

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N° 2021-256

THÈSE

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
ANESTHÉSIE-REANIMATION**

par

Nicolas MOUCLIER

Présentée et soutenue publiquement le 26 octobre 2021

Stratégies d'extubation en neuroréanimation et association avec le devenir.
Cohorte internationale multicentrique ENIO.

Président : Monsieur le Professeur Karim ASEHNOUNE

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Raphaël CINOTTI

Remerciements

Au Professeur Asehnoune pour avoir accepté de présider ce jury et votre expérience partagée.

Au Professeur Rozec, pour ces années de collaboration et ces gardes parfois mouvementées.

Au Professeur Buffenoir, merci d'avoir accompagné mon premier stage d'externe en chirurgie.

Au docteur Rouhani, pour ce semestre en réanimation, merci pour ta bienveillance, ta culture qui va bien au-delà de la médecine.

Au docteur Cinotti pour m'avoir fait l'honneur de participer à cette étude, merci pour ta disponibilité et ton accompagnement, en réa et lors de ce travail.

Aux médecins de la réanimation chirurgicale et du bloc des urgences, merci pour ces semestres enrichissants et votre transmission de savoir.

À tous les autres médecins que je ne peux nommer individuellement ici, merci pour le compagnonnage pendant toutes ces années, je vous dois énormément.

Aux DESAR de la promo 2017 et à tous les autres internes croisés, pour les moments festifs et de travail partagés.

À toutes les équipes paramédicales, infirmières, IADES, vous nous apprenez beaucoup.

À mes parents, pour leur amour et leur soutien depuis toutes ces années, je vous dois énormément.

À mes tous mes grands-parents, ma famille pour leur soutien inconditionnel et sans failles.

À mes amis d'ici, Côme, Thibaut, PAP, Paul, Sarah, Eugénie, Antoine votre amitié est toujours tombée à pic, que nos moments de partage et de fête durent longtemps.

À mes amis plus loin, Arthur, Alex, Rody, Anto, Théo, Léo, Stan, Danielou, Yorick, nos retrouvailles sont toujours un plaisir.

À Jess, merci pour ton soutien, ton ouverture d'esprit et ta présence dans les moments difficiles, continuons à profiter à fond.

Table des matières

Remerciements	0
Table des matières	1
Abréviations	2
1 Introduction	3
2 Matériel et méthodes	4
2.1 Population.....	4
2.2 Critères d'inclusion.....	5
2.3 Critères d'exclusion.....	5
2.4 Critère de jugement et objectif principal	5
2.5 Objectif et critères de jugement secondaires	5
2.6 Recueil de données	6
2.7 Analyses statistiques et données manquantes	6
3 Résultats	6
3.1 Population.....	6
3.2 Prise en charge initiale	7
3.3 Épidémiologie descriptive de l'extubation du neurolésé.....	8
3.4 Description des échecs d'extubation.....	9
3.5 Élaboration d'un score, première version (Tableau 7).	9
3.6 Morbi-mortalité	10
4 Discussion	11
5 Limites	14
7 Conclusion	15
Bibliographie	24
RÉSUMÉ	27

Abréviations

SNC : Système nerveux central

AIS : Abbreviated Injury Scale

PEP : Pression expiratoire positive

TC : Traumatisme crânien

HSA : Hémorragie sous-arachnoïdienne

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

HIC : Hématome Intracérébral

HTA : Hypertension artérielle

GCS : Glasgow Coma Scale

PIC : Pression Intracérébrale

DVE : Dérivation ventriculaire externe

VAC : Volume assisté contrôlé

VPC : Ventilation pression contrôlée

VSAI : Ventilation spontanée – aide inspiratoire

VAS : Voies aériennes supérieures

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigu

1 Introduction

Les complications respiratoires sont la première cause de morbi-mortalité chez les patients porteurs de lésions cérébrales en réanimation, notamment par atteinte de l'automatisme respiratoire central, par absence de protection des voies aériennes supérieures et par défaut de toux (1). La ventilation mécanique est l'un des piliers de la prise en charge des patients neurolésés graves, introduite précocement au cours de leur prise en charge tant pour prévenir l'inhalation que pour contrôler les paramètres ventilatoires et limiter les agressions cérébrales secondaires d'origine systémiques (2). Il existe de nombreuses données sur la ventilation mécanique invasive en réanimation, avec actuellement une standardisation des niveaux de pression expiratoire positive, une ventilation mécanique dite protectrice et une amélioration significative des procédures de sevrage de la ventilation et d'extubation (3). Ces pratiques sont appliquées au patient de neuro-réanimation par extension mais le niveau de preuve chez ces patients reste médiocre. Or, comme montré par *Pelosi et coll.* dans une cohorte de 496 patients en 2011, les patients de neuro-réanimation représentent une population particulière, avec un risque accru de ventilation mécanique et de sevrage ventilatoire prolongés, plus de pneumonies associées aux soins et une mortalité plus élevée par rapport à la population générale (5). Ils présentent également plus d'échecs d'extubation, jusqu'à 38% pour *Namen et coll.* en 2001 (6), mis en évidence dans une étude randomisée sur 100 patients de neuro-réanimation concernant la mise en place d'un protocole d'extubation comparativement à des incidences autour de 10% en réanimation générale (7). Les dernières recommandations de 2007 par *Boles et coll.* (8) sur le sevrage de la ventilation mécanique décrivent que le patient doit avoir un état hémodynamique stable, une saturation pulsée en oxygène >90%, une fréquence respiratoire < 35 et un « état mental adapté » afin d'envisager le sevrage de la ventilation. Hormis les paramètres respiratoires et hémodynamiques, il est clair que ces recommandations sont peu adaptées aux patients ventilés avec une lésion cérébrale. *Ko et coll.* en 2009 sur une série de 60

patients ayant répondu aux critères de sevrage recommandés : l'autonomie ventilatoire et la capacité à protéger ses voies aériennes chez les patients neurolésés, ne sont pas évalués par les protocoles habituels (9). *Robba et coll.* ont élaboré des recommandations spécifiques en 2020 sur la prise en charge ventilatoire de ces patients, mais aucune avancée majeure n'a été réalisée sur cette thématique par rapport aux précédentes recommandations (4). L'absence de recommandations spécifiques amène à des pratiques hétérogènes (10). Cela entraîne un retard d'extubation dans cette population, qui n'est pas sans conséquences comme montré par *Coplin et coll.* sur une série prospective de 146 patients neurolésés en 2000 : plus de pneumonies liées aux soins, des durées de séjour et de ventilation augmentées, une mortalité plus importante (27% en cas de retard d'extubation de 3 jours contre 12% sinon), sans diminution des échecs d'extubation (11). La littérature spécifique sur le sujet est donc peu abondante, souvent mono-centrique, avec des effectifs parfois modestes et sans définition homogène de l'échec d'extubation et de son délai de survenue. Il n'existe pas de recommandations incluant les patients neurolésés et les pratiques sont donc hétérogènes. Pour cela, nous avons mis en place l'étude ENIO, coordonnée par l'équipe d'Anesthésie-Réanimation de Nantes, une cohorte prospective internationale de grande ampleur pour caractériser les pratiques actuelles autour de l'extubation des patients neurolésés et établir un score prédictif du succès d'extubation dans les 48 premières heures.

2 Matériel et méthodes

2.1 Population

L'étude ENIO est prospective, observationnelle, internationale et multicentrique et réalisée du 30 juin 2018 au 31 octobre 2020. Devant le caractère purement observationnel, une lettre d'information était fournie au patient ou à ses proches. Un consentement était requis selon la réglementation des pays.

2.2 Critères d'inclusion

Les patients éligibles sont des patients de plus de 18 ans admis en réanimation pour une pathologie cérébrale avec score de Glasgow ≤ 12 , des anomalies à l'imagerie cérébrale et la nécessité d'une ventilation mécanique de plus de 24h parmi : traumatisme crânien, hémorragie sous-arachnoïdienne anévrysmale, AVC hémorragique ou ischémique, tumeur cérébrale, infection du système nerveux central. Les patients étaient inclus le jour de leur première tentative d'extubation.

2.3 Critères d'exclusion

Les patients étaient exclus selon les critères suivants :

- Patients mineurs
- Femmes enceintes
- Traumatisme médullaire > T4 ou traumatisme thoracique avec un score AIS >2
- Arrêt cardiaque ressuscité
- Limitation des thérapeutiques actives de réanimation dans les 24 premières heures ou extubation terminale durant la prise en charge
- Comorbidités respiratoires majeures définies par une oxygénothérapie à domicile, ou une BCPO score de GOLD > II

2.4 Critère de jugement et objectif principal

Le critère de jugement principal est le succès d'extubation à 48 heures de la première tentative (8), et l'objectif principal est d'établir l'épidémiologie des échecs d'extubation.

2.5 Objectif et critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires sont l'épidémiologie de la ventilation mécanique initiale, de la sédation, du sevrage ventilatoire, des infections respiratoires, les causes de réintubation, durée de ventilation mécanique, la mortalité en réanimation et à l'hôpital.

2.6 Recueil de données

Nous avons recueilli les données démographiques de base : âge et sexe, comorbidités majeures (pulmonaires, cardio-vasculaires, tabagisme actif, diabète et antécédents carcinologiques < 5 ans), le motif d'admission, le score de Glasgow le plus bas enregistré ; la prise en charge neurochirurgicale ; les paramètres ventilatoires détaillés aux 1^{er}, 3^{ème}, 7^{ème} jour et le jour de l'extubation : mode ventilatoire, volume courant, pression expiratoire positive, pression de plateau, la fréquence respiratoire et la fraction inspirée en oxygène ; les médicaments administrés à visée hypnotique à J1, J3 et J7. Les données ont été recueillies par les équipes en charge des patients, sans financement extérieur.

2.7 Analyses statistiques

Les patients ont été séparés en 2 groupes : avec et sans échecs d'extubation à 48 heures. Les données brutes ont été fournies sans test statistiques à ce stade. Le délai d'échec d'extubation a été décrit. Pour la création du score prédictif du succès d'extubation, un échantillon de 624 patients sans aucune donnée manquante a été utilisé. Les deux-tiers de cet échantillon ont été utilisés pour créer le score et un tiers pour le valider. Les variables continues ont été transformées en variables catégorielles puis 14 ont été sélectionnées avec une régression linéaire LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operation).

3 Résultats

3.1 Population

1794 patients ont été inclus dans l'étude entre juin 2018 et octobre 2020 ; 831 (46,6%) patients étaient pris en charge pour un traumatisme crânien, 613 (34,4%) pour une hémorragie intracérébrale, 318 (17,8%) pour une hémorragie sous-arachnoïdienne, 176 (9,9%) pour un AVC ischémique, 100 (5,6%) pour une tumeur du système nerveux central et 80 (4,5%) pour une infection du système nerveux central. Dans cette cohorte, nous avons enregistré 188 échecs d'extubation dans les 48 premières heures soit 13,4% et 265 échecs

d'extubation (14,9%) sur l'ensemble de la cohorte sans limite de temps. Les patients étaient peu comorbides avec 555 patients (31,1%) atteints d'hypertension artérielle, 382 (21,4%) avec un tabagisme actif, 218 (12%) avec un diabète, et peu de comorbidités cardiaques et respiratoires (3-4%). Le score de Glasgow le plus bas à l'admission était à 7 [3, 12] dans les deux groupes. Le ratio femme/homme est identique entre les groupe à 1/3 (611 femmes pour 1154 hommes). L'âge médian est de 55 [17, 94] ans sur la cohorte. Les pays ayant inclus le plus de patients sont la France, le Mexique et l'Italie. Les patients proviennent de 57 centres répartis dans 19 pays (Figure 1) :

- | | |
|--|--|
| - Argentine, 1 centre, 46 patients (2,6%) | - Italie, 7 centres, 166 patients (9,3%) |
| - Bangladesh, 1 centre, 2 patients (0,1%) | - Japon, 3 centres, 57 patients (3,2%) |
| - Belgique, 1 centre, 22 patients (1,2%) | - Lybie, 3 centres, 19 patients (1,1%) |
| - Canada, 1 centre, 18 patients (1%) | - Mexique, 12 centres, 266 patients (14,9%) |
| - Égypte, 1 centre, 1 patient (0,1%) | - Pays-Bas, 4 centres, 60 patients (3,4%) |
| - Espagne, 2 centres, 31 patients (1,7%) | - Qatar, 1 centres, 24 patients (1,3%) |
| - États-Unis, 1 centre, 19 patients (1,1%) | - Royaume-Uni, 3 centres, 57 patients (3,2%) |
| - France, 10 centres, 754 patients (42,3%) | - Suisse, 3 centres, 82 patients (3,6%) |
| - Grèce, 1 centre, 34 patients (1,9%) | - Uruguay, 1 centre, 37 patients (2,1%) |
| - Inde, 4 centres, 89 patients (5%) | |

3.2 Prise en charge initiale

Sur l'ensemble de la cohorte, 718 (40%) patients ont eu un monitoring invasif de la pression intracrânienne, 70 (3,9%) patients ont reçu une hypothermie thérapeutique et 103 (5,8%) patients ont été placés en coma barbiturique. De plus 718 (40%) ont été opérés d'une neurochirurgie, 65 (33,5%) dans le groupe échec et 653 (41,1%) dans le groupe succès. 495 (27,7%) patients ont bénéficié d'une pose de dérivation ventriculaire externe, 64 (33%) dans le groupe échec et 431 (27,1%) dans le groupe succès. Le mode ventilatoire en volume

contrôlé était majoritaire au sein de la cohorte (1157 patients (65%) à J1), avec une augmentation de l'incidence de la ventilation en pression assistée à J7. Les niveaux de PEP (5 [0, 20], mmHg) et de pression de plateau (16 [5, 36] mmHg) étaient identiques entre les groupes et stable de J1 à J7 (tableau en annexes). Les données de gazométrie artérielle sont comparables, stables et dans les normes de J1 à J7 (données annexes). La sédation était réalisée par midazolam (791 patients (44,3%)) et propofol (1075 (60,3%)). Le 7ème jour, 311 patients (17,4%) recevaient du propofol (48 (24,7%) dans le groupe échec contre 263 (16,5%) dans le groupe succès) ; 237 patients (13,3%) recevaient du midazolam (22 (11,3%) dans le groupe échec contre 215 (13,5%) dans les succès

3.3 Épidémiologie descriptive de l'extubation du neurolésé

Concernant les pratiques autour de l'extubation, 114 patients (58,8%) ont eu un arrêt programmé de la nutrition entérale dans le groupe échec, 672 patients (42,3%) dans le groupe succès. Les épreuves de sevrage étaient réalisées sur différents supports : pièce en T chez 63 patients (32,5%) du groupe échec versus 401 patients (25,2%) dans le groupe succès, en pression positive continue pour 55 patients (28,4%) du groupe échec versus 298 patients (18,7%) du groupe succès ou en aide inspiratoire pour 92 patients (47,4%) du groupe échec versus 454 patients (28,6%) du groupe succès. Les durées médianes de ces épreuves étaient de 60 minutes [0,360] pour les épreuves sur pièce en T et en pression positive et de 120 minutes [1, 360] pour l'aide inspiratoire, dans les deux groupes. À propos de l'évaluation neurologique, le score de Glasgow médian était à 11 [4,14] dans le groupe échec versus 11 [3,14] dans le groupe succès. La poursuite oculaire était présente chez 138 patients (71%) du groupe succès versus 838 patients (52,7%) du groupe succès. Concernant les voies aériennes supérieures, 96 patients (39,5%) du groupe échec avaient des aspirations endo-trachéales fréquentes versus 386 (24,3%) dans le groupe succès et 38 (19,5%) patients avaient une toux faible ou absente dans le groupe échec versus 129 (8,2%) patients dans le groupe succès. Quarante-quatre (23%) patients présentaient une

absence de déglutition dans le groupe échec versus 143 (9%) dans le groupe échec succès. De manière moins marquée, le réflexe nauséeux était présent chez 97 patients (50%) dans le groupe échec versus 653 patients (41%) dans le groupe succès.

3.4 Description des échecs d'extubation

Cent quatre-vingt-huit (13,9%) patients ont nécessité une réintubation dans les 48 premières heures, sur les 1346 patients chez qui une extubation a été effectuée, avec exclusion des trachéotomies premières. Si l'on regarde au 5^{ème} jour, le nombre de réintubations s'élève à 235 (17,4%). Les motifs d'admission ainsi que le score de Glasgow le plus bas dans les 24 heures précédant l'intubation ne semblent pas différer entre les deux groupes. Le ratio femme/homme est identique entre les groupes à 1/3. Les patients présentant un échec d'extubation semblent plus âgés (58 [18, 94] ans versus 52 [18, 91] ans), avec plus de lésions de fosse postérieure dans le groupe échec d'extubation : 16 patients (8,2%) contre 84 (5,3%). Les patients avec un échec d'extubation étaient réintubés pour des raisons respiratoires (56%), pour une défaillance des voies aériennes supérieures (41%), pour cause neurologique (35%) et seulement 2.6% pour cause cardiaque. Dans les suites de l'extubation, 13 (6.7%) patients ont eu de la ventilation non-invasive et 27 (13.9%) patients de l'oxygénothérapie haut débit à visée curative dans le groupe échec d'extubation, versus 55 (3.5%) et 71 (4.5%) dans le groupe succès. On note également des différences dans l'utilisation de la ventilation non-invasive prophylactique (20 (10.3%) dans le groupe échec versus 95 (6%) dans le groupe succès) comme dans l'oxygénothérapie haut-débit prophylactique : 26 (13.4%) dans groupe échec versus 127 (8%) dans le groupe succès.

3.5 Élaboration d'un score, première version (Tableau 8).

Cette première version est construite sur un échantillon de 624 patients sans aucune donnée manquante sur une sélection de 14 variables comme décrit en 2.7. Les variables qui ressortent de l'analyse statistiques sont, par ordre d'importance : la présence d'une toux,

la fréquence des aspirations endo-trachéales, le score de Glasgow avec un seuil à 12, la présence d'une déglutition, la présence d'une déglutition et le délai d'extubation.

Le score d'un patient est la somme des points de chaque item (cf. Tableau 7).

Le score tel que présenté possède une AUC à 0,67 dans la cohorte de validation et 0,71 dans la cohorte de création.

3.6 Morbi-mortalité

Concernant les infections respiratoires, on note plus de pneumonies liées aux soins dans le groupe échec 125 (64,4%) épisodes, versus 522 (32,8%) épisodes dans le groupe succès.

Nous avons observé 23 (11,9%) épisodes de SDRA de gravité modérée à sévère dans le groupe échec contre 105 (6,6%) épisodes dans le groupe succès. La mortalité était à 10% en réanimation et 14% en intra-hospitalier.

4 Discussion

Dans notre cohorte internationale sur le sevrage de la ventilation mécanique des patients neurolésés, réalisée dans 57 centres et incluant 1784 patients, nous avons mis en évidence un taux d'échec d'extubation à 13,4% dans les 48 heures. Alors même que ce délai ne fait pas l'objet d'un consensus dans la littérature, notre étude montre que plus de 90% des échecs d'extubation ont lieu dans les 5 premiers jours.

Nos données se rapprochent de celles de *Miltiades et coll.* (7) qui ont montré qu'un délai à 96h permet de monitorer 90% des échecs d'extubation. Le motif de réintubation n'était pas connu (recueil rétrospectif) mais leur cohorte comportait presque 100000 patients sur une période de 12 ans. A contrario, *Thille et coll.* (15) en 2011 avaient défini l'échec au bout de seulement 24h, mais sur une cohorte monocentrique de 340 patients. Ce type de délai court correspond plus à une population de réanimation générale (8) dont les échecs d'extubation sont plutôt liés à des causes cardiaques ou respiratoires dont nos patients neurolésés sont le plus souvent indemnes. L'allongement du délai pour les patients de neuroréanimation comme dans notre étude semble donc plus pertinent, chez qui la réintubation survient dans pour des défaillances des voies aériennes ou neurologique, qui mettent plus de temps à être cliniquement significatives. De plus, on voit que la ventilation non-invasive est plus utilisée dans le groupe échec, que ce soit en prophylactique ou en curatif et que la ventilation non-invasive retarde les réintubations (16,17). *Thille et coll.* a dans d'autres études (18,19) défini le délai d'échec d'extubation à 7j. Le plus récemment, en 2019, dans une étude prospective randomisée de 648 patients étudiant les effets de la combinaison de l'oxygénothérapie haut-débit et de la ventilation non-invasive sur le taux de réintubation. Compte-tenu de l'utilisation de la ventilation non invasive dans ces études, ce délai semble adapté. Une nouvelle définition de l'échec d'extubation est donc possible avec cette étude. Le délai de 5 jours semble le plus pertinent chez les patients neurolésés, au vu des données de la littérature et de notre étude spécifique sur le sujet.

Il existe trois cohortes prospectives publiées en 2017 s'intéressant à la prédiction du succès d'extubation des patients de neuro-réanimation. L'étude d'*Asehnoune et coll.* (12), élaborée sur 437 patients dans 3 centres a abouti à la création du score VISAGE, incluant l'âge (> 40 ans), le score de Glasgow supérieur à 10, la poursuite visuelle et la déglutition. Un score ≥ 3 permet est compatible avec un succès d'extubation chez 90% des patients.

Une autre de *Godet et coll.* (14), monocentrique sur 140 patients, avec un échec d'extubation défini à 48h, utilisait le Coma-Recovery Scale dans son item visuel et un examen clinique détaillé des fonctions des voies aériennes supérieures (toux, déglutition et réflexe nauséeux). Le score établi possède une AUC à 0,82. Néanmoins dans cette étude, la nécessité de ventilation non-invasive classait les patients en échec d'extubation, ce qui est discutable car cette définition est rarement retenue. Enfin, l'étude de *McCredie et coll.* (13), sur 192 patients (3 centres), retrouvait comme critères de succès d'extubation l'âge, la présence d'une toux et la balance hydrique, mais aucun critère sur le niveau de conscience. Le taux d'échec rapporté était de 21% avec un délai de succès défini au-delà de 72h. Outre leur caractère monocentrique pour la plupart et les variations dans la définition du succès d'extubation, aucun score n'a bénéficié d'une cohorte de validation externe ; leur généralisation dans d'autres contextes est par conséquent discutable. Notre cohorte permettra de créer un score et de le valider en réalisant une répartition aléatoire des patients entre la cohorte de création et la cohorte de validation du score.

L'évaluation du statut neurologique au moment de l'extubation reste une problématique et l'usage du seul score de Glasgow est critiqué. Il est utilisé dans l'évaluation de la sévérité neurologique du patient traumatisé crânien en pré-hospitalier (20) et semble donc insuffisant en réanimation, sous ventilation mécanique invasive (6,21). Il est néanmoins largement utilisé en cours d'hospitalisation. Il s'agit du seul paramètre évaluant la vigilance des patients, qui ressort significativement dans notre étude. Le seuil identifié était à 12, plus élevé que dans les études de *Anderson et coll.* (GCS entre 7 et 9) (22) ou *Namen et coll.*

(6) qui trouvait une limite à 8. Il s'agissait néanmoins d'études monocentriques avec des effectifs plus modestes de 339 et 100 patients respectivement, et des calculs différents du score de Glasgow, notamment pour l'item verbal côté à 1 pour tous les patients. La présence d'une poursuite visuelle mise en évidence par *Asehnoune et coll.* (12) n'est pas retrouvée ici et semble même être retrouvée plus fréquemment dans le groupe échec (138 patients (71%) contre 838 patients (52,7%)). Les alternatives telles que le FOUR score ou la Coma Recovery Scale-revised sont d'élaboration plus récente mais leur utilisation n'est pas répandue dans tous les centres. Cette étude met à nouveau en lumière le rôle prépondérant des voies aériennes supérieures dans les échecs d'extubation, avec des aspirations trachéales plus fréquentes et une toux faible ou absente chez les patients présentant un échec. La présence d'une toux était un paramètre déjà identifié par *McCredie et coll.*(13) et *Godet et coll.*(14) en 2017, son importance est ici confirmée, étant l'élément le plus pondéré de notre score. La déglutition et les aspirations endo-trachéales, qui ne différaient pas dans les précédentes études (sauf chez *Godet et al.*) sont également ici des facteurs importants qui s'intègrent dans le score. Il s'agit cependant d'une évaluation grossière mais facilement réalisable en routine, l'évaluation objective de la déglutition par fibroscopie ou vidéofluoroscopie (23) étant peu accessible.

Concernant les conséquences potentielles de l'échec d'extubation, l'effet sur la mortalité ne semble pas ici prépondérant contrairement aux études précédentes comparé à la cohorte de 340 patients de *Thille et coll.* de 2011 avec 50% de mortalité en cas de réintubation, mais concernant surtout les patients avec des comorbidités respiratoires et cardiaques qui étaient peu présents dans notre cohorte. L'incidence plus élevée des pneumonies associées aux soins dans le groupe échec suggère que l'extubation retardée ou échouée semble majorer leur survenue. Néanmoins on ne peut savoir si ces pneumonies liées aux soins préexistaient à l'extubation et pourraient en être la cause (11). D'ailleurs dans la cohorte de *McCredie*, la présence d'une analyse bactériologique positive des sécrétions respiratoires était corrélée

avec un retard d'extubation, suggérant bien l'interaction entre infection respiratoire et extubation retardée ou échouée. On trouve également plus de SDRA modérés à sévères suggérant ainsi la morbidité associée aux échecs d'extubation, dans des proportions similaires aux cohortes les plus récentes (12–14).

5 Limites

La cohorte ENIO est une étude observationnelle internationale avec des données manquantes mais en faible proportion, avec moins de 3% à l'exception de 4 items. L'étude ne comportait pas de score de gravité initiale, seulement le score de Glasgow, ni de suivi à moyen ou long terme sur le devenir neurologique, essentiellement par absence de financement extérieur. Il existe cependant trop peu de données robustes suggérant une altération du pronostic fonctionnel après un échec d'extubation dans cette population. La mesure de la récupération fonctionnelle dans cette cohorte semblait peu pertinente, au moment de sa conception et difficilement réalisable. Les performances du score sont sujettes à amélioration, mais les paramètres utilisés sont novateurs par rapport aux scores préexistants. Certaines mesures sont subjectives (score de Glasgow, poursuite visuelle, tentatives de déglutition), néanmoins il n'existe pas de « Gold standard » pour l'évaluation de l'état de conscience et le score de Glasgow reste maniable et le plus utilisé en clinique. La barrière de la langue peut également être un frein malgré l'utilisation courante de l'anglais en recherche et notre CRF a été traduit en espagnol par un des investigateurs argentins. Au moment de la finalisation de ce manuscrit, l'analyse définitive des données est en cours.

7 Conclusion

L'étude ENIO est à l'heure actuelle la plus grande cohorte de patient de neuro-réanimation s'intéressant aux pratiques d'extubation et nous offre un aperçu des pratiques actuelles à travers le monde. Elle ouvre la voie à des études interventionnelles qui pourraient s'attacher à évaluer une stratégie d'extubation utilisant le score, ou de s'intéresser à la trachéotomie précoce pour les patients les plus à risque, avec la puissance et le niveau de preuve adéquat. ENIO marque également la naissance d'un réseau international sur cette thématique, dans lequel les équipes nantaises en anesthésie-réanimation occuperont une place majeure.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

	Échec (n= 194)	Succès (n= 1590)	Cohorte (n= 1794)
Femme/homme (%)	62 (32%) / 132 (68%)	549 (34,5%) / 1022 (64,3%)	611 (34,2%) / 1154 (64,7%)
Âge, années (DS)	54,3 (17,4)	52 (18,4)	52,3 (18,3)
Traumatisme crânien	68 (35%)	763 (48%)	831 (46,6%)
Hématome intracérébral	79 (40,7%)	534 (33,6%)	613 (34,4%)
Hémorragie sous-arachnoïdienne	32 (16,5%)	286 (18%)	318 (17,8%)
AVC ischémique	21 (10,8%)	155 (9,7%)	176 (9,9%)
Tumeur SNC	11 (5,7%)	89 (5,6%)	100 (5,6%)
Infection SNC	7 (3,6%)	73 (4,6%)	80 (4,5%)
Fosse postérieure	16 (8,2%)	84 (5,3%)	100 (5,6%)
Comorbidités			
Pathologie respiratoire chronique	12 (6,2%)	58 (3,6%)	70 (3,9%)
Ins. Cardiaque	7 (3,6%)	49 (3,1%)	56 (3,1%)
Hypertension artérielle	75 (38,7%)	480 (30,2%)	555 (31%)
Diabète	24 (12,4%)	194 (12,2%)	218 (12,2%)
Tabagisme actif	39 (20%)	343 (21,6%)	382 (21,4%)
Néoplasie <5 ans	10 (5,2%)	64 (4%)	74 (4%)
Caractéristiques à l'admission			
Score de Glasgow (médiane)	7 [3, 12]	7 [3, 12]	7 [3, 12]
Oculaire	1 [1, 4]	1 [1, 4]	1 [1, 4]
Verbal	1 [1, 5]	1 [1, 5]	1 [1, 5]
Moteur	4 [1, 6]	4 [1, 6]	4 [1, 6]

Légende : AVC : accident vasculaire cérébral SNC : système nerveux central

Tableau 2 : Prise en charge neurochirurgicale et en réanimation

	Échec (n= 194)	Succès (n= 1590)	Cohorte (n= 1794)
Capteur de pression intracrânienne	79 (40,7%)	639 (40,2%)	718 (40,2%)
Dérivation ventriculaire externe	64 (33%)	431 (27%)	495 (27,7%)
Hypothermie	6 (3,1%)	64 (4%)	70 (3,9%)
Barbituriques	8 (3,1%)	95 (6%)	103 (5,8%)
Évacuation d'une lésion	65 (33,5%)	653 (41,1%)	718 (40,2%)
Craniectomie décompressive	31 (16%)	315 (19,8%)	346 (19,4%)

Tableau 3 : Paramètres de ventilation mécanique et de sédation à J1, J3 et J7 de l'admission

	Échec (n= 194)	Succès (n= 1590)	Cohorte (n= 1794)
VAC			
J1	137 (70.6%)	1020 (64.2%)	1157 (64.9%)
J3	93 (47.9%)	661 (41.6%)	754 (42.3%)
J7	45 (23.2%)	334 (21%)	379 (21.2%)
VSAI			
J1	22 (11.3%)	157 (9.9%)	179 (10%)
J3	51 (26.3%)	307 (19.3%)	358 (20.1%)
J7	64 (33%)	291 (18.3%)	355 (19.9%)
VPC			
J1	28 (14.4%)	340 (21.4%)	368 (20.6%)
J3	22 (11.3%)	227 (14.3%)	249 (14%)
J7	16 (8.2%)	123 (7.7%)	139 (7.8%)
Propofol			
J1	127 (65.5%)	948 (59.6%)	1075 (60.3%)
J3	83 (42.8%)	588 (37%)	671 (37.6%)
J7	48 (24.7%)	263 (16.5%)	311 (17.4%)
Midazolam			
J1	83 (42.8%)	708 (44.5%)	791 (44.3%)
J3	55 (28.4%)	483 (30.4%)	538 (30.2%)
J7	22 (11.3%)	215 (13.5%)	237 (13.3%)

VAC : volume assisté contrôlé VSAI : ventilation spontanée avec aide inspiratoire

VPC : ventilation pression contrôlée

Tableau 4 : Données jour le jour de l'extubation

	Échec (n= 194)	Succès (n= 1590)	Cohorte (n= 1794)
Données générales			
Arrêt nutrition entérale	114 (58,8%)	672 (42,3%)	786 (44,1%)
Test de fuite	71 (36,6%)	411 (25,8%)	482 (27%)
Corticoïdes	40 (20,6%)	223 (25,8%)	263 (14,7%)
Extubation accidentelle	18 (9,3%)	59.0 (3.7%)	77 (4.3%)
Épreuve de sevrage (durée en min, médiane)			
Pièce en T	63 (32,5%) (60)	401 (25,2%) (60)	464 (26%) (60)
CPAP	55 (28,4%) (120)	298 (18.7%) (120)	353 (19,8%) (120)
VPC	92 (47,4%) (60)	454 (28,6%) (60)	546 (30,6%) (60)
Données ventilatoires (médiane)			
Volume courant, ml	458 [270, 700]	480 [249, 926]	478 [249, 926]
PEP, mmHg	5 [0, 14.0]	5 [0, 20.0]	5 [0, 20.0]
Paramètres vitaux , (médiane)			
PAS, mmHg	140 [98, 185]	137 [66, 200]	138 [66, 200]
Température, C	37,2 [35, 39,9]	37 [35, 39,9]	37 [35, 39,9]
SpO ₂ , %	97 [89, 100]	98 [40, 100]	98 [40, 100]
Voies aériennes			
Absence de déglutition	44 (22.7%)	143 (9%)	187 (10.5%)
Réflexe nauséux présent	97 (50%)	653 (41.1%)	750 (42.0%)
Aspirations trachéales fréquentes	96 (39,5%)	386 (24,3%)	482 (26.9%)
Toux faible	38 (19,5%)	129 (8,2%)	167 (9,3%)
Neuro			
Poursuite oculaire	138 (71.1%)	838 (52.7%)	976 (54.7%)
GCS, médian	11 [4,14]	11 [3,14]	11 [3,14]
Oculaire	4 [1, 4]	4 [1, 4]	4 [1, 4]
Verbal*	1 [1, 4]	1 [1, 4]	1 [1, 4]
Moteur	6 [1, 6]	6 [1, 6]	6 [1, 6]

Légende : GCS : Glasgow Coma Scale, PAS : pression artérielle systolique, PEP : pression expiratoire positive

*4 si le patient tente de parler, 1 si non

Tableau 5 : Proportion des échecs d'extubation en fonction du temps

Échecs J2	Échecs J5	Échecs au-delà J7
188 (13,9%)	235 (17,4%)	244 (17,8%)

Sur un échantillon de 1346 ayant eu une tentative d'extubation (exclusion des trachéotomies premières)

Tableau 6 : Morbidité et mortalité des patients de la cohorte ENIO

	Échec (n= 194)	Succès (n= 1590)	Cohorte (n=1794)
Durée de séjour en réa, médiane	19 [0,73]	12 [0, 385]	13 [0, 385]
Trachéotomies, total	71 (36.6%)	372 (23.4%)	443 (24.8%)
Pour troubles des VAS	30 (15.5%)	64 (4%)	
Oxygénothérapie et ventilation			
Ventilation non-invasive	34 (17.5%)	153 (9.6%)	187 (10.5%)
Prophylactique	20 (10.3%)	95 (6.0%)	115 (6.4%)
Curative	13 (6.7%)	55 (3.5%)	68 (3.8%)
OHD curative	27 (13.9%)	71 (4.5%)	98 (5.5%)
OHD prophylactique	26 (13.4%)	127 (8%)	153 (8.6%)
Mortalité réa	19 (9.8%)	167 (10.5%)	186 (10.4%)
Mortalité hospit.	29 (14.9%)	232 (14.6%)	261 (14.6%)
Limitation des thérapeutiques actives	16 (8.2%)	134 (8.4%)	150 (8.4%)

Légende : OHD : oxygénothérapie haut-débit VAS : voies aériennes supérieures

Tableau 7 : Infections associées aux soins

	Échec (n= 194)	Succès (n= 1590)	Cohorte (n=1794)
Pneumonies associées aux soins, séjour	125 (64,4%)	522 (32,8%)	647 (36,3%)
Pneumonies associées aux soins, après la 1 ^{ère} épreuve de déventilation	65 (33,5%)	129 (8%)	194 (10,9%)
Bronchites associées aux soins, après la 1 ^{ère} épreuve de déventilation	30 (15,5%)	113 (7%)	143 (8%)
SDRA, modéré ou sévère	23 (11,9%)	105 (6,6%)	128 (7,2%)

Légende : SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigu, selon les critères de Berlin (fig.4)

Tableau 8 : Variables du score prédictif de succès d'extubation

Aspirations endo-trachéales	Points
Fréquentes	23
Peu fréquentes	0
Toux	
Vigoureuse	0
Faible ou absente	38
Délai extubation (jours)	
0-1	0
>1	2
Fréquence respiratoire	
[9-18[0
[18-41]	5
Déglutition	
Oui	0
Non	12
Score de Glasgow	
[3-12[20
[12-15]	0

Figure 1- Répartition des inclusions

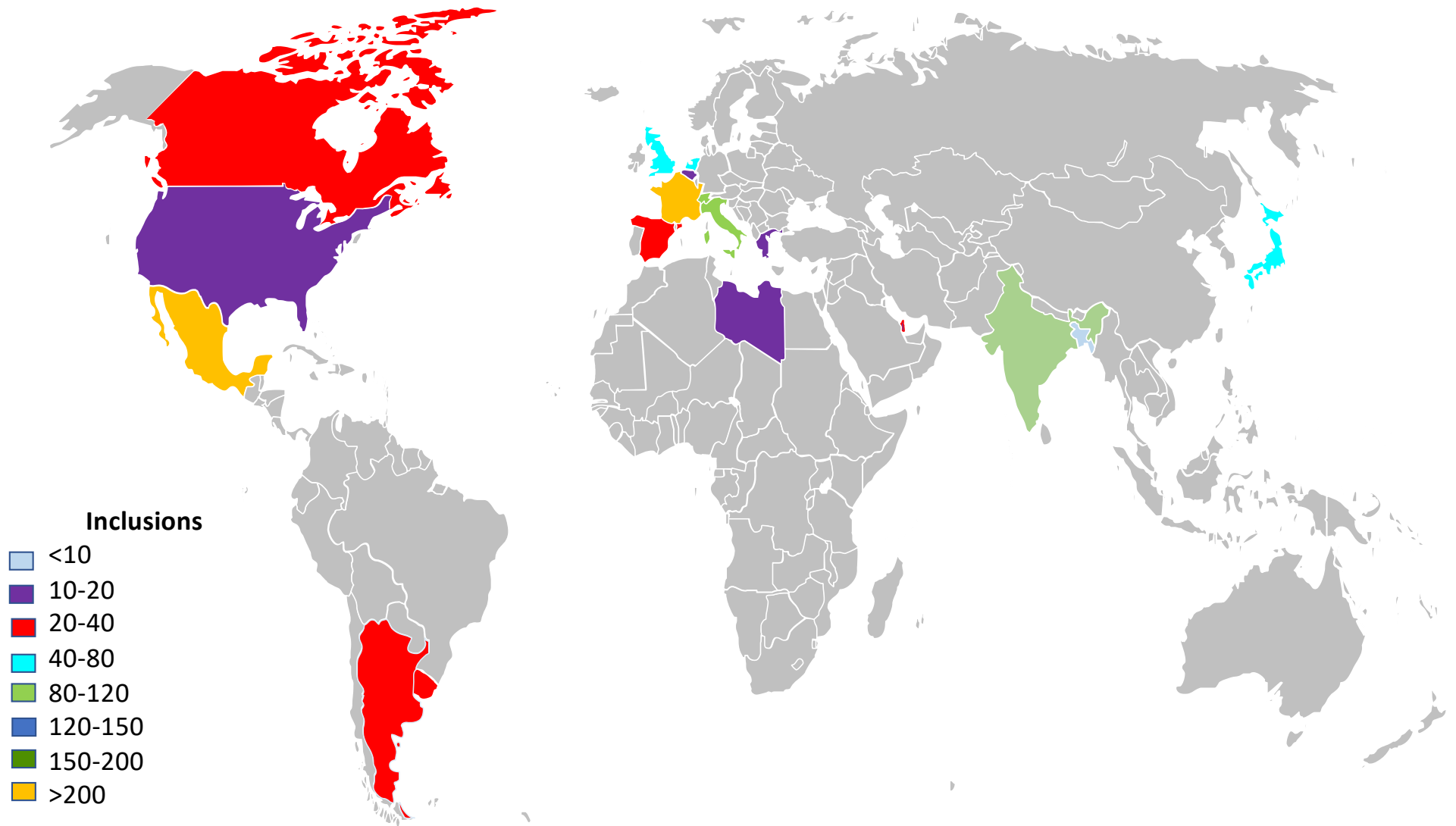


Figure 2 Courbe ROC TRAIN AUC 0.71(95% CI : 0.64-0.79)

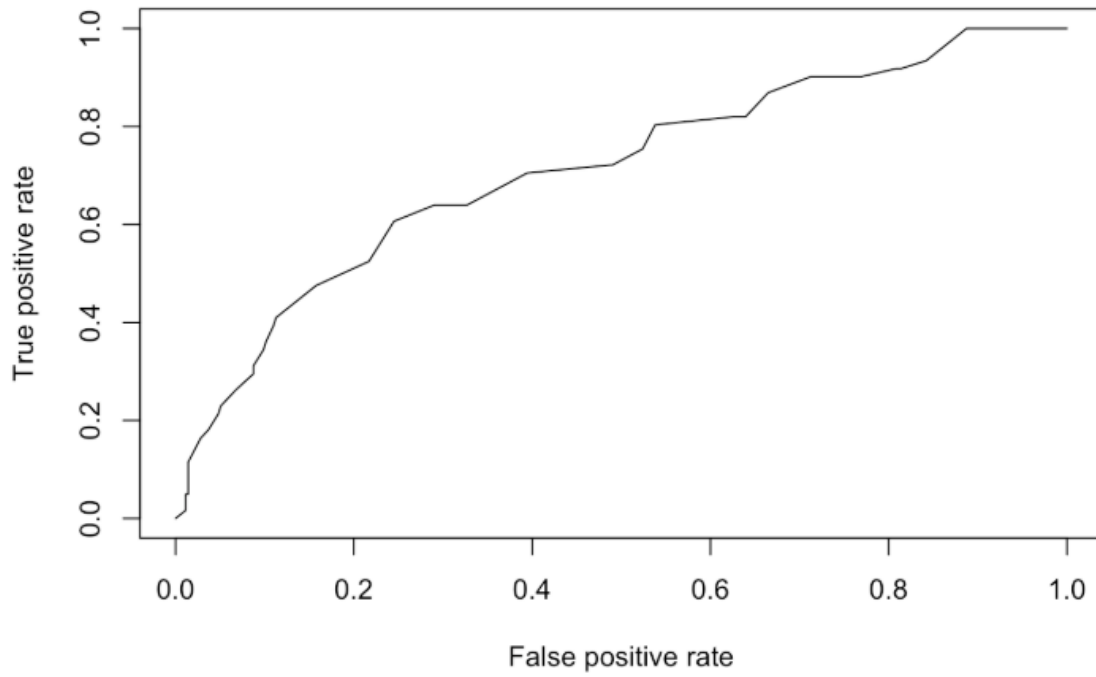
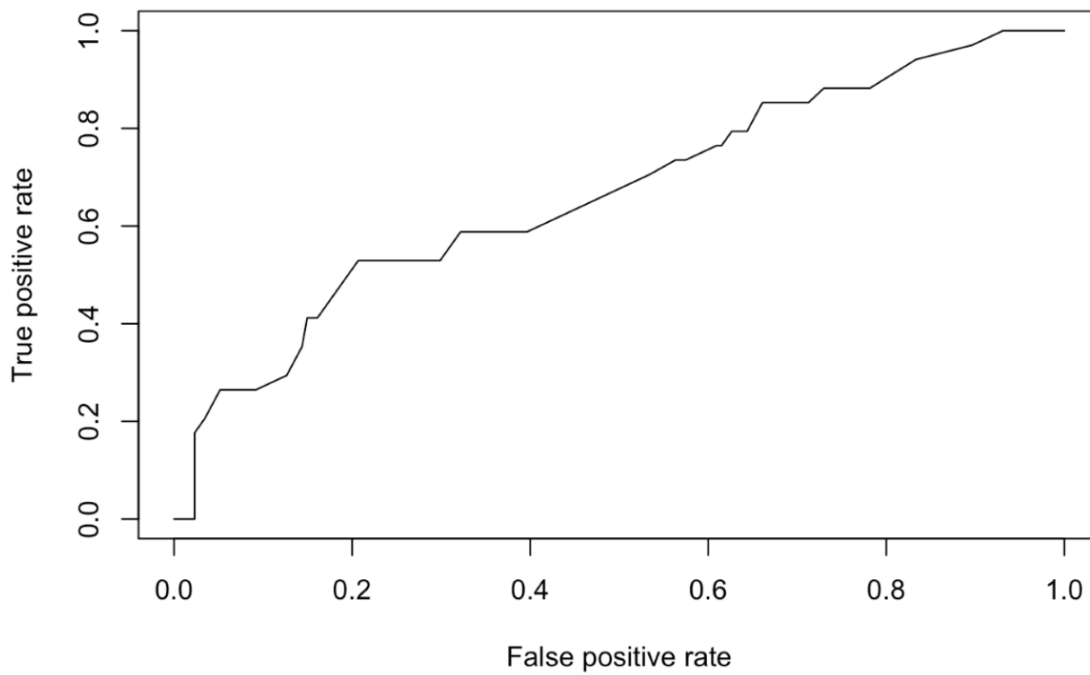


Figure 3 - courbe ROC TEST, AUC 0.67 (95% CI : 0.56-0.77)



Bibliographie

1. Seder DB, Bösel J. Airway management and mechanical ventilation in acute brain injury. In: Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 6 sept 2021]. p. 15-32. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444636003000027>
2. Rosenfeld JV, Maas AI, Bragge P, Morganti-Kossmann MC, Manley GT, Gruen RL. Early management of severe traumatic brain injury. *The Lancet*. 22 sept 2012;380(9847):1088-98.
3. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, et al. Evolution of Mechanical Ventilation in Response to Clinical Research. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 janv 2008;177(2):170-7.
4. Robba C, Poole D, McNett M, Asehnoune K, Bösel J, Bruder N, et al. Mechanical ventilation in patients with acute brain injury: recommendations of the European Society of Intensive Care Medicine consensus. *Intensive Care Med*. 11 nov 2020;1-14.
5. Pelosi P, Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Anzueto A, Putensen C, Raymondos K, et al. Management and outcome of mechanically ventilated neurologic patients. *Crit Care Med*. juin 2011;39(6):1482-92.
6. Namen AM, Ely EW, Tatter SB, Case LD, Lucia MA, Smith A, et al. Predictors of Successful Extubation in Neurosurgical Patients. 2001;163:7.
7. Miltiades AN, Gershengorn HB, Hua M, Kramer AA, Li G, Wunsch H. Cumulative Probability and Time to Reintubation in U.S. ICUs. *Crit Care Med*. mai 2017;45(5):835-42.
8. Boles J-M, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J*. mai 2007;29(5):1033-56.
9. Ko R, Ramos L, Chalela JA. Conventional weaning parameters do not predict extubation failure in neurocritical care patients. *Neurocrit Care*. 2009;10(3):269-73.
10. Navalesi P, Bruni A, Garofalo E, Biamonte E, Longhini F, Frigerio P. Weaning off mechanical ventilation: much less an art, but not yet a science. *Ann Transl Med*. déc 2019;7(Suppl 8):S353.
11. Coplin WM, Pierson DJ, Cooley KD, Newell DW, Rubenfeld GD. Implications of Extubation Delay in Brain-Injured Patients Meeting Standard Weaning Criteria. *Am J Respir Crit Care Med*. mai 2000;161(5):1530-6.
12. Asehnoune K, Seguin P, Lasocki S, Roquilly A, Delater A, Gros A, et al. Extubation Success Prediction in a Multicentric Cohort of Patients with Severe Brain Injury. *Anesthesiology*. 1 août 2017;127(2):338-46.
13. McCredie VA, Ferguson ND, Pinto RL, Adhikari NKJ, Fowler RA, Chapman MG, et

- al. Airway Management Strategies for Brain-injured Patients Meeting Standard Criteria to Consider Extubation. A Prospective Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc*. 1 janv 2017;14(1):85-93.
14. Godet T, Chabanne R, Marin J, Kauffmann S, Futier E, Pereira B, et al. Extubation Failure in Brain-injured Patients: Risk Factors and Development of a Prediction Score in a Preliminary Prospective Cohort Study. *Anesthesiology*. janv 2017;126(1):104-14.
15. Thille AW, Harrois A, Schortgen F, Brun-Buisson C, Brochard L. Outcomes of extubation failure in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med*. déc 2011;39(12):2612-8.
16. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 4 juin 2015;372(23):2185-96.
17. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguía C, González M, et al. Noninvasive Positive-Pressure Ventilation for Respiratory Failure after Extubation. *N Engl J Med*. 10 juin 2004;350(24):2452-60.
18. Thille AW, Boissier F, Ben Ghezala H, Razazi K, Mekontso-Dessap A, Brun-Buisson C. Risk Factors for and Prediction by Caregivers of Extubation Failure in ICU Patients: A Prospective Study*. *Crit Care Med*. mars 2015;43(3):613-20.
19. Thille AW, Boissier F, Ben-Ghezala H, Razazi K, Mekontso-Dessap A, Brun-Buisson C, et al. Easily identified at-risk patients for extubation failure may benefit from noninvasive ventilation: a prospective before-after study. *Crit Care*. 2016;20:48.
20. Sternbach GL. The Glasgow coma scale. *J Emerg Med*. juill 2000;19(1):67-71.
21. Vidotto MC, Sogame LCM, Gazzotti MR, Prandini MN, Jardim JR. Analysis of risk factors for extubation failure in subjects submitted to non-emergency elective intracranial surgery. *Respir Care*. déc 2012;57(12):2059-66.
22. Anderson C, Bartscher J, Scripko P, Biffi A, Chase D, Guanci M, et al. Neurologic Examination and Extubation Outcome in the Neurocritical Care Unit. *Neurocrit Care*. 1 déc 2011;15:490-7.
23. Mandaville A, Ray A, Robertson H, Foster C, Jesser C. A retrospective review of swallow dysfunction in patients with severe traumatic brain injury. *Dysphagia*. juin 2014;29(3):310-8.

Vu, le Président du Jury,



Professeur Karim ASEHNOUNE

Vu, le Directeur de Thèse,



Docteur Raphaël CINOTTI

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

RÉSUMÉ

NOM : MOUCLIER

PRENOM : Nicolas

Stratégies d'extubation en neuro-réanimation et association avec le devenir.
Cohorte internationale multicentrique ENIO.

RESUMÉ

Introduction : Les patients neurolésés sévères présentent une ventilation mécanique invasive prolongée et un sevrage compliqué de la ventilation. Il n'y a pas de recommandations des sociétés savantes dans cette thématique. Le but de cette étude est de décrire l'épidémiologie de l'extubation en neuro-réanimation et élaborer un score prédictif de succès d'extubation.

Matériel et méthode : Étude prospective observationnelle multicentrique internationale. Les patients inclus présentaient un score de Glasgow ≤ 12 à l'admission une durée de ventilation mécanique invasive ≥ 24 heures. Examen clinique standardisé le jour de la première tentative d'extubation. Élaboration d'un score prédictif de succès d'extubation par une régression linéaire de type LASSO.

Résultats : 1784 patients inclus dans 57 centres et 20 pays du 30 juin 2018 au 31 octobre 2020. L'âge médian des patients de la cohorte était 52,3 (18,3) ans, 831 (46,6%) patients étaient admis pour un traumatisme crânien, 613 (34,4%) pour un hématome intracrânien, 318 (17,8%) pour une hémorragie sous-arachnoïdienne et 176 (9,9%) pour un AVC. Le taux d'échec d'extubation était à 13,9% à 48h et 17,4% à 5 jours. La mortalité était de 11% sur l'ensemble de la cohorte. Le score prédictif de succès d'extubation comprend le score de Glasgow, la présence d'une toux, la fréquence des aspirations, la présence d'une déglutition, la fréquence respiratoire. Avec ces éléments, le score avait une AUC 0,71.

Discussion : ENIO est la plus importante cohorte traitant de l'extubation en neuro réanimation et permet de préciser le délai d'échec d'extubation pertinent chez ces patients et remet en avant l'importance de la fonction des voies aériennes et du niveau de conscience comme facteurs de succès d'extubation.

MOTS-CLES

Extubation, neuro-réanimation, score prédictif