

**Université de Poitiers**  
**Faculté de Médecine et Pharmacie**

**ANNEE 2013**

*Thèse n°*

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
**(décret du 16 janvier 2004)**

Présentée et soutenue publiquement

le 16 septembre 2013 à Poitiers

par **Flavie PAIN**

Valeur prédictive de la procalcitonine (PCT) pour le diagnostic des  
pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) chez le patient  
cérébro-lésé.

**Composition du Jury**

**Président** : Monsieur le Professeur Bertrand DEBAENE

**Membres** : Madame le Professeur France CAZENAVE-ROBLOT

Monsieur le Professeur Olivier MIMOZ

**Directeur de thèse** : Madame le Docteur Claire DAHYOT-FIZELIER



*Le Doyen,*

Année universitaire 2013 - 2014

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

### Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, oncologie - radiothérapie
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
12. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
13. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
14. DORE Bertrand, urologie (**sumombre**)
15. DROUOT Xavier, physiologie
16. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
17. EUGENE Michel, physiologie (**sumombre**)
18. FAURE Jean-Pierre, anatomie
19. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
20. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
21. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
22. GILBERT Brigitte, génétique
23. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
24. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
25. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
26. GUILLET Gérard, dermatologie
27. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
28. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
29. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
30. HERPIN Daniel, cardiologie
31. HOUETO Jean-Luc, neurologie
32. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
33. IRANI Jacques, urologie
34. JABER Mohamed, cytologie et histologie
35. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
36. KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
37. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation  
(**de septembre à décembre**)
38. KITZIS Alain, biologie cellulaire
39. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino- Laryngologie
40. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
41. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
42. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
43. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
44. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
45. MACCHI Laurent, hématologie
46. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (**sumombre**)
47. MARECHAUD Richard, médecine interne
48. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
49. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
50. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
51. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
52. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
53. NEAU Jean-Philippe, neurologie
54. ORIOT Denis, pédiatrie
55. PACCALIN Marc, gériatrie
56. PAQUEREAU Joël, physiologie
57. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
58. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
59. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
60. POURRAT Olivier, médecine interne
61. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
62. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
63. RICHER Jean-Pierre, anatomie
64. ROBERT René, réanimation
65. ROBLLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
66. ROBLLOT Pascal, médecine interne
67. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
68. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes
69. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
70. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
71. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
72. TOUCHARD Guy, néphrologie
73. TOURANI Jean-Marc, oncologie
74. WAGER Michel, neurochirurgie

**Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers**

1. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
2. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
3. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
4. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
5. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
6. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
7. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
8. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
9. DIAZ Véronique, physiologie
10. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
11. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
12. HURET Jean-Loup, génétique
13. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
14. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
15. MIGEOT Virginie, santé publique
16. ROY Lydia, hématologie
17. SAPANET Michel, médecine légale
18. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
19. THILLE Arnaud, réanimation
20. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

**Professeur des universités de médecine générale**

GOMES DA CUNHA José

**Professeur associé des disciplines médicales**

MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique

**Professeur associé de médecine générale**

VALETTE Thierry

**Maîtres de Conférences associés de médecine générale**

BINDER Philippe  
BIRAULT François  
FRECHE Bernard  
GIRARDEAU Stéphane  
GRANDCOLIN Stéphanie  
PARTHENAY Pascal  
VICTOR-CHAPLET Valérie

**Enseignants d'Anglais**

DEBAIL Didier, professeur certifié  
LILWALL Amy, maître de langues étrangères

**Maître de conférences des disciplines pharmaceutiques enseignant en médecine**

MAGNET Sophie, microbiologie, bactériologie

**Professeurs émérites**

1. DABAN Alain, oncologie radiothérapie
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie - virologie
3. GIL Roger, neurologie
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique

**Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires**

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex émérite)
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
9. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
16. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
17. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex émérite)
18. GOMBERT Jacques, biochimie
19. GRIGNON Bernadette, bactériologie
20. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
21. KAMINA Pierre, anatomie (ex émérite)
22. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex émérite)
23. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
24. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
25. MARILLAUD Albert, physiologie
26. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
27. POINTREAU Philippe, biochimie
28. REISS Daniel, biochimie
29. RIDEAU Yves, anatomie
30. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
31. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
32. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex émérite)
33. VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

## Remerciements

*A Monsieur le Professeur DEBAENE :*

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie de l'enseignement prodigué et j'espère avoir été une bonne représentante des Deux-Sèvres. Pour toutes ces années, soyez assuré de mon plus grand respect.

*A Madame le Docteur DAHYOT FIZELIER :*

Vous me faites l'honneur d'être mon directeur de thèse. Je vous remercie d'avoir cru en moi et de m'avoir soutenu dans les différentes étapes de mon internat. Pour toutes ces épreuves, soyez assurée de mon plus grand respect.

*A Monsieur le Professeur MIMOZ :*

Vous me faites l'honneur d'évaluer ce travail. Je vous remercie de l'enseignement prodigué et de m'avoir permis de faire mes armes au sein de votre service. Afin de vous faire honneur, je n'utiliserai pas de patois, mais soyez assuré qu'en rien il ne diminuerait le respect que j'ai envers vous.

*A Madame le Professeur CAZENAVE-ROBLOT :*

Vous me faites l'honneur d'évaluer ce travail. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

*A mes parents :*

Vous remercier à la juste hauteur de votre contribution à l'être que je suis aujourd'hui serait trop long. Je peux simplement vous remercier de tout l'amour dont j'ai bénéficié ainsi que des valeurs inculquées, qui me rendent fier.

*A ma famille:*

Mes grands parents, oncles, tantes, cousins... je vous remercie d'avoir toujours été là et même si je ne vous vois pas aussi souvent que je le voudrais, soyez assurés de tout mon amour et mon respect.

*A Lenn :*

Déformer la parole de Camus est un crime mais il sait te toucher, alors : "je pense avoir trouvé quelque chose de dément, probablement pas de ce monde, mais qui me permet de rendre ce monde tel qu'il est fait supportable. Auprès de toi, je n'ai plus besoin de la lune ni du bonheur et encore moins de l'immortalité". J'ai hâte de poursuivre l'aventure. Je t'aime.

*Aux pétasses :*

Cécile, Margot, Sarah. A ces filles à jamais unies par le partage d'une tarte aux myrtilles face au coucher du soleil sur pistes enneigées. A ces filles qui ont su rester fortes malgré les adversités de la vie. A ces filles, qui j'espère, seront toujours présentes pour les coups durs mais aussi pour les bons moments. Je suis fière d'être votre amie.

*A Franck :*

Toi qui a été ces dernières années ce frère que je n'ai jamais eu. Ces paroles tantôt réconfortantes, tantôt tranchantes, mais toujours justes. Je te remercie d'avoir été cette petite voix me guidant vers ce qui se rapproche le plus du Bonheur.

*A mes amis à nageoire :*

A beurre-noir et chocolat, qui ont su rester des compagnons fidèles depuis une décennie.

*Aux amis :*

A ces vieux amis d'enfance que l'on a perdu de vue, mais dont la présence restera graver à jamais : Adeline, Thomas, Dimitri, Marc...

Aux moins vieux amis, que je n'ai pas encore perdu de vue : Caroline, Carole, Arthur, Damien, Jean-Camille, Jean Charles, Karim, Mickael, Nicolas, Pierre, Fred. J'espère pouvoir partager encore pendant de nombreuses années les bons et moins bons moments. Ainsi nous pourrions ressasser des légendes telles que : le beaujolais nouveau, le concours du blanc, le patator, le mange disque...

*Aux pompiers de Celles sur Belle :*

Je vous remercie de m'avoir accueilli dans votre famille. J'ai appris auprès de vous la dévotion, l'humilité et le respect. Et même si ma vie est loin de vous, je garderai à jamais une attache là-bas.

*A mes co-internes :*

A Karen, Julien, Hélène, Elsa et Matthieu, qui ont été de merveilleux compagnons d'internat. Je vous remercie pour votre présence et votre patience. Je vous souhaite le meilleur.

Aux anciens, qui se reconnaîtront, je vous remercie de m'avoir montré la voie.

Aux plus jeunes, qui se reconnaîtront également, j'ai été heureuse de travailler avec vous.

*Aux médecins qui ont croisé ma route :*

Aux anesthésistes de Niort qui m'ont fait découvrir le monde merveilleux de l'anesthésie et inculquer la rigueur de la discipline.

Aux réanimateurs d'Angoulême, dont les compétences et la pédagogie m'ont marquée à jamais.

Aux réanimateurs chirurgicaux, pour leur compétence et patience. Je vous remercie de votre disponibilité, votre écoute et vos conseils.

Aux réanimateurs médicaux, qui m'ont fait découvrir toute la complexité de la médecine.

Aux réanimateurs neurochirurgicaux, pour leur professionnalisme en toute circonstance.

Aux anesthésistes qui ont réalisé un merveilleux travail de compagnonnage. Je vous remercie pour toutes vos connaissances et votre sagesse.

A Lolo, ma sœur spirituelle, qui a su me montrer qu'avoir un grain de folie n'est pas incompatible avec le talent. N'oublie pas de prendre le bignou chez Paulette.

A Claude, pour tout ce qu'elle est et tout ce qu'elle représente.

A Dudu, mon mentor du Bubble (les carpes n'ont qu'à bien se tenir).

A Matthieu, moi aussi j'ai été heureuse de partager ces taxis.

A Denis, cet ami pour qui j'ai un profond respect. Dis Doudou, à quand la prochaine sortie ciné ?

A Jerry, la seule personne qui me fait rire et me donne envie de l'étrangler à la fois.

*Aux IADE :*

Merci pour votre patience et votre présence.

*Aux équipes paramédicales : infirmier(e)s, aides soignant(e)s et ASH*

Je vous remercie de votre soutien et votre présence indéfectible. Je vous suis reconnaissante pour tout votre travail. Soyez assurés de mon profond respect.

*Aux secrétaires.*

Laurence, Isabelle, Aurélie, les Nathalie, Brigitte, Magalie et Sylvie, je vous remercie pour votre présence et soutien tout au long de ces années. Vous savez rendre notre vie un peu moins compliquée. Soyez assurées de mon profond respect.

*Aux filles du DIVLD :*

Je vous remercie de votre gentillesse et votre professionnalisme. J'espère que votre petit coin de quiétude va persister longtemps. Soyez assurées de mon profond respect.

*Aux kinésithérapeutes :*

Laurence, Claire, Laure, Blandine, Aurélie et Stéphane, je vous remercie d'avoir cru en un projet qui me tenait à cœur. Vous êtes restés tout au long de ces années de fidèles et très appréciés compagnons de route. J'apprécie votre bonne humeur et votre professionnalisme. Ne changez rien.

*A Dorothee :*

Je te remercie de ta patience, ta disponibilité et de tes conseils tout au long de nos différents projets. Sois assurée de toute ma reconnaissance et de mon amitié.

“La suprême récompense du travail n’est pas ce qu’il vous permet de gagner,  
mais ce qu’il vous permet de devenir”

John Ruskin

## Plan

. Abréviations	10
. Introduction	11
. Matériel et méthodes	13
I) Sélection des patients	13
II) Définitions	14
III) Paramètres recueillis	16
IV) Analyse statistique	18
. Résultats	20
I) Population	20
II) La procalcitonine (PCT)	23
III) Score de Glasgow et PCT J0 : facteurs de risques de PAVM précoce ?	26
. Discussion	29
. Conclusion	33
. Annexes	
I) Lettre d'information au patient	34
II) Lettre d'information à un proche de patient sédaté	37
III) Analyse univariée des données de population et de prise en charge	39
IV) Analyse univariée de la morbi-mortalité	42
IV) Score de Glasgow Outcome Scale	43
. Bibliographie	44
. Résumé	50
. Serment	52

## Abréviations

**PAVM** : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

PAVM+ : patient développant une PAVM

PAVMp : patient avec une PAVM précoce

PAVMt : patient développant une PAVM tardive

PAVM- : patient ne développant de PAVM

**PI** : Pneumopathie d'inhalation

**PCT** : Procalcitonine

**ECBT** : Examen cyto-bactériologique trachéal

**PDP** : Prélèvement distal protégé

**LBA** : Lavage broncho-alvéolaire

**PIC** : Pression intracrânienne

**GOS** : Glasgow Outcome Scale

## **Introduction**

La pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) se définit comme toute pneumopathie survenant chez un malade dont la ventilation est assistée par un respirateur dans les 48 heures précédant la survenue de l'infection. L'assistance ventilatoire peut-être invasive par l'intermédiaire d'un tube endotrachéal ou d'une trachéotomie, ou non invasive, par l'intermédiaire d'un masque facial ou d'un autre procédé [3]. Son incidence oscille entre 8 à 28% [1,15].

Dans la population des cérébro-lésés, l'incidence des PAVM augmente entre 20 à 50% [1, 2, 6, 27]. Les facteurs de risques de survenue sont : l'inhalation avant l'intubation, l'utilisation de barbituriques, la colonisation par du *Staphylococcus aureus* à l'admission et l'immunosuppression ; les facteurs protecteurs décrits seraient l'introduction précoce de la nutrition entérale et l'existence d'une procédure neurochirurgicale initiale [1, 2, 21].

Une des premières règles de réanimation du cérébro-lésé est le maintien d'une homéostasie optimale afin de limiter les lésions cérébrales secondaires s'additionnant aux lésions initiales. Ainsi, le développement d'une PAVM est particulièrement délétère puisqu'elle est associée à de nombreuses situations aggravant l'hypertension intracrânienne et par conséquent les lésions neuronales préexistantes, comme l'hypercapnie, l'hypoxémie, l'hyperthermie, l'augmentation des pressions thoraciques, mais également l'augmentation de la fréquence des épisodes d'hypotension artérielle. De plus, ces PAVM augmentent la morbi-mortalité de ces patients en allongeant la durée de ventilation mécanique, la durée de sédation, du séjour en réanimation et à l'hôpital, ainsi qu'en aggravant le score de Glasgow à la sortie de réanimation [1, 2, 4, 5, 15]. C'est pourquoi, le diagnostic précoce d'une PAVM est primordial pour instaurer un traitement adapté dès ses premiers signes et d'en limiter les conséquences néfastes.

Ces dernières années, la procalcitonine (PCT) s'est démarquée comme un biomarqueur pouvant aider à la différenciation des syndromes inflammatoires non infectieux des infections bactériennes [10, 23]. Elle permettrait également un diagnostic précoce des pneumopathies et aurait un rôle prédictif de mauvais pronostic chez les patients admis en

réanimation polyvalente [22, 23, 24]. A ce jour, peu d'études se sont intéressées à ce biomarqueur dans la sous-population des cérébro-lésés. Sa propriété de dépistage précoce des infections bactériennes pourrait être un atout dans l'instauration précoce d'une antibiothérapie.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer, chez les patients cérébro-lésés, la valeur prédictive de la PCT mesurée à l'admission sur le risque de survenue d'une PAVM précoce. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la valeur prédictive de la PCT mesurée à l'admission en réanimation sur le risque de survenue d'une PAVM tardive, la valeur prédictive de la PCT réalisée le jour de la suspicion d'une PAVM précoce et tardive et la valeur pronostique de la PCT réalisée à l'admission.

## **Matériel et méthodes**

Il s'agit d'une étude observationnelle et prospective réalisée auprès des patients admis au Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers dans les unités de Réanimation Neurochirurgicale et Réanimation Chirurgicale Polyvalente entre le 1<sup>er</sup> mars et le 31 décembre 2012.

Cette étude a reçu l'approbation du comité d'éthique local (CCPPRB de la région Poitou-Charentes, protocole n°2011-A01685-36). Une information éclairée et écrite a été donnée auprès de chacun des patients ou de leurs proches quand ils n'étaient pas conscients.

### **I) SELECTION DES PATIENTS**

#### **I.1- Critères d'inclusion :**

Pour être inclus, un patient devait être :

- Cérébro-lésé intubé et sous ventilation mécanique,
- Intubé au moins 48 heures.

#### **I.2- Critères de non inclusion :**

Les patients avec l'un des critères suivants n'étaient pas inclus dans l'étude :

- Patient ayant une haute probabilité de décès dans les 48 heures,
- Patient ayant reçu une décontamination digestive,
- Patient âgé de moins de 18 ans,
- Patient non affilié ou ne bénéficiant pas d'un régime de sécurité sociale ou d'un régime équivalent,
- Patient sous tutelle, admis dans un établissement sanitaire ou social, patient privé de liberté par décision administrative ou judiciaire,
- Patiente enceinte,
- Patient dont le proche ou le patient a exprimé son opposition.

## **II) DEFINITIONS**

### **II.1- Patient cérébro-lésé :**

Un patient dit cérébro-lésé est un patient qui présente un coma d'origine neurologique centrale par exemple suite à un traumatisme crânien, une hémorragie méningée, un accident vasculaire ischémique ou hémorragique.

La gravité du coma est définie par le score de Glasgow, qui est une échelle d'évaluation neurologique allant de 15 à 3. Un coma est dit sévère lorsque le score de Glasgow est inférieur à 8.

### **II.2- La pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) :**

La PAVM se définit comme toute pneumopathie survenant chez un malade dont la ventilation est assistée par un respirateur, soit de manière invasive par l'intermédiaire d'un tube endotrachéal ou d'une trachéotomie, soit de manière non invasive par l'intermédiaire d'un masque facial ou d'un autre procédé dans les 48 heures précédant la survenue de l'infection [3, 7].

Selon l'American Thoracic Society (ATS) [7], deux types de PAVM se distinguent : les PAVM précoces (PAVMp) survenant dans les quatre premiers jours de ventilation mécanique et les tardives (PAVMt) survenant à partir du 5<sup>ème</sup> jour. Cette classification repose essentiellement sur la distribution des micro-organismes, différente entre ces deux périodes imposant une antibiothérapie probabiliste également différente [7]. Chez les cérébro-lésés, la valeur seuil du 5<sup>ème</sup> jour reste controversée puisque plusieurs études ont montré que les micro-organismes retrouvés jusqu'au 7<sup>ème</sup> jour sont de type communautaire (*Streptococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* méticilline sensible) et sensibles à une antibiothérapie probabiliste telle que l'amoxicilline-acide clavulanique [1, 8]. Ainsi, pour cette population, les PAVM précoces se définissent de plus en plus dans la Littérature par la survenue d'une pneumopathie dans les sept jours de ventilation mécanique, [2, 20, 26], définition que nous avons retenue dans notre étude.

Son diagnostic se fait sur des critères cliniques, paracliniques et bactériologiques [3, 7]. Une PAVM est suspectée si une infiltration à la radiologie thoracique est nouvelle ou évolue en association à l'apparition d'au moins deux autres critères que sont : la fièvre ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ) ou l'hypothermie ( $< 36^{\circ}\text{C}$ ), l'hyperleucocytose ( $> 12\ 000/\text{mm}^3$ ) ou la leucopénie ( $< 4\ 000/\text{mm}^3$ ) et les sécrétions trachéales purulentes. Ce diagnostic doit être confirmé bactériologiquement par une culture positive des sécrétions trachéales.

Le prélèvement des sécrétions trachéales peut se faire par différentes techniques que sont : l'examen cyto-bactériologique trachéal (ECBT), le prélèvement distal protégé (PDP) et le lavage broncho-alvéolaire (LBA). La culture est considérée comme positive quand il y a la présence de germe à  $10^6$  unités formant colonies (ufc)/ml ou plus pour l'ECBT,  $10^3$  ufc/ml pour le PDP et  $10^4$  ufc/ml pour le LBA.

### **II.3- La pneumopathie d'inhalation (PI) :**

La PI se définit par l'inhalation de contenu gastrique ou oro-pharyngé dans le larynx ou les voies aériennes inférieures responsable d'une pneumopathie très précoce, c'est à dire dans les 48 premières heures de la prise en charge en réanimation.

Son diagnostic se fait sur des critères cliniques, paracliniques et bactériologiques [3, 7]. Une PI est suspectée s'il existe une infiltration à la radiologie thoracique en association à au moins deux autres critères que sont la fièvre ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ) ou l'hypothermie ( $< 36^{\circ}\text{C}$ ), l'hyperleucocytose ( $> 12\ 000/\text{mm}^3$ ) ou la leucopénie ( $< 4\ 000/\text{mm}^3$ ) et les sécrétions trachéales purulentes. Ce diagnostic doit être confirmé bactériologiquement par une culture positive des sécrétions trachéales.

Le prélèvement des sécrétions trachéales peut se faire par différentes techniques que sont : l'examen cyto-bactériologique trachéal (ECBT), le prélèvement distal protégé (PDP) et le lavage broncho-alvéolaire (LBA). La culture est considérée comme positive quand il y a la présence de germe à  $10^6$  ufc/ml ou plus pour l'ECBT,  $10^3$  ufc/ml pour le PDP et  $10^4$  ufc/ml pour le LBA.

#### **II.4- La procalcitonine (PCT) :**

La procalcitonine (PCT) est une protéine de 116 acides aminés précurseurs de la calcitonine. Après synthèse par l'ARN messenger, celle-ci est clivée en 3 fragments : la calcitonine, la katacalcine et un fragment N terminal. La PCT est normalement produite par les cellules C de la thyroïde et est immédiatement clivée, une infime partie de la procalcitonine étant relarguée dans la circulation sanguine. Les taux plasmatiques de PCT chez l'adulte sain sont < 0,1 ng/ml [9, 10, 28].

La PCT a été initialement décrite comme un marqueur spécifique de l'infection bactérienne, permettant de faire la distinction entre un sepsis d'origine bactérienne d'un syndrome inflammatoire d'origine systémique (SIRS) non infectieux, ou d'un sepsis d'autre origine, notamment viral [10, 11, 13]. Son rôle exact dans le sepsis n'est pas connu, mais l'infection microbienne entraînerait une augmentation ubiquitaire de l'expression du gène CALC-I et une sécrétion de PCT de toutes les cellules différenciées. Les concentrations de PCT peuvent alors être supérieures à 100 ng/ml [9].

Son intérêt en réanimation porte sur son caractère diagnostique [22, 49, 50, 51] et pronostique [17, 22, 23]. La PCT aurait également un intérêt dans l'instauration [14] et surtout comme guide de la durée des traitements antibiotiques [17, 48]. A l'inverse, il existe des faux positifs : après arrêt cardio-circulatoire, chirurgie sous circulation extracorporelle, en cas de défaillance multiviscérale, d'hyperthermie (coup de chaleur), de SIRS non infectieux, de syndrome de détresse respiratoire aigu ou même de paludisme [13].

Le seuil de positivité de PCT du laboratoire de biochimie du CHU de Poitiers est de 0,5 ng/ml.

#### **III) PARAMETRES RECUEILLIS**

Les patients ont été anonymisés en recueillant les initiales de leur nom et prénom suivi d'un numéro correspondant à l'ordre d'inclusion.

### **III.1- Caractéristiques démographiques :**

Les éléments démographiques recueillis étaient : l'âge, le sexe, les antécédents dont l'existence d'une immunodépression, d'une insuffisance respiratoire définie par un score NYHA supérieur ou égal à 2, d'une insuffisance rénale définie par une clairance de la créatininémie inférieure à 50 ml/min, d'une insuffisance cardiaque définie par une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 60 %, d'un diabète, d'un tabagisme actif et d'un éthylisme chronique. Il a été également recueilli l'utilisation des traitements habituels à type de corticoïde, antibiotique, immunosuppresseur et anticoagulant.

### **III.2- Scores de sévérité et pronostic :**

Le score SAPS II à l'admission et le Glasgow Outcome Scale (GOS) à la sortie de réanimation ont été calculés.

### **III.3- Prise en charge pré-hospitalière :**

Les éléments pré-hospitaliers de la prise en charge recueillis étaient : le score de Glasgow initial, l'existence d'une intubation et la présence d'une inhalation patente.

### **III.4- Bilan lésionnel :**

Pour le bilan lésionnel, il était recueilli : le type de lésion cérébrale présent (hémorragie sous arachnoïdienne, hémorragie intra-parenchymateuse et autre) ainsi que l'existence de lésions extra-cérébrales associées (traumatisme thoracique et autre lésion).

### **III.5- Prise en charge au cours de l'hospitalisation en réanimation :**

Les éléments de la prise en charge en réanimation recueillis étaient : la pose d'un dispositif de monitoring de la pression intracrânienne, la présence d'une dérivation ventriculaire externe, l'utilisation de barbituriques, d'osmothérapie et de corticoïdes, le recours à des amines vasopressives, la transfusion de produits dérivés du sang et

l'introduction d'une nutrition entérale. Il était calculé la durée de ventilation mécanique, la durée de sédation et la durée de séjour en réanimation.

### **III.6- Bilan à l'admission en réanimation et à chaque suspicion de PAVM :**

Les éléments recueillis à l'admission en réanimation et à chaque suspicion de PAVM étaient : le délai depuis l'admission, la température, l'abondance et l'aspect des sécrétions bronchiques, le taux de leucocytes, les gaz du sang, la PCT et la radiographie thoracique. La PAVM était confirmée sur un prélèvement bactériologique, ECBT ou PDP, selon les pratiques de service.

### **IV) ANALYSE STATISTIQUE**

Les patients inclus étaient divisés en deux groupes : un groupe de patients ayant développé une PAVM au cours de son séjour (PAVM +) et un groupe sans PAVM (PAVM -). Puis, le groupe PAVM + était divisé en deux : les patients développant une pneumopathie précoce ( $\leq 7$  jours) (PAVMp) et ceux développant une pneumopathie tardive ( $> 7$  jours) (PAVMt).

Nous avons également étudié deux sous-populations :

- Les pneumopathies d'inhalation : les patients inclus étaient divisés en deux groupes : un groupe de patient ayant développé une PI (PI +) et un groupe sans PI (PI -).
- les traumatisés crâniens : les patients inclus étaient divisés en deux groupes : un groupe de patient admis en réanimation pour un traumatisme crânien et les patients admis pour une autre étiologie.

Les données ont été saisies dans un tableau Excel afin de réaliser les statistiques descriptives puis analysées avec le logiciel Excel et Prism 6.0.

Les caractéristiques démographiques des patients sont exprimées en médiane [écart interquartile] pour les variables quantitatives et en pourcentage pour les variables catégorielles.

Les variables quantitatives des quatre groupes (PAVM + To, PAVM + p, PAVM + t, PAVM -) sont comparées par le test non paramétrique de Mann-Whitney et les variables catégorielles par le test non paramétrique exact de Fisher ou test du chi-2 selon la distribution obtenue.

La valeur seuil de la PCT à J0 et le score de Glasgow à l'admission, pour déterminer une valeur prédictive de mauvais pronostic, ont été déterminés à l'aide de courbes ROC. Pour évaluer leur performance comme facteur de risque de PAVM précoce, nous avons calculé la sensibilité et la spécificité et leur intervalle de confiance à 95%.

Les tests sont considérés significatifs au seuil du risque de 1<sup>ère</sup> espèce de 5% ( $p < 0,05$ ).

## **Résultats**

Entre le 1<sup>er</sup> mars et le 31 décembre 2012, 61 patients ont été inclus.

### **D) POPULATION**

#### **I.1- Critères démographiques :**

La population étudiée comprenait 39% d'hommes, était âgée de 41 [32-58] ans et le SAPS II à l'admission était de 47 [42-52]. Une insuffisance respiratoire était présente chez 3,3% des patients, une insuffisance cardiaque chez 1,6%, une immunodépression chez 1,6% et une insuffisance rénale chronique chez aucun patient. Un alcoolisme chronique était retrouvé chez 18% d'entre eux et une intoxication tabagique chez 34%. Parmi les traitements habituels, 3,3% étaient sous corticoïdes, 3,3% sous antibiotiques, 3,3% sous anticoagulant et 1% sous immunosuppresseur.

Les critères démographiques étaient comparables entre les deux groupes de population étudiés.

Les caractéristiques démographiques sont résumées en annexe III.

#### **I.2- Bilan lésionnel et prise en charge pré-hospitalière :**

Le score de Glasgow initial était de 7 [5-9], 36% avaient un déficit moteur initial et 32,8% un traumatisme thoracique associé.

Au niveau étiologique : 16,4% présentaient une hémorragie méningée sur rupture d'anévrisme, 52,5% un traumatisme crânien et 31,1% une autre étiologie (accident vasculaire hémorragique, accident vasculaire ischémique, rupture de malformation artério-veineuse, crise d'épilepsie...)

Le pourcentage total des PAVM était de 16% dans le groupe des patients présentant une hémorragie méningée, 68% chez les traumatisés crâniens et 16% dans le cas d'autre étiologie.

Une intubation oro-trachéale avait été effectuée en pré-hospitalier dans 78,7% des cas. Une inhalation patente était objectivée dans 13% des cas au moment de l'intubation et 24,5% avaient développé une pneumopathie dans les 48 heures de la prise en charge hospitalière.

Les données du bilan lésionnel et de la prise en charge pré-hospitalière sont résumées en annexe III.

### **I.3- Prise en charge hospitalière :**

Les patients ont bénéficié d'une PIC chez 42% d'entre eux, d'une dérivation ventriculaire externe chez 14% et d'une prise en charge neurochirurgicale chez 13%. Des barbituriques étaient nécessaires dans 16,3% des cas, une osmothérapie dans 42,6% et des corticoïdes dans 34,4%. Des amines vasopressives ont été introduites chez 81% des patients. 26,2% ont eu une transfusion de produit dérivé du sang. Une nutrition entérale a pu être introduite chez 85,2% des patients avec une médiane de trois jours [2-4].

Les données de la prise en charge hospitalière sont résumées en annexe III.

### **I.4- Morbi-mortalité :**

Dans notre population, la mortalité au cours du séjour était de 22%, la durée d'hospitalisation de 24 jours [12-31], la durée de ventilation mécanique de 19 jours [10-27] et la durée de sédation de 13 jours [6-19]. Le GOS était de IV [II-IV],

Les données de morbi-mortalité sont résumées en annexe IV.

### I.5- Résultats de l'analyse univariée :

Les facteurs de risque de PAVM étaient la présence d'un traumatisme thoracique, l'admission en réanimation pour un traumatisme crânien, le monitoring par une PIC, l'utilisation de barbituriques et la possibilité d'introduire une nutrition entérale. En revanche, la présence d'une PI était un facteur protecteur de PAVM.

Le développement d'une PAVM, augmentait la durée d'hospitalisation, la durée de ventilation mécanique et la durée de sédation.

	PAVM n = 31	PAVM – n =30	p
Traumatisme thoracique	15 (48,4%)	5 (16,7%)	0,008
Traumatisme crânien	21 (68%)	14 (47%)	0,015
Pneumopathie d'inhalation	3 (9,7%)	12 (40%)	
PIC	25 (80,6%)	17 (56,7%)	0,043
Barbiturique	9 (29%)	1 (3,33%)	0,012
Nutrition entérale	30 (96,8%)	22 (73,3%)	0,012
Durée d'hospitalisation	27 (23-34)	13 (8-25)	0,0009
Durée de ventilation mécanique	23 (16-31)	11 (5-20)	0,002
Durée de sédation	16 (12-21)	10 (3-15)	0,02

Les facteurs de risque de PAVM précoce étaient la présence d'un traumatisme thoracique et l'utilisation de barbituriques. En revanche, la présence d'une PI était un facteur protecteur de PAVM. Le développement d'une PAVM précoce augmentait la durée d'hospitalisation et la durée de ventilation mécanique.

	PAVMp n = 18	PAVM – n =30	p
Traumatisme thoracique	10 (55%)	5 (16,7%)	0,0009
Pneumopathie d'inhalation	0 (0%)	12 (40%)	0,001
Barbiturique	5 (28%)	1 (3,33%)	0,022
Durée d'hospitalisation	27 (17-35)	13 (8-25)	0,017
Durée de ventilation mécanique	21 (12-33)	11 (5-20)	0,036

## II) LA PROCALCITONIE (PCT)

### II.1- PCT J0 prédictive d'une PAVM précoce :

Parmi nos 61 patients, 51% ont développé une PAVM dont 29% étaient précoces et 22% tardives. Dans le groupe PAVM précoce, la PCT J0 était de 0,466 [0,098-1,337] ng/ml contre 0,173 [0,082-0,612] ng/ml chez les patients PAVM-. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes.

	PAVMp n = 18	PAVM – n = 30	p
PCT J0	0,466 (0,098-1,337)	0,173 (0,082-0,612)	0,469
PCT J0 > 0,5 ng/ml	9 (50%)	10 (33%)	0,361

*Résultats exprimés en % et en médiane (25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentile)  
Analyse statistique réalisée avec un test exact de Fisher, Chi2 et de Mann & Whitney.*

A l'admission, la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative d'une valeur seuil de PCT de 0,5 ng/ml sur la prédiction du développement d'une PAVM précoce étaient respectivement de 50%, de 67%, de 47% et de 69%.

### II.2- PCT J0 prédictive d'une PAVM tardive :

Dans le groupe PAVM tardive, la PCT J0 était de 0,138 [0,115-0,700] ng/ml contre 0,173 [0,082-0,612] ng/ml chez les patients PAVM-. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes.

	PAVMt n = 13	PAVM – n = 30	p
PCT J0	0,138 (0,115-0,700)	0,173 (0,082-0,612)	0,390
PCT J0 > 0,5 ng/ml	6 (46%)	10 (33%)	0,502

*Résultats exprimés en % et en médiane (25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentile)  
Analyse statistique réalisée avec un test exact de Fisher, Chi2 et de Mann & Whitney.*

### **II.3- PCT JPAVM prédictive d'une PAVM (précoce et tardive) :**

#### ***II.3.1- PCT JPAVM prédictive d'une PAVM précoce***

Dans le groupe PAVM précoce, la PCT JPAVM était de 0,330 [0,115-1,387] ng/ml contre 0,178 [0,075-0,329] ng/ml chez les patients PAVM-. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes.

	PAVMp n = 16	PAVM – n = 5	p
PCT JPAVM	0,330 (0,115-1,387)	0,178 (0,075-0,329)	0,240
PCT JPAVM > 0,5 ng/ml	6 (33%)	0 (0%)	0,262

*Résultats exprimés en % et en médiane (25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentile)  
Analyse statistique réalisée avec un test exact de Fisher, Chi2 et de Mann & Whitney.*

#### ***II.3.2) PCT JPAVM prédictive d'une PAVM tardive***

Dans le groupe PAVM tardive, la PCT JPAVM était de 0,370 [0,072-0,746] ng/ml contre 0,178 [0,075-0,329] ng/ml chez les patients PAVM-. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes.

	PAVMt n = 12	PAVM – n = 5	p
PCT JPAVM	0,370 (0,072-0,746)	0,178 (0,075-0,329)	0,316
PCT JPAVM > 0,5 ng/ml	5 (38%)	0 (0%)	0,244

*Résultats exprimés en % et en médiane (25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentile)  
Analyse statistique réalisée avec un test exact de Fisher, Chi2 et de Mann & Whitney.*

#### **II.4- PCT J0 prédictif d'une pneumopathie d'inhalation (PI) :**

Dans le groupe PI+, la PCT J0 était de 0,217 [0,122-2,083] ng/ml contre 0,178 [0,075-0,329] ng/ml chez les patients PI-. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes.

	PI + n = 15	PI - n = 46	p
PCT J0	0,217 (0,122-2,083)	0,158 (0,087-0,871)	0,241
PCT J0 > 0,5 ng/ml	6 (10%)	19 (31%)	1

*Résultats exprimés en % et en médiane (25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentile)  
Analyse statistique réalisée avec un test exact de Fisher, Chi2 et de Mann & Whitney.*

#### **II.5- Valeur pronostique de la PCT J0 :**

##### ***II.5.1) Sur la mortalité :***

Chez les 14 patients décédés, la PCT J0 était de 0,143 [0,086-0,351] ng/ml contre 0,271 [0,095-1,130] ng/ml chez les patients 47 patients vivants (p = 0,30).

##### ***II.5.2) Sur le Glasgow Outcome Scale (GOS) :***

Chez les 23 patients ayant un GOS  $\leq$  III, la PCT J0 était de 0,130 [0,074-0,471] ng/ml contre 0,213 [0,088-1,050] ng/ml chez les patients 27 patients ayant un GOS > III (p = 0,136).

	GOS I,II et III n = 23	GOS IV et V n = 27	p
PCT J0	0,130 (0,074-0,471)	0,213 (0,088-1,050)	0,136

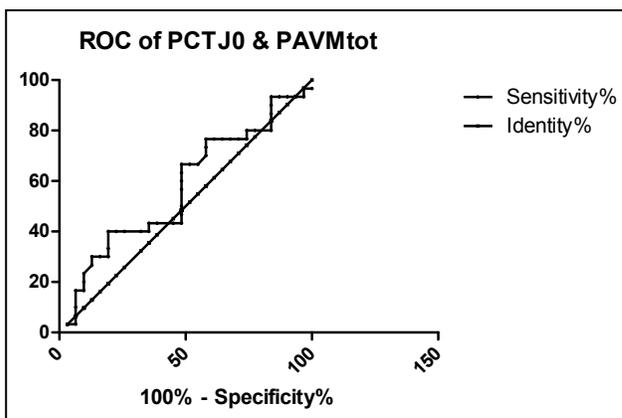
*Résultats exprimés en % et en médiane (25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentile)  
Analyse statistique réalisée avec un test exact de Fisher, Chi2 et de Mann & Whitney.*

## II.6- Valeur de la PCT selon l'étiologie du coma :

La population de traumatisé crânien représente 52% de notre population. Dans ce sous-groupe, l'incidence des PAVM est de 65%, soit 34% PAVM précoce et 31% PAVM tardive. La PCT réalisée à l'admission était de 0,629 [0,121-1,85] ng/ml alors que dans les autres étiologies confondues la PCT était de 0,130 [0,068-0,178] ng/ml ( $p < 0,001$ ). Dans le sous-groupe «traumatisé crânien», la PCT J0 du groupe PAVM précoce était de 1 [0,466-2] ng/ml, contre 0,335 [0,115-1,152 ng/ml ] dans les PAVM tardive et 0,621 [0,156-1,860] ng/ml dans le groupe PAVM-. Il n'y a pas de différence significative entre les trois groupes.

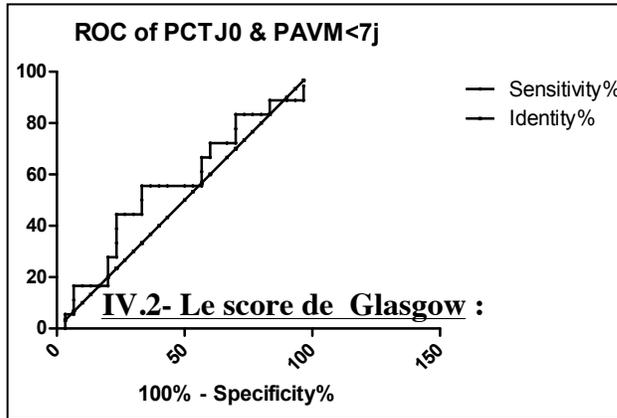
## III- SCORE DE GLASGOW ET PCT J0 : FACTEURS DE RISQUE DE PAVM PRECOCE ?

La figure 1 illustre la valeur de PCT J0 discriminant une population à risque de développer une PAVM, avec une sensibilité de 17% [IC 95% : 6-35%] et une spécificité de 93% [IC 95% : 79-99%]. Cette valeur seuil était à 0,060 ng/ml avec une aire sous la courbe de 0,572 [IC 95% : 0,427-0,718].



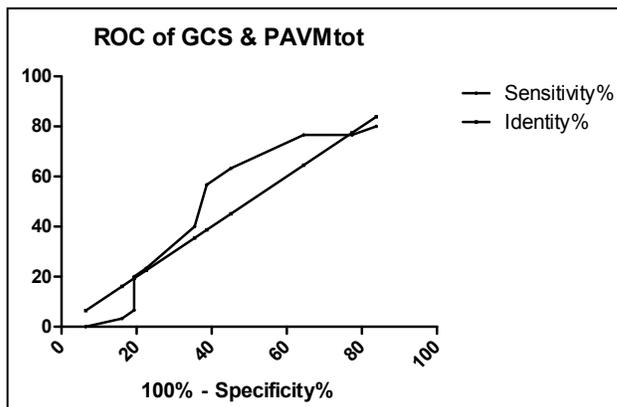
*Figure 1 : Courbe ROC de la valeur seuil de PCT J0 sur le risque de développer une PAVM à 0,060 ng/ml ( $p = 0,33$ ).*

La figure 2 illustre la valeur de PCT J0 discriminant une population à risque de développer une PAVM précoce, avec une sensibilité de 17% [IC 95% : 4-41%] et une spécificité de 93% [IC 95% : 78-99%]. Cette valeur seuil était de 2,419 ng/ml avec une aire sous la courbe de 0,564 [IC 95% : 0,391-0,736].



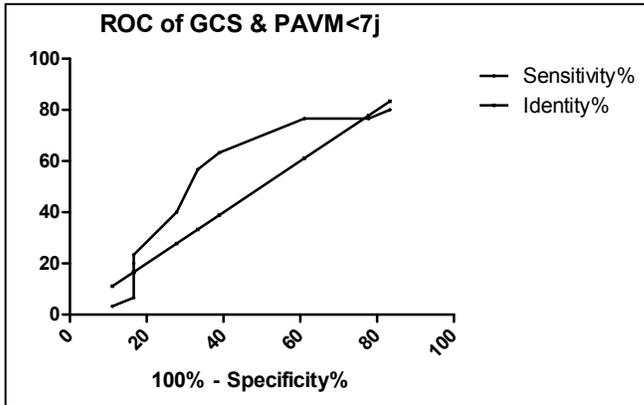
**Figure 2 :** Courbe ROC de la valeur seuil de PCT J0 sur le risque de développer une PAVMp à 2,419 ng/ml ( $p = 0,47$ ).

La figure 3 représente la courbe ROC du score de Glasgow initial discriminant une population à risque de développer une PAVM. Pour une valeur de 7, la sensibilité est de 57% [IC 95% : 37-74%] et la spécificité de 61% [IC 95% : 41-78%].



**Figure 3 :** Courbe ROC de la valeur seuil du score de Glasgow initial sur le risque de développer une PAVM à 7 ( $p = 0,63$ ). L'aire sous la courbe est de 0,535 [IC 95% : 0,387-0,684].

La figure 4 représente la courbe ROC du score de Glasgow initial discriminant une population à risque de développer une PAVM précoce. Pour une valeur seuil de 7, la sensibilité est de 57% [IC 95% : 37-74%] et la spécificité de 67% [IC 95% : 41-86%].



**Figure 4 :** Courbe ROC de la valeur seuil du score de Glasgow initial sur le risque de développer une PAVM à 7 ( $p = 0,38$ ). L'aire sous la courbe est de 0,577 [IC 95% : 0,403-0,750].

## Discussion

Comme décrit dans la Littérature [8, 38, 39], les PAVM sont les principales complications médicales des patients cérébro-lésés. Notre étude met en évidence 51% PAVM dont 29% de PAVM précoces. Ces résultats se rapprochent des données de Bronchard [1], qui mettaient en évidence dans une population de traumatisé crânien, une incidence de PAVM à 50,5% (45% PAVM précoce et 10% de PAVM tardive). Ces chiffres sont plus élevés que dans une population de réanimation polyvalente où l'incidence n'est que de 8 à 28% [15, 21]. L'explication physiopathologique avancée par plusieurs auteurs, est que chez les patients comateux, et d'autant plus chez ceux présentant une inhalation pré-intubatoire, il existe un inoculum élevé de bactéries oro-pharyngées colonisant les voies aériennes inférieures, ce qui associé à une ventilation mécanique favorise la pneumopathie précoce [1, 28, 40, 41].

Ces PAVM ont pour conséquence une augmentation de la morbi-mortalité. Dans notre étude, les patients développant une PAVM, qu'elle soit précoce ou tardive, ont une augmentation de la durée de séjour, de la durée de ventilation mécanique et de la durée de sédation. Ces données sont corroborées par de nombreuses études [1, 2, 20, 21]. Cependant, comme dans les études de Ewig [28] (32%) et Lepelletier [2] (21,7%), on ne retrouve pas l'augmentation de la mortalité (22%). Ceci pourrait s'expliquer par un rôle modeste de la PAVM dans la mortalité des patients cérébro-lésés où il existe des facteurs confondant comme les lésions intracérébrale, les syndromes de détresse respiratoire aiguë ou les œdèmes pulmonaires neurogéniques. Rincon-Ferrari [4] démontrait ainsi un excès de morbidité chez le traumatisé crânien sans augmentation de mortalité.

De nombreuses études se sont efforcées à déterminer les facteurs de risque de PAVM dans la population générale de réanimation [42, 43, 47] et chez le traumatisé crânien [1, 2, 8] mais peu dans la population des cérébro-lésés au sens plus large du terme (médical et traumatologique) [28]. Dans notre étude, nous retrouvons comme facteur de risque de développer une PAVM l'existence d'un traumatisme crânien, l'utilisation de barbituriques et l'instauration d'une nutrition entérale.

A propos de l'implication des barbituriques, des chiffres comparables sont retrouvés dans la Littérature, avec des Odd Ratio allant de 3 à 8 selon les études (Bonchard [1] : OR = 3,9 (IC 95% : 1,2-12,8) ; Lepelletier [2] : OR = 2,68 (IC95% : 1,06-6,80) ; Ewig [28] ; OR = 8 (IC95% : 1,5-44,2)).

La sous-population de traumatisé crânien est également connu comme facteur de risque [1, 2, 6, 27]. Berrouane [18] démontre par ailleurs une différence significative sur le délai de survenue des PAVM, qui est plus précoce chez le traumatisé crânien que dans une population de réanimation polyvalente (inférieur à 3 jours,  $p = 0,036$ ). L'auteur explique cette différence par le fait que le traumatisme crânien serait à l'origine d'une immunodépression favorisant le développement de PAVM.

Notre étude met en évidence l'instauration d'une nutrition entérale comme un facteur de risque de développer une PAVM. Cependant, cette significativité n'est pas retrouvée dans les sous-groupes de PAVM précoce et PAVM tardive. Nous ne pouvons donc pas conclure sur l'implication de la nutrition entérale sur le développement des PAVM par un probable manque d'effectif. La littérature retrouve cependant que la nutrition entérale chez le traumatisé crânien est un facteur protecteur (OR = 0.33 (IC95% : 0.21- 0.85)) [1, 2]. Mais l'implication de l'alimentation entérale, chez le patient sévère de réanimation, est controversé car il existe une grande hétérogénéité sur le type de patient, sur le caractère discontinue de cette alimentation souvent non reportée et sur les micro-inhalations pouvant exister [8, 28, 42-46]. De plus, notre analyse n'est qu'univariée.

La PAVM étant un diagnostic difficile, les réanimateurs s'efforcent de valider des outils qui permettraient de différencier des situations infectieuses vraies, nécessitant une antibiothérapie, des situations inflammatoires pures de même expression, ne nécessitant aucun traitement. Chez les patients cérébro-lésés, la réaction inflammatoire est souvent exacerbée, rendant le diagnostic différentiel difficile. La PCT s'est démarquée ces dernières années comme un biomarqueur intéressant à la fois pour le diagnostic de sepsis [10, 11, 13] et pour son pronostic [17, 22, 23]. Cependant les résultats obtenus dans la Littérature ainsi que dans notre étude sont sujets à controverse. Nous avons pour but d'évaluer la valeur prédictive de la PCT, réalisée dans les 24 heures de l'admission des patients cérébro-lésés, sur le risque de développer une PAVM précoce, dans l'objectif d'identifier très précocement les sujets à risque de PAVM. Nous avons mis en évidence que dans cette population de patients, la valeur de PCT J0 n'est pas prédictive de

survenue d'une PAVM au cours du séjour en réanimation, qu'elle soit précoce ou tardive. Cependant, nous pouvons faire la remarque que même si aucune significativité ne ressort, le taux de PCT J0 du groupe PAVM précoce est 2,7 fois plus élevée que le groupe PAVM – (0,466 vs 0,173) ( $p = 0,47$ ). Ceci nous permet de nous rapprocher des résultats de Pelosi [6] où un taux élevé de PCT à l'admission de patients traumatisés crâniens était corrélé au développement d'une PAVM précoce. Cette élévation était surtout retrouvée dans la sous-population de patients développant une PAVM précoce sévère, expliquée selon les auteurs par la présence d'une réponse inflammatoire initiale plus intense prédisposant au développement d'une PAVM où de l'existence d'une inhalation patente pré-hospitalière passant inaperçue lors du bilan d'admission.

Il est remarquable que la PCT réalisée à l'admission est plus élevée dans le groupe de traumatisé crânien. Oconnor [36] avait déjà fait cette observation, chez des patients hospitalisés pour un traumatisme crânien ou une hémorragie sous arachnoïdienne, avec un taux de PCT corrélé à la sévérité du traumatisé crânien. Ceci s'explique par la réponse inflammatoire secondaire au traumatisme [36].

D'un point de vue diagnostique, les PCT réalisées dans notre étude le jour d'une complication infectieuse ne sont pas significativement différentes entre les patients ayant développé une PAVM et ceux n'en développant pas. D'ailleurs, la valeur diagnostique de la PCT dans les PAVM est très controversée dans la Littérature, y compris chez nos patients cérébro-lésés. Certains, comme le travail de Harbarth [23], vont retrouver un critère discriminatif de la PCT J0 entre un SIRS et un sepsis plus ou moins sévère, avec un seuil de PCT à 1,1 ng/ml (sensibilité de 97% et spécificité de 78%). Et à l'inverse, Luyt [25] démontre qu'une PCT > 0,5 ng/ml, est non prédictive d'une PAVM (Sensibilité = 72% et spécificité = 24%). Chez le traumatisé crânien, Pelosi [6] retrouvait que l'élévation de la PCT était non corrélée au diagnostic de PCT, à cause de la réponse inflammatoire initiale intense créant de faux positifs.

Concernant la valeur pronostique de la PCT, notre étude ne met pas en évidence de lien entre le taux de PCT J0 et la morbi-mortalité. Là aussi, la Littérature retrouve des données très divergentes. Pour Pelosi [6], la PCT est prédictive de mortalité avec une sensibilité de 76% et une spécificité de 75,8%. Bloos [22] met en évidence que la PCT est

un facteur de morbi-mortalité (2,4 ng/ml [0.4-8.0] dans le groupe PAVM non-survivant vs 0,7 [3,3-2,15] dans le groupe PAVM survivant). Dans l'étude de Luyt [24], une PCT supérieure à 1 ng/ml, à J1 du diagnostic de PAVM est prédictif d'un mauvais pronostic (avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 64%). A l'inverse, Zielińska-Borkowska [16] ne retrouve pas de valeur pronostique de la PCT sur la survie des patients après le développement d'une PAVM précoce. Cette grande hétérogénéité des résultats est en partie expliquée par la différence des populations étudiées. En effet, l'arrêt cardio-circulatoire, la chirurgie sous circulation extracorporelle, la défaillance multiviscérale, l'hyperthermie (coup de chaleur), le SIRS non infectieux, le syndrome de détresse respiratoire aiguë ou même le paludisme ont tous été décrits comme favorisant une augmentation de la PCT [13]. Ces situations ont pu ainsi créer des faux positifs dans les différentes études et par conséquent biaiser les résultats. Rangeard [19] démontre d'ailleurs, sur les patients en état de mort encéphalique, que le taux de PCT est plus élevé, sans aucune corrélation avec une infection. Les auteurs expliquent cette augmentation de PCT par le syndrome inflammatoire secondaire à la destruction d'organe.

Notre étude souffre de plusieurs limites. La première est l'effectif de patient inclus, notamment dans le groupe PAVM-. Notre étude étant observationnelle, il n'a pas été réalisé de dosage systématique de PCT chez tous nos patients, ce qui a pour conséquence la présence de seulement 5 patients dans le groupe PAVM-. La seconde est un nombre de patients inclus probablement insuffisant pour mettre en évidence le caractère prédictif de la PCT J0 sur la survenue des PAVM.

Notre étude aurait de potentielles implications, surtout dans l'identification précoce des patients à risque de développer une PAVM. Une étude à plus grande échelle (prospective, multicentrique) pourrait nous permettre de créer un algorithme décisionnel des patients à risque de PAVM précoce lors d'une augmentation de la PCT J0.

## **Conclusion**

Cette étude prospective observationnelle a permis de déterminer que la PCT réalisée le jour de l'admission n'est pas prédictive du développement d'une PAVM précoce. De plus, la PCT est un mauvais outil de diagnostic et pronostic de PAVM chez le patient cérébro-lésé.

Les PAVM précoces sont responsables d'une augmentation de la durée de séjour en réanimation, de ventilation mécanique et de la durée de sédation.

Il s'agit d'une première étude de la PCT chez le cérébro-lésé dont la puissance est limitée par le nombre de patient et l'absence de dosage systématique de PCT.

Un essai prospectif et multicentrique permettrait de mettre en place un algorithme décisionnel de traitement antibiotique des PAVM en intégrant la PCT.

## Annexes

### **D) LETTRE D'INFORMATION AU PATIENT**

#### **COMA-VAP : INTERET DE L'EXAMEN CYTO-BACTERIOLOGIQUE TRACHEAL (ECBT) À L'ADMISSION DES PATIENTS COMATEUX SUR LA PRISE EN CHARGE DES PNEUMOPATHIES ACQUISES SOUS VENTILATION MECANIQUE.**

Version n°2 du 07/02/2012

Personne responsable : CHU de Poitiers

Directeur surveillant : Dr Claire DAHYOT-FIZELIER

Numéro du patient : \_\_\_\_\_

Après information de vos proches, vous avez participé à une étude visant à évaluer l'intérêt de prélever vos sécrétions pulmonaires, lors de votre arrivée en réanimation, pour prédire les bactéries responsables des pneumopathies. Ces pneumopathies, ou infections du poumon, sont fréquentes en réanimation surtout quand les patients sont victimes d'une agression cérébrale. C'était votre cas.

L'origine principale de ces pneumopathies sont des bactéries atteignant vos poumons lors du coma et se multipliant ensuite jusqu'à provoquer l'infection des poumons. Ces infections pulmonaires provoquent surtout une augmentation de la durée de ventilation artificielle, de la durée de sédation et de séjour en réanimation.

La suspicion de pneumopathie repose sur l'apparition de signes d'infection à la radiologie pulmonaire associée à l'apparition d'une fièvre, une augmentation des globules blancs et une modification des crachats qui deviennent purulent. Cette infection est confirmée par un prélèvement de crachat dans la trachée qui est mis en culture pour isoler les germes responsables.

La pneumopathie est traitée par des antibiotiques susceptibles d'être actifs sur le plus de bactéries possibles. Puis ils sont secondairement adaptés aux germes présents sur la culture des crachats. Cependant cette culture met entre 48 et 96 heures et en attendant, il est maintenu les antibiotiques probabilistes qui sont très puissants et peuvent être dangereux à long terme.

Il est donc important de savoir le plus tôt possible le germe responsable de l'infection pulmonaire. Comme la majorité des bactéries déjà présentes dans la trachée lors de la mise sous ventilation artificielle sont responsables des pneumopathies, nous voulons vérifier l'exactitude de cette affirmation.

Pour chaque patient sous ventilation artificielle, nous réalisons en routine :

- un ECBT : c'est un prélèvement de crachat à travers la sonde d'intubation, qui est mis en culture pour isoler les bactéries. C'est un examen non douloureux qui a été réalisé à votre arrivée en réanimation et à chaque fois que l'on suspectait une pneumopathie.
- une radiographie thoracique : c'est un examen non douloureux qui consiste à faire une radiographie de vos poumons. Elle a été réalisée à votre arrivée en réanimation et à chaque fois que l'on suspectait une pneumopathie.
- un gaz du sang, un dosage de la procalcitonine et une numération formule sanguine : ce sont des examens de sang réalisés en pratique courante pour vérifier la bonne oxygénation de votre sang, le nombre de globules blancs et l'importance des conséquences biologiques. Ils ont été réalisés, entre autre, à votre arrivée en réanimation et à chaque fois que l'on suspectait une pneumopathie.

Il n'est pas attendu d'effet indésirable dans cette étude. Cette étude n'a rien changé à votre prise en charge et n'a imposé aucun examen spécifique.

Vous devez être affilié à un régime de Sécurité sociale pour pouvoir participer à l'étude.

La durée prévisible de votre participation à cette étude comporte la durée de votre séjour en réanimation neurochirurgicale au CHRU de Poitiers ou de Nantes.

Toute information nouvelle concernant l'étude vous sera transmise.

Votre anonymat est respecté : votre nom n'apparaîtra pas sur les divers documents, il sera remplacé par un numéro et vos initiales. Seul le Directeur surveillant pourra faire le lien entre mon identité et les données recueillies à son sujet.

L'étude a reçu l'accord du Comité de Protection des Personnes Ouest III le .....

Aucune assurance spécifique n'est nécessaire pour cette étude de soins courants qui est couverte par le régime habituel d'assurance,

Cette étude fait l'objet d'une déclaration à la CNIL.

Vous venez de recevoir une information claire et appropriée concernant cette étude, aussi bien orale qu'écrite. Vous pouvez poser vos questions au Directeur surveillant et aux surveillants à tout moment.

Vous pouvez à n'importe quel moment refusé l'utilisation des donnée recueillies lors de votre hospitalisation en le faisant savoir au directeur surveillant ou aux surveillants ou en appelant le secrétariat au 05 49 44 38 95.

Si vous souhaitez recevoir les résultats de l'étude, il suffit de les demander à Flavie PAIN, département d'anesthésie réanimation, CHU de Poitiers, 2 rue de la Milétrie, 86021 Poitiers Cedex.

Dr Claire DAHYOT-FIZELIER

## **II) LETTRE D'INFORMATION A UN PROCHE DE PATIENT SEDATE**

### **COMA-VAP : INTERET DE L'EXAMEN CYTO-BACTERIOLOGIQUE TRACHEAL (ECBT) À L'ADMISSION DES PATIENTS COMATEUX SUR LA PRISE EN CHARGE DES PNEUMOPATHIES ACQUISES SOUS VENTILATION MECANIQUE.**

Version n°2 du 07/02/2012

Personne responsable : CHU de Poitiers

Directeur surveillant : Dr Claire DAHYOT-FIZELIER

Numéro du patient : \_\_\_\_\_

Votre proche participe à une étude visant à évaluer l'intérêt de prélever les sécrétions pulmonaires, lors de son arrivée en réanimation, pour prédire les bactéries responsables des pneumopathies. Ces pneumopathies, ou infections du poumon, sont fréquentes en réanimation surtout quand les patients sont victimes d'une agression cérébrale. C'est le cas de votre proche.

L'origine principale de ces pneumopathies sont des bactéries atteignant les poumons lors du coma et se multipliant ensuite jusqu'à provoquer l'infection des poumons. Ces infections pulmonaires provoquent surtout une augmentation de la durée de ventilation artificielle, de la durée de sédation et de séjour en réanimation.

La suspicion de pneumopathie repose sur l'apparition de signes d'infection à la radiologie pulmonaire associée à l'apparition d'une fièvre, une augmentation des globules blancs et une modification des crachats qui deviennent purulent. Cette infection est confirmée par un prélèvement de crachat dans la trachée qui est mis en culture pour isoler les germes responsables.

La pneumopathie est traitée par des antibiotiques susceptibles d'être actifs sur le plus de bactéries possibles. Puis ils sont secondairement adaptés aux germes présents sur la culture des crachats. Cependant cette culture met entre 48 et 96 heures et en attendant,

il est maintenu les antibiotiques probabilistes qui sont très puissants et peuvent être dangereux à long terme.

Il est donc important de savoir le plus tôt possible le germe responsable de l'infection pulmonaire. Comme la majorité des bactéries déjà présentes dans la trachée lors de la mise sous ventilation artificielle sont responsable des pneumopathies, nous voulons vérifier l'exactitude de cette affirmation.

Pour chaque patient sous ventilation artificielle nous réalisons en routine :

- un ECBT : c'est un prélèvement de crachat à travers la sonde d'intubation, qui est mis en culture pour isoler les bactéries. C'est un examen non douloureux qui est réalisé à l'arrivée en réanimation de votre proche et à chaque fois que l'on suspectera une pneumopathie.

- une radiographie thoracique : c'est un examen non douloureux qui consiste à faire une radiographie des poumons. Elle est réalisée à l'arrivée de votre proche en réanimation et à chaque fois que l'on suspectera une pneumopathie.

- un gaz du sang, un dosage de la procalcitonine et une numération formule sanguine : ce sont des examens de sang réalisés en pratique courante pour vérifier la bonne oxygénation du sang et le nombre de globules blancs et l'importance des conséquences biologiques. Ils sont réalisés, entre autre, à l'arrivée de votre proche en réanimation et à chaque fois que l'on suspectera une pneumopathie.

Il n'est pas attendu d'effet indésirable dans cette étude. Cette étude ne change rien à la prise en charge de votre proche et n'impose aucun examen spécifique.

Votre proche doit être affilié à un régime de Sécurité sociale pour pouvoir participer à l'étude.

La durée prévisible de la participation de votre proche à cette étude comporte la durée de séjour en réanimation neurochirurgicale au CHRU de Poitiers ou de Nantes.

Toute information nouvelle concernant l'étude vous sera transmise.

Son anonymat sera respecté : votre nom ainsi que le sien n'apparaîtront pas sur les divers documents, il sera remplacé par un numéro et vos initiales. Seul le Directeur surveillant pourra faire le lien entre son identité et les données recueillies à son sujet.

L'étude a reçu l'accord du Comité de Protection des Personnes Ouest III le .....

Aucune assurance spécifique n'est nécessaire pour cette étude de soins courants qui est couverte par le régime habituel d'assurance,

Cette étude fait l'objet d'une déclaration à la CNIL.

Vous venez de recevoir une information claire et appropriée concernant cette étude, aussi bien orale qu'écrite. Vous pouvez poser vos questions au directeur surveillant et aux surveillants à tout moment.

Vous pouvez à n'importe quel moment refuser l'utilisation des données recueillies lors de l'hospitalisation de votre proche en le faisant savoir au Directeur surveillant ou aux surveillants ou en appelant le secrétariat au 05 49 44 38 95.

Si vous souhaitez recevoir les résultats de l'étude, il suffit de les demander à Flavie PAIN, département d'anesthésie réanimation, CHU de Poitiers, 2 rue de la Milétrie, 86021 Poitiers Cedex.

Dr Claire DAHYOT-FIZELIER

### III) ANALYSE UNIVARIEE DES DONNEES DE POPULATION ET DE PRISE EN CHARGE

	Population générale n=61	PAVM + n = 31	PAVMp n = 18	PAVMt n = 13	PAVM- n = 30
Age	41 (32-58)	38 (28-57)	37 (25-58)	38 (31-54)	52 (40-58)
Ratio homme/femme	24/37	9/22	7/11	<b>2/11</b> °	15/15
SAPS II	47 (42-52)	44 (42-53,5)	44 (42-53)	44 (40-52)	49 (42-52)

#### Antécédents

Insuffisance respiratoire	2 (3,3%)	1 (3,2%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (3,3%)
Insuffisance rénale	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Insuffisance cardiaque	1 (1,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,3%)
Immunodépression	1 (1,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,3%)
Diabète	6 (9,8%)	2 (6,4%)	1 (5%)	1 (7%)	4 (13,3%)
Alcoolisme	11 (18%)	4 (12,9%)	6 (33%)	7 (54%)	7 (23,3%)
Tabagisme	21 (34,4%)	13 (41,9%)	1 (5%)	3 (23%)	8 (26,7%)

#### Traitements

Corticoïdes	2 (3,3%)	1 (3,2%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (3,3%)
Antibiotiques	2 (3,3%)	1 (3,2%)	0 (0%)	1 (8%)	1 (3,3%)
Immunosuppresseurs	1 (1,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,3%)
Anticoagulant	2 (3,3%)	2 (6,4%)	1 (5%)	1 (8%)	0 (0%)

#### Bilanlésionnel

Score de Glasgow initial	7 (5-9)	6 (5-9)	6 (5-8)	7 (5-10)	8 (6-9)
Déficit moteur initial	22 (36%)	11 (35,5%)	7 (39%)	4 (31%)	11 (36,7%)
Inhalation patente	8 (13,1%)	3 (9,6%)	2 (11%)	1 (8%)	5 (16,7%)
Traumatisme thoracique	20 (32,8%)	<b>15 (48,4%) *</b>	<b>10 (55%) +</b>	5 (38%)	5 (16,7%)
Autre traumatisme associé	18 (29,5%)	<b>13 (41,9%) *</b>	<b>8 (44%) +</b>	5 (38%)	5 (16,7%)

#### Etiologie de la lésioncébrale

Hémorragie méningée	10 (16%)	5 (16%)	4 (22%)	1 (8%)	5 (17%)
Traumatisme crânien	32 (53%)	<b>21 (68%) *</b>	11 (61%)	<b>10 (77%) °</b>	11 (36%)
Autre	19 (31%)	<b>5 (16%) *</b>	3 (16,6%)	2 (15%)	14 (47%)

### Prise en charge

Pneumopathie d'inhalation (<48h)	15 (24,5%)	<b>3 (9,7%) *</b>	<b>0 (0%) +</b>	3 (23%)	12 (40%)
Intubation pré-hospitalière	48 (78,7%)	26 (83,9%)	15 (83%)	11 (85%)	22 (73,3%)
pose de PIC	42 (68,8%)	<b>25 (80,6%) *</b>	14 (77%)	11 (85%)	17 (56,7%)
pose de DVE	14 (22,9%)	5 (16,1%)	4 (22%)	1 (8%)	9 (30%)
Bloc neurochirurgical	13 (21,3%)	7 (22,6%)	3 (17%)	4 (31%)	6 (20%)
Barbituriques	10 (16,3%)	<b>9 (29%) *</b>	<b>5 (28%) +</b>	<b>4 (31%) °</b>	1 (3,33%)
Osthmothérapie	26 (42,6%)	15 (48,4%)	8 (44%)	7 (54%)	11 (36%)
Corticothérapie	21 (34,4%)	10 (32,2%)	6 (33%)	4 (31%)	11 (36,7%)
Amines vasopressives	50 (81%)	27 (87%)	15 (83%)	12 (92%)	23 (76,7%)
Transfusion	16 (26,2%)	9 (29%)	3 (17%)	6 (46%)	7 (23,3%)
Nutrition entérale	52 (85,2%)	<b>30 (96,8%) *</b>	17 (94%)	13 (100%)	22 (73,3%)

Résultats exprimés en % et en médiane (25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentile)

Analyse statistique réalisée avec un test exact de Fisher, Chi2 et de Mann & Whitney.

p<0,05 \* : significativité PAVM + totale et PAVM -

+ : significativité PAVM + précoce et PAVM -

° : significativité PAVM + tardive et PAVM -

§ : significativité PAVM + totale et PAVM + précoce

# : significativité PAVM + totale et PAVM + tardive

@ : significativité PAVM + précoce et PAVM + tardive

#### IV. ANALYSE UNIVARIEE DE LA MORBI-MORTALITE

	Population générale n=61	PAVM + totale n = 31	PAVM + précoce n = 18	PAVM+ tardive n = 13	PAVM- n = 30
Décès au cours de l'hospitalisation	14 (22%)	6 (19,3%)	5 (28%)	1 (7%)	8 (26,7%)
GOS	IV (II-IV)	III (II-IV)	III (I-IV)	IV (II-IV)	IV (III-IV)
Durée d'hospitalisation	24 (12-31)	<b>27 (23-34) *</b>	<b>27 (17-35) +</b>	<b>26 (26-32) °</b>	13 (8-25)
Durée de ventilation mécanique	19 (10-27)	<b>23 (16-31) *</b>	<b>21 (12-33) +</b>	<b>23 (22-24) °</b>	11 (5-20)
Durée de sédation	13 (6-19)	<b>16 (12-21) *</b>	14 (7-21)	<b>17 (14-21) °</b>	10 (3-15)

Résultats exprimés en % et en médiane (25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentile)

Analyse statistique réalisée avec un test exact de Fisher, Chi2 et de Mann & Whitney.

p< 0,05 \* : significativité PAVM + totale et PAVM -

+ : significativité PAVM + précoce et PAVM -

° : significativité PAVM + tardive et PAVM -

§ : significativité PAVM + totale et PAVM + précoce

# : significativité PAVM + totale et PAVM + tardive

@ : significativité PAVM + précoce et PAVM + tardive

#### IV. SCORE DE GLASGOW OUTCOME SCALE

<b>Score</b>	<b>Détail</b>
1	<b>Décès</b>
2	<b>Etat végétatif persistant</b> (absence d'activité corticale)
3	<b>Handicap sévère</b> (conscient mais dépendant : atteinte mentale ou motrice ou les 2)
4	<b>Handicap modéré</b> (patient cependant autonome sans la vie quotidienne)
5	<b>Bonne récupération</b> (activités normales : déficit neurologique ou psychologique mineur)

## **Bibliographies**

- [1] Bronchard R. Early onset pneumonia : risk factors and consequences in head trauma patients. *Anesthesiology* 2004; 100(2): 234-9.
- [2] Lepelletier D. Retrospective analysis of the risk factors and pathogens associated with early-onset ventilator-associated pneumonia in surgical-ICU head-trauma patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2010; 22(1): 32-7.
- [3] Cinquième Conférence de Consensus Commune SFAR – SRLF : Prévention des infections nosocomiales en réanimation – transmission croisée et nouveau-né exclus. Jeudi 20 novembre 2008.
- [4] Rincón-Ferrari MD. Impact of ventilator-associated pneumonia in patients with severe head injury. *J Trauma* 2004; 57(6): 1234-40.
- [5] Kallel H. The effect of ventilator-associated pneumonia on the prognosis of head trauma patients. *J Trauma* 2005; 59(3): 705-10.
- [6] Pelosi P. Prognostic role of clinical and laboratory criteria to identify early ventilator-associated pneumonia in brain injury. *Chest* 2008; 134(1):101-8.
- [7] American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(4): 388-416.
- [8] Sirvent JM. Tracheal colonisation within 24 h of intubation in patients with head trauma: risk factor for developing early-onset ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2000; 26(9): 1369-72.

- [9] Christ-Crain M. Mid-regional Pro-adrenomedullin as a Prognostic Marker in Sepsis : An Observational Study. *Critical Care* 2005; 9(6): R816-824.
- [10] Assicot, M. High Serum Procalcitonin Concentrations in Patients with Sepsis and Infection. *Lancet* 1993; 341(8844): 515-518.
- [11] Gibot S. Plasma Level of a Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1: Its Diagnostic Accuracy in Patients with Suspected Sepsis. *Annals of Internal Medicine* 2004; 141(1): 9-15.
- [12] Uzzan B. Procalcitonin as a Diagnostic Test for Sepsis in Critically Ill Adults and after Surgery or Trauma: a Systematic Review and Meta-analysis. *Crit Care Med* 2006 ; 34(7): 1996-2003.
- [13] Tang B. Accuracy of Procalcitonin for Sepsis Diagnosis in Critically Ill Patients: Systematic Review and Meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 2007; 7(3): 210-217.
- [14] Christ-Crain M. Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia: a Randomized Trial . *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(1): 84-93.
- [15] Chastre J. Ventilator-associated Pneumonia . *Am J Respi Crit Care Med* 2002; 165(7) : 867-903.
- [16] Zielińska-Borkowska, U. Procalcitonin in Early Onset Ventilator-associated Pneumonia. *The Journal of Hospital Infection* 2012; 81(2): 92-97.
- [17] Charles PE. Procalcitonin Kinetics With in the First Days of Sepsis: Relationship with the Appropriateness of Antibiotic Therapy and the Outcome. *Critical Care* 2009; 13(2) : R38.

- [18] Berrouane Y. Early Onset Pneumonia in Neurosurgical Intensive Care Unit Patients. *The Journal of Hospital Infection* 1998; 40(4): 275-280.
- [19] Rängeard O. Relationship Between Procalcitonin Values and Infection in Brain-dead Organ Donors. *Transplantation Proceedings* 2007; 39(10) : 2970-2974.
- [20] Giard M. Early- and Late-onset Ventilator-associated Pneumonia Acquired in the Intensive Care Unit: Comparison of Risk Factors. *Journal of Critical Care* 2008; 23(1): 27-33.
- [21] Akça, O. Risk Factors for Early-onset, Ventilator-associated Pneumonia in Critical Care Patients: Selected Multiresistant Versus Nonresistant Bacteria. *Anesthesiology* 2000 ; 93(3): 638-645.
- [22] Bloos, F. Multinational, Observational Study of Procalcitonin in ICU Patients with Pneumonia Requiring Mechanical Ventilation: a Multicenter Observational Study. *Critical Care* 2011; 15(2): R88.
- [23] Harbarth S. Diagnostic Value of Procalcitonin, Interleukin-6, and Interleukin-8 in Critically Ill Patients Admitted with Suspected Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(3): 396-402.
- [24] Luyt CE. Procalcitonin Kinetics as a Prognostic Marker of Ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(1): 48-53.
- [25] Luyt CE. Usefulness of Procalcitonin for the Diagnosis of Ventilator-associated Pneumonia. *Intensive Care Med* 2008; 34(8): 1434-1440.
- [26] Ramirez P. Sequential Measurements of Procalcitonin Levels in Diagnosing Ventilator-associated Pneumonia. *The European Respiratory Journal* 2008; 31(2): 356-362.

- [27] Trouillet JL. Ventilator-associated Pneumonia Caused by Potentially Drug-resistant Bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(2): 531-539.
- [28] Ewig S. Bacterial Colonization Patterns in Mechanically Ventilated Patients with Traumatic and Medical Head Injury. Incidence, Risk Factors, and Association with Ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 (1): 188-198.
- [29] Becker KL. Clinical review 167: procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1512–1525.
- [30] Holland MC. The development of acute lung injury is associated with worse neurologic outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2003; 55:106–111.
- [31] North JB. Adult respiratory distress syndrome: a complication of induced hypertension after severe head injury. *J Neurosurg* 2001; 95:560–568.
- [32] Marion DW. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 1997; 336:540–546.
- [33] Drakulovic MB. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 1851–1858.
- [34] Reinhart K. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1193–1200.
- [35] Oberhoffer M. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 363–368.
- [36] Oconnor E. Serum procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis and outcome in patients with neurotrauma and subarachnoid haemorrhage. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32: 465–470.

- [37] Sauerland S. Plasma levels of procalcitonin and neopterin in multiple trauma patients with or without brain injury. *J Neurotrauma* 2003; 20: 953–960.
- [38] Hsieh AH. Pneumonia following closed head injury. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 290–4.
- [39] Cazzadori A. Aetiology of pneumonia following isolated closed head injury. *Respir Med* 1997; 91: 193–9.
- [40] Boque MC. Trauma, head injury, and neurosurgery infections. *Semin Respir Infect* 2000; 15: 280 – 6.
- [41] Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2001; 344: 665–71
- [42] Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.
- [43] Bonten MJ. Risk factors for pneumonia, and colonization of respiratory tract and stomach in mechanically ventilated ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1339-1346.
- [44] Artinian V. Effects of early enteral feeding on the outcome of critically ill mechanically ventilated medical patients. *Chest* 2006; 129: 960-967.
- [45] Ibrahim EH. Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. *J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26: 174-181.
- [46] Marik PE. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 2001; 29: 2264-2270.

[47] Fagon JY. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 1996; 275: 866-869.

[48] Bouadma L. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010 ; 375: 463-74

[49] Müller B. Calcitonin Precursors Are Reliable Markers of Sepsis in a Medical Intensive Care Unit. *Critical Care Med* 2000 ; 28(4): 977-983.

[50] Brunkhorst R. Procalcitonin for Discrimination Between Activity of Systemic Autoimmune Disease and Systemic Bacterial Infection. *Intensive Care Med* 2000 ; 26(S2): S199-201.

[51] Viallon A. Serum and Ascitic Procalcitonin Levels in Cirrhotic Patients with Spontaneous Bacterial Peritonitis: Diagnostic Value and Relationship to Pro-inflammatory Cytokines. *Intensive Care Med* 2000 ; 26(8): 1082-1088.

## **Résumé**

**Introduction** : Les patients cérébro-lésés développent dans 20 à 50% des cas une PAVM, aggravant leur morbi- mortalité. Leur dépistage précoce est donc une priorité afin d'optimiser la prise en charge. La PCT est un biomarqueur qui permettrait de différencier une infection bactérienne d'un syndrome inflammatoire non infectieux. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer, chez les patients cérébro-lésés, la valeur prédictive de la PCT réalisée à l'admission dans le dépistage des PAVM précoces.

**Matériel et Méthodes** : Après accord du CPP et information, les patients cérébro-lésés avec une ventilation prévisible > 48 heures, étaient inclus. Une PCT était réalisée à l'admission (J0) et lors d'une suspicion de PAVM (JPAVM) selon les critères de l'ATS. La pneumopathie était confirmée par une culture positive d'une aspiration trachéale > 10<sup>6</sup> ufc/ml. Les données démographiques, de sévérité, de séjour, de ventilation mécanique et pronostiques étaient relevées. Les patients étaient répartis en deux groupes, ceux avec (PAVM +) et sans PAVM (PAVM -). Le seuil de PCT > 0,5 ng/ml était retenu comme seuil de PAVM pour l'analyse statistique. Les données catégorielles et continues ont été comparées par des tests non paramétriques. Les résultats sont exprimés en médiane [interquartiles]. Le seuil de significativité était à  $p < 0,05$ .

**Résultats** : 61 patients cérébro-lésés (âge 41 ans [32-58]; SAPS II 47 [42-52] ; Glasgow 7 [5-9], durée de séjour 24j [12- 31]) étaient inclus. L'incidence globale des PAVM était de 51% avec une médiane de survenue de 7 jours [4-10]. Les groupes PAVM- et PAVM+ étaient comparables. Dans le groupe PAVM+, aucune différence significative n'était retrouvée entre la médiane de PCT à J0 dans le groupe PAVM + précoce (0,466 [0,098-1,337] ng/ml) et PAVM - (0,173 [0,082-0,612] ng/ml), et la PCT J0 > 0,5ng/ml n'était pas prédictive de PAVM précoce (VPP=47% ; VPN=69% ;  $p = 0,361$ ). Aucune différence significative de PCT J0 n'apparaît entre les patients PAVM+ tardive et PAVM- (0,138 [0,115-0,700] ng/ml vs 0,173 ng/ml [0,082-0,612] ng/ml ;  $p = 0,390$ ). La PCT à J0 était significativement plus élevée chez le traumatisé crânien (0,629 [0,121-1,85] ng/ml vs 0,130 [0,068-0,178] ng/ml ;  $p < 0,001$ ) mais avec un chevauchement des valeurs. La mortalité était de 23% et la PCT J0 n'était pas différente entre les patients décédés

(0.14 [0,08-0,55] ng/ml) et vivant (0,21 [0.09-1.19] ng/ml).

**Discussion** : Chez les patients cérébro-lésés, la PCT mesurée à l'admission en réanimation n'est pas prédictive du développement d'une PAVM précoce. De plus dans cette même population, la PCT est un mauvais outil diagnostique. La PCT à J0 est plus élevée chez les traumatisés crâniens, probablement en rapport avec une réponse inflammatoire accrue. Ainsi, la PCT J0 et le jour de la suspicion de PAVM n'est pas un bon outil biologique de dépistage ni pronostique chez le cérébro-lésé, mais une étude complémentaire est nécessaire.

## Serment

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !