Care ..., 2005.
- [10] B. Jennett and M. Bond, “Assessment of outcome after severe brain damage,” *The Lancet*, vol. 1, no. 7905, pp. 480–484, Mar. 1975.
- [11] M. C. Holland, R. C. Mackersie, D. Morabito, A. R. Campbell, V. A. Kivett, R. Patel, V. R. Erickson, and J.-F. Pittet, “The development of acute lung injury is associated with worse neurologic outcome in patients with severe traumatic brain injury,” *J Trauma*, vol. 55, no. 1, pp. 106–111, Jul. 2003.

- [12] J. Piek, R. M. Chesnut, L. F. Marshall, M. van Berkum-Clark, M. R. Klauber, B. A. Blunt, H. M. Eisenberg, J. A. Jane, A. Marmarou, and M. A. Foulkes, "Extracranial complications of severe head injury.," *J. Neurosurg.*, vol. 77, no. 6, pp. 901–907, Dec. 1992.
- [13] A. Roquilly, R. Cinotti, S. Jaber, M. Vourc'h, F. Pengam, P. J. Mahe, K. Lakhal, D. Demeure Dit Latte, N. Rondeau, O. Loutrel, J. Paulus, B. Rozec, Y. Blanloeil, M.-A. Vibet, V. Sebille, F. Feuillet, and K. Asehnoune, "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*, vol. 188, no. 8, pp. 958–966, Oct. 2013.
- [14] J. M. Kahn, E. C. Caldwell, S. Deem, D. W. Newell, S. R. Heckbert, and G. D. Rubenfeld, "Acute lung injury in patients with subarachnoid hemorrhage: incidence, risk factors, and outcome.," *Crit. Care Med.*, vol. 34, no. 1, pp. 196–202, Jan. 2006.
- [15] V. Degos, M. Maze, S. Vacas, J. Hirsch, Y. Guo, F. Shen, K. Jun, N. van Rooijen, P. Gressens, W. L. Young, and H. Su, "Bone fracture exacerbates murine ischemic cerebral injury.," *Anesthesiology*, vol. 118, no. 6, pp. 1362–1372, Jun. 2013.
- [16] M. H. Kollef, L. E. Morrow, M. S. Niederman, K. V. Leeper, A. Anzueto, L. Benz-Scott, and F. J. Rodino, "Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia.," *Chest*, vol. 129, no. 5, pp. 1210–1218, May 2006.
- [17] L. Mascia, "Acute lung injury in patients with severe brain injury: a double hit model.," *Neurocrit Care*, vol. 11, no. 3, pp. 417–426, Dec. 2009.
- [18] A. Serpa Neto, S. O. Cardoso, J. A. Manetta, V. G. M. Pereira, D. C. Espósito, M. de O. P. Pasqualucci, M. C. T. Damasceno, and M. J. Schultz, "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*, vol. 308, no. 16, pp. 1651–1659, Oct. 2012.
- [19] T. A. R. D. S. NETWORK, "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.*, vol. 342, no. 18, pp. 1301–1308, May 2000.
- [20] A. Kumar, K. J. Falke, B. Geffin, C. F. Aldredge, M. B. Laver, E. Lowenstein, and H. Pontoppidan, "Continuous positive-pressure ventilation in acute respiratory failure.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 283, no. 26, pp. 1430–1436, Dec. 1970.
- [21] E. Futier, J.-M. Constantin, C. Paugam-Burtz, J. Pascal, M. Eurin, A. Neuschwander, E. Marret, M. Beaussier, C. Gutton, J.-Y. Lefrant, B. Allaouchiche, D. Verzilli, M. Leone, A. De Jong, J.-E. Bazin, B. Pereira, S. Jaber, IMPROVE Study Group, "A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 369, no. 5, pp. 428–437, Aug. 2013.
- [22] Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS, and N. A. Carney, "Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. Methods.," *J. Neurotrauma*, vol. 24, pp. S3–6, 2007.
- [23] E. S. Connolly, A. A. Rabinstein, J. R. Carhuapoma, C. P. Derdeyn, J. Dion, R. T. Higashida, B. L. Hoh, C. J. Kirkness, A. M. Naidech, C. S. Ogilvy, A. B. Patel, B. G. Thompson, P. Vespa, American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Clinical

Cardiology, "Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.," *Stroke*, vol. 43, no. 6, pp. 1711–1737, Jun-2012.

[24] L. Mascia, E. Zavala, K. Bosma, D. Pasero, D. Decaroli, P. Andrews, D. Isnardi, A. Davi, M. J. Arguis, M. Berardino, A. Ducati, Brain IT group, "High tidal volume is associated with the development of acute lung injury after severe brain injury: an international observational study.," *Crit. Care Med.*, vol. 35, no. 8, pp. 1815–1820, Aug. 2007.

[25] J.-J. Rouby, J.-M. Constantin, C. Roberto De A Girardi, M. Zhang, and Q. Lu, "Mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome.," *Anesthesiology*, vol. 101, no. 1, pp. 228–234, Jul. 2004.

[26] V. M. Ranieri, N. T. Eissa, C. Corbeil, M. Chassé, J. Braidy, N. Matar, and J. Milic-Emili, "Effects of positive end-expiratory pressure on alveolar recruitment and gas exchange in patients with the adult respiratory distress syndrome.," *Am. Rev. Respir. Dis.*, vol. 144, no. 3, pp. 544–551, Sep. 1991.

[27] A. S. Slutsky and L. N. Tremblay, "Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor?," *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 157, no. 6, pp. 1721–1725, Jun. 1998.

[28] L. Blanch, R. Fernández, S. Benito, J. Mancebo, and A. Net, "Effect of PEEP on the arterial minus end-tidal carbon dioxide gradient.," *Chest*, vol. 92, no. 3, pp. 451–454, Sep. 1987.

[29] D. D. Doblár, T. V. Santiago, A. U. Kahn, and N. H. Edelman, "The effect of positive end-expiratory pressure ventilation (PEEP) on cerebral blood flow and cerebrospinal fluid pressure in goats.," *Anesthesiology*, vol. 55, no. 3, pp. 244–250, Sep. 1981.

[30] G. McGuire, D. Crossley, J. Richards, and D. Wong, "Effects of varying levels of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure.," *Crit. Care Med.*, vol. 25, no. 6, pp. 1059–1062, Jun. 1997.

[31] L. Mascia, S. Grasso, T. Fiore, F. Bruno, M. Berardino, and A. Ducati, "Cerebro-pulmonary interactions during the application of low levels of positive end-expiratory pressure.," *Intensive Care Med*, vol. 31, no. 3, pp. 373–379, Mar. 2005.

[32] P. N. Ainslie and J. Duffin, "Integration of cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation.," *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 296, no. 5, pp. R1473–95, May 2009.

[33] W. G. Melsen, M. M. Rovers, R. H. H. Groenwold, D. C. J. J. Bergmans, C. Camus, T. T. Bauer, E. W. Hanisch, B. Klarin, M. Koeman, W. A. Krueger, J.-C. Lacherade, L. Lorente, Z. A. Memish, L. E. Morrow, G. Nardi, C. A. van Nieuwenhoven, G. E. O'Keefe, G. Nakos, F. A. Scannapieco, P. Seguin, T. Staudinger, A. Topeli, M. Ferrer, and M. J. M. Bonten, "Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies.," *Lancet Infect Dis*, vol. 13, no. 8, pp. 665–671, Aug. 2013.

[34] M. Bekaert, J.-F. Timsit, S. Vansteelandt, P. Depuydt, A. Vésin, M. Garrouste-Orgeas, J. Decruyenaere, C. Clec'h, E. Azoulay, and D. Benoit, "Attributable Mortality of Ventilator-Associated Pneumonia.," *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 184, no. 10, pp. 1133–1139, Nov. 2011.

Vu, le Président du Jury,

Vu, le Directeur de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté,



NOM : MOTREUL

PRENOM : REMI

**Titre de Thèse :**

**« Impact de la prise en charge ventilatoire en réanimation sur la mortalité et le devenir neurologique lors du séjour en réanimation d'une population de patients cérébrolésés, une étude prospective. »**

---

**RÉSUMÉ**

**Introduction :** La ventilation mécanique, au centre de la prise en charge des patients cérébrolésés, est un facteur de risque indépendant de survenue de complications. L'objectif de cette étude était d'identifier quels facteurs lors la prise en charge ventilatoire en réanimation peuvent être associés à la mortalité et au devenir neurologique à 90 jours d'une agression cérébrale.

**Matériel et méthodes :** Dans cette étude de cohorte multicentrique, 1513 patients ont été inclus entre septembre 2010 et décembre 2015.

**Résultats :** Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique et le syndrome de détresse respiratoire aigu ne sont pas associés à la survie des patients cérébrolésés, mais sont associés à un moins bon devenir neurologique.

**Conclusion :** La mise en place de stratégie de prévention des complications liées à la ventilation mécanique, telles que l'application systématique d'une ventilation protectrice et de stratégies d'extubation précoce pourrait permettre d'améliorer la récupération neurologique des patients comateux.

---

**MOTS-CLES :**

Agression cérébrale aiguë

Devenir neurologique

Ventilation protectrice

Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique