HAL
open science

Intérêt du dosage bronchique de l'alpha amylase salivaire dans le diagnostic précoce de pneumonie d'inhalation chez les malades traités par hypothermie thérapeutique

Axel Belloni

▶ **To cite this version:**

Axel Belloni. Intérêt du dosage bronchique de l'alpha amylase salivaire dans le diagnostic précoce de pneumonie d'inhalation chez les malades traités par hypothermie thérapeutique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01871718

HAL Id: dumas-01871718

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01871718v1

Submitted on 11 Sep 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Faculté de Médecine
Aix-Marseille Université

Intérêt du dosage bronchique de l'Alpha-amylase salivaire dans le diagnostic précoce de pneumopathie d'inhalation chez les malades traités par hypothermie thérapeutique.

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 5 Octobre 2017

Par Monsieur Axel BELLONI

Né le 20 décembre 1989 à Toulon (83)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur GAINNIER Marc	**Président**
Monsieur le Professeur KERBAUL François	**Assesseur**
Monsieur le Docteur BOURENNE Jérémy	**Directeur**
Monsieur le Docteur (MCU-PH) HRAIECH Sami	**Assesseur**

Faculté de Médecine
Aix*Marseille Université

Intérêt du dosage bronchique de l'Alpha-amylase salivaire dans le diagnostic précoce de pneumopathie d'inhalation chez les malades traités par hypothermie thérapeutique.

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 5 Octobre 2017

Par Monsieur Axel BELLONI

Né le 20 décembre 1989 à Toulon (83)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur GAINNIER Marc	**Président**
Monsieur le Professeur KERBAUL François	**Assesseur**
Monsieur le Docteur BOURENNE Jérémy	**Directeur**
Monsieur le Docteur (MCU-PH) HRAIECH Sami	**Assesseur**

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI
Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :
* aux Etudes : Jean-Michel VITON
* à la Recherche : Jean-Louis MEGE
* aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
* aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
* à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
* pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
* aux centres hospitaliers non universitaire : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :
* 1er cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
* 2ème cycle : Marie-Aleth RICHARD
* 3eme cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
* Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
* DU-DIU : Véronique VITTON
* Stages Hospitaliers : Franck THUNY
* Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
* Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
* Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
* Relations Internationales : Philippe PAROLA
* Etudiants : Arthur ESQUER

Responsable administratif :
* Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :
* Communication : Laetitia DELOUIS
* Examens : Marie-Thérèse ZAMMIT
* Intérieur : Joëlle FAVREGA
* Maintenance : Philippe KOCK
* Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUTILLO-TOUATI Amapola
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHAMLIAN Albert
CHARREL Michel
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
FARNARIER Georges
FAVRE Roger

MM GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTEY Georges
MILLET Yves
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony

FIECHI Marius
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
MM POYEN Danièle
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
VIGOUROUX Robert
WEILLER Pierre-Jean
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.)

T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur	T. MARRIE (Canada)
Sir	G.K. RADDA (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALESSANDRINI Pierre Surnombre
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUFFRAY Jean-Pierre Surnombre
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZORIN Jean-Michel
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARTHET Marc
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLIN Robert Surnombre
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERDAH Stéphane
BERLAND Yvon
BERNARD Jean-Paul

BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier

BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOTTA Alain Surnombre
BOTTA/FRIDLUND Danielle

BOUBLI Léon
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe

BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane

CHARPIN Denis Surnombre
CHAUMOITRE Kathia

CHAUVEL Patrick Surnombre
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
CLAVERIE Jean-Michel Surnombre
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier

CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
CURVALE Georges
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELARQUE Alain
DELPERO Jean-Robert
DENIS Danièle
DESSEIN Alain Surnombre
DESSI Patrick
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe

DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc

DUSSOL Bertrand
ENJALBERT Alain
EUSEBIO Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAUGERE Gérard
FELICIAN Olivier
FENOLLAR Florence

FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOURNIER Pierre-Edouard
FRAISSE Alain Disponibilité
FRANCES Yves Surnombre

FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GAINNIER Marc

GORINCOUR Guillaume
GRANEL/REY Brigitte

GRILLO Jean-Marie Surnombre
GRIMAUD Jean-Charles
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent

GUYS Jean-Michel
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOFFART Louis
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOLIVET/BADIER Monique
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François
LAFFORGUE Pierre
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUGIER René
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LE TREUT Yves-Patrice Surnombre
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MARANINCHI Dominique Surnombre
MARTIN Claude Surnombre
MATONTI Frédéric
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice

CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHABOT Jean-Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi

CHIARONI Jacques
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PAUT Olivier
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIARROUX Renaud
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
POUGET Jean Surnombre
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine

GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine

GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte

GONCALVES Anthony
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole

SASTRE Bernard Surnombre
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SERRATRICE Jacques
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas

MICHEL Gérard
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier

NAUDIN Jean
NICCOLI/SIRE Patricia
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel

VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

ALTAVILLA Annagrazia
BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITE - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent
ANDRE Nicolas
ANGELAKIS Emmanouil
ATLAN Catherine
BACCINI Véronique
BARTHELEMY Pierre
BARTOLI Christophe
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BERBIS Julie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis
BEYER-BERJOT Laura
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BUFFAT Christophe
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole

CHAUDET Hervé
COZE Carole
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DEL VOLGO/GORI Marie-José
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVEZE Arnaud Disponibilité
DUFOUR Jean-Charles
EBBO Mikaël
FABRE Alexandre
FOUILLOUX Virginie
FRERE Corinne
GABORIT Bénédicte
GASTALDI Marguerite
GAUDY/MARQUESTE Caroline
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GREILLIER Laurent
GRISOLI Dominique
GUIDON Catherine
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
JOURDE CHICHE Noémie
KASPI-PEZZOLI Elise
KRAHN Martin
L'OLLIVIER Coralie

LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGIER Aude
LAGIER Jean-Christophe
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MANCINI Julien
MARY Charles
MASCAUX Céline
MAUES DE PAULA André
MILLION Matthieu
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NGUYEN PHONG Karine
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
OUDIN Claire
OVAERT Caroline
PAULMYER/LACROIX Odile
PERRIN Jeanne
RANQUE Stéphane
REY Marc
ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée
ROBERT Philippe
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique
SOULA Gérard
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès
TROUSSE Delphine
VALLI Marc
VELLY Lionel
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND/BENHAIM Caroline
BERAUD/JUVEN Evelyne (retraite octobre 2016)
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise
BOYER Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise
MARANINCHI Marie

MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
RUEL Jérôme
STEINBERG Jean-Guillaume
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (mono-appartenants)

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

LAGIER Aude (MCU-PH)

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801

ALBANESE Jacques (PU-PH)
AUFFRAY Jean-Pierre (PU-PH) Surnombre
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
PAUT Olivier (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)
VELLY Lionel (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)
SOULA Gérard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY/MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)
ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRAISSE Alain (PU-PH) Disponibilité
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SASTRE Bernard (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)
SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)
ACHARD Vincent (MCU-PH)
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

ALESSANDRINI Pierre (PU-PH) Surnombre
GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
LAUGIER René (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GAUDY/MARQUESTE Caroline (MCU-PH)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
NICCOLI/SIRE Patricia (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH)
THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BERAUD/JUVEN Evelyne (MCF) 65ème section) (retraite octobre 2016)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)

LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

KRAHN Martin (MCU-PH)
NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

BACCINI Véronique (MCU-PH)
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise (MCU-PH)
FRERE Corinne (MCU-PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

LAGIER Jean-Christophe (MCU-PH)
MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH
SERRATRICE Jacques (PU-PH) disponibilité

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

ADNOT Sébastien (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH)
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
DELARQUE Alain (PU-PH)

VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

BOTTA Alain (PU-PH) Surnombre
LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH)
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (MCU PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

ROMAN Stéphane (Professeur associé des universités mi-temps)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH)
PIARROUX Renaud (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
MARY Charles (MCU-PH)
RANQUE Stéphane (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

ANDRE Nicolas (MCU-PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)
POUGET Jean (PU-PH) Surnombre

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH)
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

ALTAVILLA Annagrazia (PR Associé à mi-temps)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
CHAUVEL Patrick (PU-PH) Surnombre
JOLIVET/BADIER Monique (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

AZORIN Jean-Michel (PU-PH)
BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section)
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

GREILLIER Laurent (MCU PH)
MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements Jury de Thèse

A Monsieur le Professeur Marc Gainnier,

C'est dans votre service que nous avons passé le choix déterminant de notre internat. Votre enseignement et votre érudition nous ont toujours été précieux. Vous nous faîtes l'honneur de présider cette thèse, que ce travail puisse être l'occasion de vous exprimer notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur François Kerbaul,

C'est à votre contact que s'est développé notre goût pour l'Anesthésie-Réanimation à la fin de notre externat. Votre grande connaissance et votre disponibilité sont toujours un exemple. Vous nous faîtes l'honneur de juger notre thèse, veuillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude.

A Monsieur le Docteur Sami Hraiech,

Votre expertise de ce sujet et votre passion pour notre spécialité ont été un modèle dans la réalisation de cette thèse. Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à notre travail et de nous avoir fait l'honneur d'être membre de notre jury.

A Monsieur le Docteur Jérémy Bourenne,

Vous nous avez fait la joie de diriger ce travail. Depuis notre activité d'Urgentiste, à l'aube de nos études, jusqu'à ce moment, vos conseils et votre implication nous ont été d'une aide considérable. Veuillez trouver ici l'expression de mon admiration et de mes sincères remerciements.

Remerciements

A ma Mère,
J’ai grandi et je vis autour de ton amour. Tout ce que je suis, c’est un peu de tes images que je discerne.

A mon Père,
Ton humanisme m’a construit d’aussi loin que je peux me souvenir, ton exemple continuera de me guider.

A Ingrid,
Incomparable, indispensable, irremplaçable. Tu es l’étincelle qui rend mon monde éblouissant.

A Julie,
Tu me donnes envie de devenir quelqu’un de meilleur. Tu es ma Force. Je t’aime.

Table des Matières :

1 Introduction et position du problème : 2
1.1 L'arrêt cardiaque extra-hospitalier (ACEH) : 2
1.2 Epidémiologie des ACEH : 3
1.3 Le syndrome post arrêt cardiaque : 4
1.4 Rôle du « Contrôle Ciblé de la Température » (CCT) : 7
1.4.1 L'hyperthermie post-arrêt cardiaque : 7
1.4.2 L'hypothermie thérapeutique (HT) : 8
1.4.3 L'évolution du paradigme : 10
1.5 Les complications post-ACEH : 13
1.5.1 Atteinte respiratoire des patients pris en charge pour ACEH : 13
1.5.2 Problèmes posés par la Pneumopathie d'inhalation. 16
1.5.3 Les critères diagnostiques de pneumonie d'inhalation bactérienne : 21
1.5.4 Evaluation de la gravité de la pneumopathie d'inhalation : 23
1.5.5 Complications de la PIB : 24
1.6 Les moyens de prévention de la PI : 25
1.7 La gestion de la Pneumopathie d'inhalation en Réanimation : 27
1.7.1 Un diagnostic difficile : 27
1.7.2 Place des corticoïdes. 27
1.7.3 Place de l'antibiothérapie préventive. 28
1.7.4 Place de l'antibiothérapie curative. 30
1.7.5 Techniques de dépistage de l'inhalation. 33
1.8 L'amylase salivaire : 34
2 Objectifs de l'étude prospective : 35
3 Matériel et Méthodes : 35
4 Résultats : 40
5 Discussion : 48
6 Conclusion : 50

1 Introduction et position du problème :

1.1 L'arrêt cardiaque extra-hospitalier (ACEH) :

L'ACEH est une urgence médicale et s'établit en tête des causes de décès dans le monde. La prise en charge de l'arrêt cardiaque extra hospitalier (ACEH) a progressé de manière importante ces dernières années et répond aujourd'hui à des recommandations internationales claires s'appuyant sur des données cliniques souvent abondantes et une dynamique de recherche globale. L'European Ressuscitation Council (ERC) a publié en 2015 une mise à jour des recommandations établies en 2010 en ce qui concerne la prise en charge initiale très précoce puis au décours d'une reprise d'activité cardiaque au sein des unités de soins critiques (1).

L'utilisation des défibrillateurs semi-automatiques (DSA) par le grand public a modifié le pronostic de l'arrêt cardiaque par troubles du rythme ventriculaire qui possède le meilleur pronostic parmi l'ensemble des causes d'arrêt cardio-circulatoire, même si globalement ce pronostic reste sombre avec un taux de survie s'établissant autour de 20% dans les meilleures séries. Cette amélioration dans la prise en charge s'explique essentiellement par une réduction des délais de défibrillation des rythmes choquables (tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire). Depuis le début des années 2000, on assiste à une diminution progressive de l'incidence des arrêts cardiaques sur fibrillation ventriculaire (FV) (2) avec un déclin de 70% à 24% sur les séries les plus optimistes (3) (4). Les raisons en sont probablement multiples liées à une amélioration de la prise en charge des pathologies cardio-vasculaires et coronariennes, grandes pourvoyeuses de mort subite par trouble du rythme, notamment avec l'élargissement des indications de mise en place de défibrillateurs automatiques implantables (5). Le développement constant de l'information auprès du public et la généralisation des techniques de RCP de base a probablement permis de ralentir l'évolution naturelle de l'AC, débutant rarement par une asystolie mais par un trouble du rythme dont le pronostic est plus favorable (6). En effet à la phase précoce, certaines séries retrouvaient une proportion de 76% de FV (7) dont la prise en charge rapide permettait des résultats largement meilleurs en termes de pronostic.

L'augmentation du nombre d'arrêts cardiaques récupérés a amené également une réflexion sur la prise en charge plus globale en réanimation de ces patients. Il n'est plus réalisé qu'une simple épreuve de réveil pour ces malades, mais une véritable prise en charge multi disciplinaire de la période post arrêt cardiaque. L'association entre une prise en charge pré-hospitalière et spécialisée à la phase initiale à la mise en place d'une gestion adaptée de la phase hospitalière précoce, permet d'améliorer globalement le pronostic de l'ACEH. L'intubation oro-trachéale (IOT) est une manœuvre fréquemment utilisée dans ce contexte destinée à la fois à assurer la protection des voies aériennes supérieures et à assurer une ventilation efficace. Certains patients présentent un état de coma au décours de l'arrêt cardiaque. Ces sujets présentent le pronostic le plus sombre en terme de récupération neurologique et de mortalité (8). La présence des signes de réveil au décours des manœuvres de réanimation cardio-pulmonaire, le plus souvent parmi les patients ayant bénéficié d'un choc électrique externe (CEE) précoce, permet d'observer des taux de survie plus élevés (9). Il a été montré que la mise en application de protocoles de réanimation adaptés permettant de raccourcir les délais de prise en charge par une équipe spécialisée, la durée de réanimation et le délai entre l'arrêt cardiaque et le premier CEE sont des facteurs déterminants le pronostic (10).

1.2 Epidémiologie des ACEH :

Les données épidémiologiques sont variables selon les études ou les modes de prise en charge en fonction des pays considérées. De manière générale, on considère selon des données récentes que l'incidence de l'AC quelle qu'en soit la cause s'établit entre 400 000 à 700 000 cas par an (11). En 2006, Nadkarni et al. (12) rapportent dans une cohorte de plus de 36 000 AC un taux de mortalité d'environ 67% quel que soit la durée de réanimation. Plus récemment, au Royaume-Uni, le taux de mortalité hospitalière après un ACEH était de 74.1% (13). Au Japon, une étude prenant en compte des ACEH d'origine cardiaque retrouvait quant à elle un taux de survie d'à peine 10% (14). En Europe, une série suédoise de plus de 3800 patients retrouvait une grande variabilité de mortalité à un mois de 58% à 86% (15). En Norvège, le taux de mortalité des malades ayant repris un rythme spontané

s'étalait de 54% à 70% selon l'admission dans 4 hôpitaux différents (16). Ces différences de résultats assez importantes témoignent de populations très hétérogènes, de la difficulté à standardiser des procédures complexes sans retrouver de démarche supérieure en fonction des équipes ou des pays. Il est à noter que les variabilités observées peuvent également être expliquées par les différents critères de jugements utilisés : retour d'une activité circulatoire spontanée, mortalité selon les différents temps de prise en charge, mortalité à un mois d'hospitalisation ou à la sortie de l'hôpital.

1.3 Le syndrome post arrêt cardiaque :

Le terme de Syndrome Post Arrêt Cardiaque (SPAC) regroupe l'ensemble des processus physiopathologiques d'atteintes cérébrales, d'Ischémie-reperfusion ou de dysfonction myocardique qui accompagnent un arrêt cardiaque récupéré à partir du moment où les manœuvres de réanimation permettent le retour à une activité circulatoire spontanée (17,18). En effet, les cellules en ischémie aigue pendant la phase d'arrêt circulatoire ou période de *No-flow*, subissent des dommages anoxo-ischémiques de sévérité variable selon les organes et ce à l'étage de l'organisme entier. Ce phénomène aboutit à la production de quantités importantes de cytokines pro-inflammatoires et de radicaux libres potentiellement cytotoxiques qui recirculent lors de la récupération d'une activité efficace (19).

L'incidence de ce syndrome est très variable selon les séries. Ces différences peuvent s'expliquer par une hétérogénéité des populations étudiées et des procédures de prises en charge différentes selon les régions. Par ailleurs, il est habituel de constater des variations importantes de l'expression de cette pathologie en fonction des sujets.

De même, l'intensité du syndrome post arrêt cardiaque est dépendant de l'étiologie, des durées de réanimation cardio-pulmonaire. La conséquence principale est l'apparition d'un syndrome de défaillance multi-viscérale avec la nécessité de suppléance de plusieurs organes au cours de la phase de Réanimation (20). Sur des arrêts cardiaques de courte durée ou ayant bénéficié d'une prise en charge basique de qualité et spécialisée rapide, l'incidence de syndrome est faible.

Les atteintes cérébrales post-arrêt cardiaque sont responsables d'environ deux tiers des décès (21) chez les patients récupérés au décours d'un ACEH, la plupart à la phase plutôt tardive de réanimation (22). Les lésions cérébrales provoquées par l'interruption de la circulation normale puis le retour d'une perfusion sub-normale au moment des manœuvres de réanimation sont nombreuses. Globalement, les phénomènes d'excitotoxicité, de formation de radicaux libres (18), l'activation des signaux d'apoptose cellulaires (23) ou encore la rupture des phénomènes d'homéostasie du métabolisme calcique (24) sont en jeu. Une voie de recherche ancienne s'était par ailleurs intéressée aux phénomènes d'altération de la micro-circulation à la fois au moment de l'AC et de manière prolongée au décours mais sans permettre d'aboutir à des changements fondamentaux de prise en charge (25). Ces altérations de la micro-circulation comme substrat lésionnel sont une hypothèse confortée par le fait que le retour de la circulation cérébrale post-arrêt cardiaque, même altérée, devrait être suffisant pour compenser les besoins en oxygène du cerveau au décours d'un ACEH. Le rôle de l'œdème cérébral, enfin, est responsable d'une élévation souvent modérée (26) de la pression intra-crânienne, en général sans répercussion clinique évidente. L'ensemble des lésions cérébrales induites ou « Agressions Cérébrales Secondaires d'Origine Systémiques » (ACSOS) regroupent l'hyperthermie, l'hypercapnie, les épisodes d'hypotension avec altération des phénomènes centraux d'autorégulation, les dysnatrémie, l'hypoglycémie et l'hypoxémie. Le contrôle glycémique mérite une attention particulière étant donné ses conséquences souvent délétères à partir du moment où les déséquilibres se manifestent. Daviaud et al. ont ainsi rapporté qu' un mauvais contrôle glycémique dans la phase post-ACEH était un facteur indépendant d'évolution défavorable (OR = 0.43; 95 % CI (0.24-0.78), p = 0.006) (27).

L'atteinte cérébrale n'est pas systématisée comme dans une pathologie vasculaire. Il existe une atteinte préférentielle des noyaux gris centraux qui sont plus sensibles à l'ischémie. Les conséquences cliniques de ces lésions sont très polymorphes allant de la récupération complète sans séquelles à l'état neuro-végétatif.

Les défaillances cardio-vasculaires qui persistent malgré un retour à une circulation spontanée sont responsables de la majorité des décès survenant à la phase précoce de Réanimation spécialisée. Elles s'établissent dès la phase initiale et s'étalent jusqu'à 3-4 jours après l'ACEH. Sur le plan physiopathologique, ces

défaillances sont la conséquence d'un bas débit en rapport avec une sidération myocardique de sévérité et de réversibilité variables. Cette sidération globale, bien que multifactorielle, ne semble pas provoquée ou entretenue par des altérations de la circulation coronaire (28) mais plutôt par une « contracture » post-ischémique aggravée par la durée du *Low-Flow*, du Massage Cardiaque Externe (MCE) ou du nombre de Chocs Electriques Externes (CEE) délivrés (29,30). La dysfonction systolique qui en résulte semble essentiellement induite par l'altération de contractilité tandis que la dysfonction diastolique semble se fonder sur l'amincissement de la paroi du ventricule gauche avec défaut de pré-charge et des troubles de la relaxation. L'intérêt des drogues inotropes (28) pour améliorer la fraction d'éjection dans ce contexte est bien documenté.

Le syndrome d'ischémie-reperfusion correspond quant à lui aux phénomènes réversibles : altération de délivrance de l'oxygène au niveau cellulaire, vasoconstriction, diminution du volume vasculaire qui entraine une susceptibilité accrue aux infections. L'ensemble de ces mécanismes se retrouvent dans les états de choc mais l'arrêt cardiaque reste une situation particulière par son intensité et sa gravité. Les voies de l'activation de la coagulation et de l'immunité sont ainsi déclenchées de manière intense avec des risques d'infection accrus et de défaillance multi-viscérale. Les processus mis en jeu sont nombreux : libérations massives de cytokines pro-inflammatoires, de récepteurs solubles de l'inflammation et de toxines (31) qui sont responsables des altérations endothéliales majeures avec retentissement sur la micro-circulation (19).

D'un point de vue physiopathologique, le SPAC peut ainsi s'apparenter à un état de choc septique (31) associant vasodilatation sévère, troubles de la microcirculation et notamment lésions endothéliales avec fuite hydrique du secteur vasculaire, majorant le risque d'infection et aboutissant à un état de défaillance multi-viscérale (32).

La persistance de la pathologie sous-jacente, à l'origine de l'arrêt cardiaque ou bien ayant contribué à sa survenue reste également une priorité thérapeutique. Parmi les nombreuses étiologies possibles, le syndrome coronarien aigue, les troubles hydro-électrolytiques, les pathologies thromboemboliques ou encore le sepsis doivent être recherchées et traitées en priorité.

Pour toutes ces raisons, un des objectifs des thérapeutiques utilisées dans l'arrêt cardiaque récupéré, en plus du traitement symptomatique et étiologique, est de tenter de réduire l'intensité du syndrome post arrêt cardiaque.

En premier lieu, le recours à une sédation associée à une ventilation mécanique permet de limiter les lésions neurologiques par réduction de la consommation d'oxygène cérébrale. Il n'existe pour le moment pas de données sur la durée de ventilation optimale. L'attitude actuelle va toutefois vers une durée de ventilation la plus courte possible, avec une épreuve de réveil et un sevrage tenté dès que possible dès la stabilisation des grandes fonctions vitales. La ventilation assure également la protection des voies aériennes supérieures. Le maintien d'une hémodynamique stable et le contrôle glycémique sont également indispensables.

Enfin, le contrôle Ciblé de la Température (CCT) est un pilier essentiel de cette prise en charge globale.

1.4 Rôle du « Contrôle Ciblé de la Température » (CCT) :

1.4.1 L'hyperthermie post-arrêt cardiaque :

Dans la phase précoce post-arrêt cardiaque, une phase dite d'hyperthermie est classiquement observée au cours des 24-48 premières heures (33). Depuis maintenant une trentaine d'années, plusieurs études ont montré un effet délétère de cette élévation de température corporelle, à la fois sur le pronostic neurologique et sur la mortalité (34). Dans une série de 151 arrêts cardiaques récupérés, le risque d'évolution défavorable était majoré par un facteur 2,3 pour chaque degré Celsius supérieur à 37°C (35). La mortalité était également 2,7 fois supérieure dans un groupe de patients exposés à une température de plus de 37,8°C (16). Le phénomène d'hyperthermie par effet rebond est également décrit dans environ 40% des patients ayant bénéficié de CCT sans de retentissement significatif sur la survie ou le pronostic neurologique (36) même si les études faites à ce sujet manquent de puissance (37).

1.4.2 L'hypothermie thérapeutique (HT) :

Le recours à l'hypothermie provoquée à visée thérapeutique est une démarche assez ancienne, la première étude ayant étudié le procédé remonte à 1958 dans le cadre de l'AC (38) puis chez les patients cérébro-lésés (39).

Devant des résultats encourageants, le contrôle de l'hyperthermie et, probablement par excès, la mise en hypothermie ont ainsi été utilisés pour tenter, entre autres, de réduire l'intensité du syndrome post arrêt cardiaque, d'assurer une neuroprotection efficace et d'améliorer la survie. Deux études, celle de Bernard et al. en 2002 (40) et celle de l' « Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group » (HACA)(41) la même année, la seule ayant montré jusqu'alors un bénéfice franc en terme de mortalité, ont lancé une période d'engouement pour cette technique. En pratique, les malades étaient placés selon trois phases thérapeutiques semblables dans des fourchettes de température allant 32°C à 34°C pendant 12 à 24 heures. La première phase d'induction débutait le plus tôt possible, avant même l'admission en réanimation et correspondait à une perfusion rapide de 30 ml/kg de cristalloïdes glacés ou à un refroidissement externe par blocs de glace. Une deuxième phase d'entretien permettait après avoir atteint la température corporelle de consigne entre 32°C et 34°C de maintenir l'hypothermie sur une période de 24h. Les patients étaient sédatés et curarisés de manière continue afin d'éviter l'apparition d'un frisson pouvant induire une rupture de l'hypothermie. La troisième phase de réchauffement actif s'établissait enfin progressivement soit entre la 18ème et la 24ème heure soit après la 24ème heure par la mise en place d'un moyen de réchauffement cutané externe avec une couverture chauffante le plus souvent.

Avant 2010, les résultats étaient largement en faveur de la mise en application de ce principe d'HT, en terme de mortalité et de neuro-protection sur des cohortes de patients qui présentaient un AC causé par un trouble du rythme en tachycardie ou fibrillation ventriculaire (42).

Dans l'étude de l'HACA (41) menée en Europe sur 275 victimes d'AC et qui s'intéressait à la fois à la survie et à l'évolution neurologique, la mortalité à six mois diminuait de 55% dans le groupe contrôle à 41% (RR 0.74 IC 95% 0,58 – 0,95) dans le groupe interventionnel sans majoration du risque de complication. L'évolution neurologique était également favorable avec une amélioration significative des scores cliniques de performances cognitives. 55% des patients traités par HT

présentaient un score de performance cérébral satisfaisant (CPC 1 et 2) contre 39 % dans le groupe contrôle avec un risque relatif de 1.4 (IC 95% 1.08 – 1.81). L'étude de Bernard et al. (40) séparait les patients selon leur devenir en « bonne » et «mauvaise » évolution neurologique et retrouvait également une amélioration du pronostic neurologique avec un OR de 5.25 (IC 95% 1.47 – 18.76) sans cependant montrer de différence sur la mortalité, probablement lié à un déficit de puissance, l'étude n'ayant analysé les données que de 77 patients.

Au plan physiopathologique, le principal mécanisme avancé pour expliquer ces données est une réduction de la consommation en oxygène au niveau cérébral avec diminution du métabolisme cellulaire. Cette réduction de la consommation en oxygène cérébrale diminuant la production de radicaux libres au moment de la reperfusion cérébrale précoce (43) expliquerait l'effet sur le pronostic neurologique et souligne l'importance de la rapidité de sa mise en place. Malgré les effets neuroprotecteurs de l'HT, les atteintes cérébrales anoxo-ischémiques sont toujours considérées comme la cause principale de décès au décours de l'arrêt cardiaque (44).

L'autre mécanisme évoqué est une réduction de l'excitotoxicité qui est réduite par diminution de la production d'acides aminés excitateurs notamment de glutamate, de radicaux libres toxiques dans la zone péri-ischémique avec pour conséquence un effet stabilisant de membrane permettant une préservation de la barrière hémato-encéphalique et une diminution des phénomènes apoptotiques (45).

Au plan cardio-vasculaire, les bénéfices de l'HT sont liés à l'apparition de bradycardies parfois profondes mais avec des résultats intéressants sur la consommation en oxygène du myocarde de type « béta-bloqueurs » (46) réduisant les dysfonctions diastoliques chez l'animal (47). En 2015, de nouvelles données ont suggéré une amélioration du pronostic neurologique par ce mécanisme (48,49).

L'hypothermie possède également des propriétés immuno-modulatrices avec une action sur l'immunité à la fois cellulaire et humorale par limitation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et des capacités de phagocytose des leucocytes. De manière indissociable, ces phénomènes sont ainsi responsables d'une majoration de risque de survenue de complications infectieuses (50) en particulier de type pneumonie infectieuse (51,52).

1.4.3 L'évolution du paradigme :

Récemment, on constate l'émergence et la consolidation du concept non plus d'HT, imposant des températures corporelles basses, mais de CCT avec comme objectif le maintien d'une normo-thermie.

En termes d'effets cliniques, que ce soit en terme d'évolution neurologique ou de mortalité, de nouveaux résultats ont montré depuis 2010 l'absence d'amélioration de pronostic que ce soit pour des températures de 32-34°C ou pour le maintien simple d'une normo-thermie. En 2013, l'essai « Targeted Temperature Management Trial » (53) incluait 950 AC extrahospitaliers, quel que soit le rythme cardiaque initial, exposés à une température de 33°C dans le groupe interventionnel ou de 36°C dans le groupe contrôle. Au terme de cet essai clinique, aucune différence statistiquement significative n'avait pu être retrouvée que ce soit sur la mortalité ou sur l'issue neurologique à 6 mois. A 180 jours, 46% des patients dans le groupe 33°C et 48% dans le groupe 36°C avaient survécu ou présentaient une bonne évolution neurologique, basée sur l'évaluation du score CPC, avec un OR de 1.02 (IC 95% 0.88 – 1.16 ; P = 0.78). De manière plus nuancée, une méta-analyse récente (Vargas 2015) regroupant plus de 1400 patients est en faveur d'une réduction de la mortalité à court et long terme grâce à un Contrôle Ciblé de Température par rapport à l'absence de contrôle de la température. Le RR de mortalité était retrouvé à 0.790 (IC95% 0.66 – 0.946 ; p = 0.634). En revanche, aucune différence de mortalité n'était retrouvée entre Hypothermie Thérapeutique (température < 36°C) et absence de Contrôle de Température avec un RR de 0.915 (IC 95% 0.815 – 1.026 ; p = 0.282).

Il était également retrouvé des différences nettes selon les rythmes cardiaques présentés par les patients au moment du début de la RCP avec un pronostic plus sombre parmi les rythmes non-chocables. Pour Dumas et al., l'HT n'est pas associée à une bonne évolution neurologique lorsqu'elle est introduite dans le contexte d'un arrêt cardiaque sur asystolie ou dissociation électro-mécanique, avec un OR de 0.71 (IC 95% 0.37 - 1.36) (54). De même, Vaahersalo et al. ne retrouvaient pas, sur une analyse identique de 237 patients en arrêt cardiaque sur un rythme non choquable, de différence significative (p = 0.56) (55). Enfin, une cohorte de plus de 1800 patients menée en 2014 était en faveur de l'absence d'effet clinique de l'HT appliquée aux rythmes cardiaques non-chocables, avec un OR cette fois

significativement défavorable de 1,44 (IC [1,039, 2,006]) aggravant un doute latent et limitant l'applicabilité de l'HT jusqu'alors pratiquée sans distinction (56).

Dans le cadre des AC intra-hospitalier, le CCT n'a pas montré d'effet, sans modification significative de la mortalité ou du pronostic neurologique (57).

Sur le plan immunologique, des données récentes suggèrent également que la réponse inflammatoire n'est pas modifiée pour des températures de 33°C ou de 36°C (32).

Au-delà de l'absence d'efficacité selon les groupes, les complications intrinsèques de l'HT, démarche physiologiquement agressive, ont rapidement été mises en évidence (58) avec des répercussions sur le tonus vasculaire, sur la volémie responsable de l'aggravation d'une instabilité hémodynamique, de troubles hydro-électrolytiques avec aggravation d'arythmies ou encore de troubles glycémiques sévères. Les facteurs de coagulation étaient également largement altérés (59) avec des majorations de saignements mais sans retentissement significatif sur le plan clinique comme semblent le suggérer des données récentes (60).

Au niveau cardio-vasculaire, plusieurs résultats montraient pour des températures de 33°C une altération des paramètres hémodynamiques avec diminution du débit cardiaque (61), un recours majoré au support aminergique ou des hyperlactatémies (32).

Au niveau métabolique, l'HT est responsable de troubles hydro-électrolytiques en particulier sur le potassium, le calcium, le phosphore et le magnésium. Les sécrétions et la sensibilité à l'insuline sont amoindries avec des hyperglycémies parfois majeures et le recours à une insulinothérapie intensive (62).

Les complications infectieuses présentent globalement une forte incidence, grevant un pronostic déjà sombre. Deux études menées dans le cadre de l'HT post arrêt cardiaque, celle de Gajic et al. (51) en 2004 et celle de Tsai en 2005 (63) retrouvaient respectivement 46% et 65% d'infections dont la plus fréquente était la pneumopathie avec 65% et 71% de l'ensemble des infections. Les auteurs notaient cependant qu'il n'était pas possible d'associer la fréquence des infections développées avec une aggravation de la mortalité. L'évolution sur la dernière décennie montre une stabilité de l'incidence des infections dont les pneumopathies. En 2011, sur des séries similaires d'arrêts cardiaques récupérés, les incidences

retrouvées étaient de 67% d'infections pour Montgardon et al. (50) et de 65% pour Perbet et al. (52) dont 59% de pneumopathies

Le CCT reste donc le seul traitement ayant prouvé un bénéfice en terme de réduction de la mortalité (64)(53) dans l'arrêt cardiaque extra hospitalier récupéré sans retour à la conscience dans les suites. Il est ainsi intégré dans les recommandations internationales de 2015 de l' « International Liaison Committee on Ressuscitation » (ILCOR) (1) et dans les recommandations européennes de l' « European Ressuscitation Council » (ERC) en 2015.

En 2016 en France, une Recommandation Formalisée d'Experts (RFE) commune et récente de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) et de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) a précisé les applications du CCT. Celle-ci recommande avec un accord fort de « pratiquer un CCT dans le but d'améliorer la survie avec bon pronostic neurologique » chez les patients comateux après réanimation d'un ACEH avec un rythme initial choquable, démarche « probablement » superposable pour des rythmes initiaux non choquables. La température ciblée reste dans un intervalle de 32°C à 36°C.

De ce fait, de nombreux doutes subsistent et maintiennent le débat, que ce soit sur la température ou bien la durée optimale de CCT à appliquer aux malades survivants d'un ACEH. Une durée de 12 à 24 heures de CCT a été initialement proposée de manière empirique par les deux études princeps sans évolution réelle depuis une quinzaine d'années (40,64). D'après deux travaux complémentaires, le maintien prolongé du CCT ne semble pas apporter de bénéfice supplémentaire entre 24 heures et 72 heures, admettant un délai de CCT de 24 heures comme optimal. (65,66).

1.5 Les complications post-ACEH :

1.5.1 Atteinte respiratoire des patients pris en charge pour ACEH :

1.5.1.1 Epidémiologie :

Les lésions ischémiques, le syndrome post arrêt cardiaque puis l'état de choc, secondaires à l'ACEH sont au premier plan dans le champ des complications précoces. Cependant, les complications infectieuses restent un élément déterminant dans l'évolution précoce, avec des patients très exposés à ce risque du fait de la pathologie initiale. Plus de 2/3 des patients traités pour ACEH réanimés avec succès sans décès précoce présentent un évènement d'origine infectieuse quelle qu'en soit la cause (50). La pneumopathie en particulier est la complication infectieuse la plus fréquente au décours de l'ACEH traité par HT. Dans leur travail rétrospectif, *Mongardon* et al. retrouvaient dans un premier temps une incidence de 59% des infections respiratoires basses dans leurs données prospectives avec une majoration significative de ce taux chez les patients ayant été traité par HT. *Perbet et al*. retrouvaient lui une incidence de 65% de pneumopathie précoce post-ACEH ayant bénéficié d'une HT. En analyse multivariée, sur 641 patients, l'HT était retrouvée comme facteur de risque indépendant de survenue d'une pneumopathie précoce avec un OR de 1.9. La large hétérogénéité d'incidence retrouvée peut s'expliquer entre autre par la définition diagnostique de cette pathologie qui peut est variable entre les études.

1.5.1.2 Retentissement de la pneumopathie :

Les conséquences d'une pneumonie sont multiples avec un allongement des délais de ventilation mécanique et de prise en charge en Réanimation et à l'Hôpital. Le pronostic neurologique ne semble quant à lui pas impacté par la survenue d'une pneumopathie. Sur les séries disponibles, la mortalité ne paraît également pas modifiée par ce type de complication.

1.5.1.3 Facteurs de risque.

L'hypothermie sur les données acquises est le principal facteur indépendant de survenue de pneumonie infectieuse dans les 72 heures après l'admission. Les facteurs de risque d'infection respiratoire pendant la réanimation cardio pulmonaires ont été identifiés par plusieurs travaux. La perte du réflexe de protection des voies aériennes supérieures, la présence d'un coma, la nécessité d'un contrôle urgent des voies aériennes et la ventilation mécanique en sont les principaux déterminants (31).

Le massage cardiaque externe (MCE) a également montré des effets pulmonaires délétères avec des contusions pulmonaires à risque de surinfection bactérienne. Sur une étude autopsique de 2148 patients, Kralj et al ont récemment mis en évidence une forte incidence des lésions dues au MCE avec en moyenne 10 lésions par cadavre dont 90% de fractures costales, 70% de fractures sternales ou encore 22% de luxation sterno-costale et un accroissement du pourcentage de patients atteints et du nombre de lésions en fonction de l'âge (67). En 2016, une équipe Sud-Coréenne (68) s'est proposé d'analyser les données de Tomo-Densito-Métries (TDM) Thoraciques pour évaluer les lésions du parenchyme pulmonaire induites par un MCE et leurs implications cliniques. La TDM était obtenue immédiatement après le retour à une activité cardiaque et les manifestations cliniques se basaient sur l'analyse d'un index d'oxygénation. Parmi les 90 patients, des contusions pulmonaires étaient mises en évidence dans 41% des cas alors que des cas plus rares de pneumothorax (10%), d'hémothorax (11%) ont été décrits. L'index d'oxygénation était significativement altéré dans le groupe dont les lésions étaient les plus étendues (p= 0.008) au moment du retour à une activité cardiaque mais la différence en terme d'oxygénation s'estompait progressivement sur les premières 24 heures, sans montrer de différence de mortalité en fonction des groupes.

Il est également intéressant de noter qu'une série rétrospective ne retrouvait pas de différence d'incidence de pneumopathies entre un groupe d'ACEH traité ou non traité par HT (69).

1.5.1.4 Diagnostic

Le diagnostic précoce et fiable de la pneumopathie précoce au décours d'un ACEH reste un diagnostic difficile, rendu encore plus ardu par la présence de nombreux facteurs confondants.

Le syndrome inflammatoire biologique retrouvé classiquement au décours d'une infection ne paraît plus être un déterminant fiable dans ce contexte de post arrêt cardiaque avec développement d'un syndrome post arrêt cardiaque qui s'apparente à un état de sepsis (70). En plus de cela, le recours à un CCT est aujourd'hui un standard dans la prise en charge de ce type de patients masquant ainsi une éventuelle fièvre. Cette HT a imposé de nouveaux critères de diagnostic des infections précoces en réanimation. En effet, les critères habituels associant sur le plan clinique la fréquence cardiaque (tachycardie), la Saturation pulsée en Oxygène (SpO2) la température corporelle (T°C) et sur le plan biologique le compte leucocytaire ne peuvent être utilisés de manière fiable. L'utilisation de la radiographie du thorax est également limité car retrouvant fréquemment des anomalies mais souvent causées par des lésions d'oedèmes pulmonaires secondaires ou d'atélectasies. Il est également à noter que les variations d'interprétation des radiographies entre les observateurs à propos d'un diagnostic de pneumopathie peuvent être importantes et créer un biais dans l'interprétation des résultats (71).

Plusieurs marqueurs du sepsis utilisés classiquement en dehors du contexte d'ACEH ont été évalués. Le dosage de la procalcitonine (PCT) sérique en particulier a déjà montré un avantage par rapport à la Protéine C-Réactive (CRP) comme marqueur d'un sepsis d'origine bactérienne (72). Dans un travail prospectif, Mongardon et al. (73) ont évalué la valeur de la procalcitonine dans le diagnostic de pneumonie au décours de l'ACEH. Malgré des valeurs plus élevées chez les patients atteints de pneumopathie dans les trois premiers jours, les variables prédictives du test n'étaient pas supérieures à la CRP et ne permettaient pas d'établir un diagnostic de manière fiable. La raison principale était les interactions possibles et complexes entre le taux de PCT sanguin et le syndrome post arrêt cardiaque

Le praticien se retrouve ainsi souvent confronté à deux attitudes possibles concernant l'utilisation des antibiotiques pour traiter une pneumopathie d'inhalation ou une pneumopathie précoce au décours de l'ACEH : une attentiste permettant d'éviter de traiter par excés une éventuelle pneumopathie et l'autre consistant à un

recours large et immédiat à une antibiothérapie curative, qui si elle a démontré une efficacité (74,75), expose à la création de résistances bactériennes.

1.5.2 Problèmes posés par la Pneumopathie d'inhalation.

Depuis le début des années 2000 et les travaux de Marik et al. (76), l'inhalation est définie comme l'issue de liquide ou de sécrétions oro-pharyngées ou de liquide gastrique au niveau du larynx, au niveau des voies aériennes supérieures puis au niveau des alvéoles pulmonaires. Ce phénomène se retrouve responsable de la survenue de plusieurs types d'atteintes pulmonaires regroupées en syndromes spécifiques selon le type de l'inhalation avec des implications physiopathologiques bien différentes.

La pneumopathie dite « d'inhalation » (PI) décrite par Mendelson » correspond à une pneumonie « chimique » provoquée par un passage au niveau des voies aériennes inférieures de sécrétions d'origine gastrique à priori stériles. Cette inhalation est responsable de multiples atteintes pulmonaires dont des obstructions des voies aériennes, des atteintes fibrotiques ou des abcédations pulmonaires. En 1947 déjà, ce type de pneumopathie et la pathogénicité du liquide gastrique avaient été décrits par Mendelson chez les parturientes sous anesthésie générale, ayant constaté des cas d'asphyxie, d'atélectasies, de broncho-pneumopathie et de pneumopathie franche lobaire aigüe. Plus de la moitié des 44 000 patientes ayant nécessité une anesthésie générale ne bénéficiaient que d'une ventilation au masque sous éther sans protection des voies aériennes supérieures. 66 patientes manifestaient précocement des signes d'insuffisance respiratoire aigüe en rapport avec une inhalation à bas bruit (77). Dans cette même étude princeps, les auteurs avaient expérimentalement montré chez le lapin des caractéristiques similaires entre une pneumopathie causée par de l'inhalation de liquide gastrique et une pneumopathie causée par de l'instillation d'acide chlorhydrique. Le tamponnement de l'acidité gastrique permettait cependant d'éviter la plupart des lésions. Des études expérimentales ont depuis démontré que l'intensité des lésions pulmonaires était fortement liée à la quantité inhalée mais moins avec le pH. En effet un pH inférieur à 2.5 est nécessaire pour provoquer une PI. En associant les deux, il est connu qu'un volume de 0.3ml/kg avec un pH de moins de 2.5 est suffisant (78). En plus de cela, la présence de substances autres comme des particules alimentaires provoquent des

lésions pulmonaires directes où le pH n'entre pas en jeu. Enfin, l'utilisation thérapeutique de certains médicaments réducteurs de Ph favorise la prolifération de certaines bactéries au niveau gastrique. Ali et al. rapportent ainsi quatre études cas-témoins de faible puissance et une méta-analyse totalisant 12000 patients montrant un RR de colonisation par *Campylobacter* et *Salmonelle* entre 2,4 et 10,5 (79).

L'évolution de la pneumonie chimique va alors se faire en deux temps (80) avec des retentissements très variables selon les patients. Un travail mené auprès de patients exposés à une inhalation au décours d'une anesthésie générale montrait que 64% d'entre eux ne présentaient aucun symptôme type d'une tandis qu'environ un patient sur cinq nécessitait une ventilation mécanique prolongée et 5% mourraient dans les suites (81). Une première phase, précoce, liée à l'agression acide directe par le liquide gastrique entraîne des lésions de brûlures vraies au niveau du parenchyme pulmonaire et des voies aériennes supérieures puis une rupture de la membrane alvéolo-capillaire. Il en résulte une hémorragie péri-bronchique associée à un oedème pulmonaire réactionnel. Une seconde phase, plus tardive, survient dans les 4 à 6 heures et correspond à une inflammation du parenchyme pulmonaire avec infiltration par des polynucléaires neutrophiles de l'alvéole et de l'interstitium. Ces médiateurs de l'immunité provoquent alors la libération de radicaux libres toxiques et d'enzymes lytiques. La cascade inflammatoire localement mise en jeu correspond à l'activation d'agents chimiotactiques, de cytokines pro-inflammatoires de type Interleukine et TNF-alpha, de facteurs du complément et de leucotriènes. Expérimentalement, chez le lapin, l'antagonisation de l'activité monoclonale de certains types d'Interleukine (IL-8) permet une réduction des taux circulants de ce facteur de l'inflammation et réduit secondairement l'infiltration de polynucléaires au niveau du parenchyme pulmonaire avec des effets bénéfiques sur l'oxygénation. (82). De manière similaire, la séquestration leucocytaire au niveau alvéolaire et les altérations de la perméabilité sont médiées par d'autres protéines pro-inflammatoires comme le TNF-alpha (83). Les lésions pulmonaires qui en résultent regroupent les manifestations de Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe (ou SDRA). L'évolution à plus long terme reste classique avec une régression complète des lésions mais aussi l'apparition possible d'une fibrose pulmonaire et des séquelles de type insuffisance respiratoire chronique. Il est clair que l'activité bactérienne locale ne joue alors qu'un rôle minime dans la pathogénie pulmonaire à la phase précoce. Malgré cela, l'inhalation de ces liquides caustiques reste responsable d'une altération des

mécanismes de défense rendant le poumon plus sensibles aux infections secondaires, acquises sous ventilation mécanique ou non.

La pneumonie d'inhalation d'origine bactérienne (PIB) correspond quant à elle au passage d'un inoculum bactérien provenant de sécrétions et mucosités oro-pharyngées colonisées directement dans les alvéoles pulmonaires. Il est intéressant de noter d'emblée que la distinction avec le processus pathologique de la pneumonie d'inhalation peut être difficile avec la possibilité de formes mixtes survenant selon le terrain. Globalement, la PIB nécessite un terrain prédisposant avec des atteintes chroniques des systèmes de protection réflexes des voies aériennes supérieures, d'origine neurologique ou cognitive essentiellement. Chez le sujet âgé, ce type de pneumopathie a ainsi une prévalence très importante puisque retrouvée comme étant le deuxième diagnostic justifiant une hospitalisation et une incidence rapportée de 30% (84).

Parmi les pneumopathies dite communautaires, environ 15% sont probablement d'origine inhalatoire, ce risque se majorant d'autant plus avec l'âge (85).

La première phase correspondant à la colonisation nasale et oro-pharyngée par des germes variables est la première étape indispensable, suivie du franchissement de la barrière des voies aériennes supérieures par des sécrétions dont la quantité d'aspiration et la nature des pathogènes sont variables.

Il existe en effet une corrélation importante entre le volume inhalé et l'incidence de la PI (86).

Les analyses microbiologiques qui ont pu être menées sur des cas de PI sont essentiellement rétrospectives. La plupart du temps, les recherches bactériologiques ne sont pas contributives avec une flore oropharyngée non spécifique ou l'absence de documentation. L'évolution des techniques de détections microbiologiques a permis de mettre successivement en évidence des germes de nature différente. Ainsi, les études les plus anciennes retrouvent essentiellement des germes encapsulés de type *Streptococcus pneumoniae* ou *Staphylococcus aureus* colonisant habituellement la zone oro-phrayngée et faciles à mettre en évidence. Dans les études plus récentes en 2003, El-Solh et al. (87) s'intéressait plus particulièrement à la microbiologie de patients âgés institutionnalisés atteints de PI. Les germes prédominants étaient les Bacilles à activité Gram négative (BGN) dans la

moitié des cas, de type *Escherichia coli* essentiellement, les bactéries du genre Anaérobies (16%) suivies du *Staphylococcus aureus* (12%). La mortalité n'était retrouvée plus importante en fonction des germes responsables chez ces patients fragiles. Enfin, le plus récemment, les germes principalement retrouvés sont *l'Escherichia coli* (21%), le *Staphylocoque aureus* sensible à la Méthicilline (SAMS) (4%) ainsi que le *Pseudomonas aeruginosa* ou les Entérobactéries, documentées elles ponctuellement (88). Les données microbiologiques des PI acquises en réanimation retrouvent également une prédominance des Bacilles Gram Négatives (57,8%) mais avec des germes fungiques en deuxième position (29%) puis enfin les Cocci Gram Positifs (13%)(89). Il apparaît également de manière franche sur cette série la notion de bactéries multi-résistantes. De la même manière, la mortalité ne variait pas significativement en fonction du type de germe responsable.

Dans le contexte de l'arrêt cardiaque, l'inhalation bronchique se produit dans les premières minutes de l'arrêt circulatoire au moment où le malade inconscient perd le réflexe de déglutition. On constate une abolition brutale des réflexes de protection des voies aériennes que sont la déglutition, la fermeture de la glotte et la toux. Peu d'études sont disponibles s'intéressant aux premières secondes de l'arrêt cardiaque et dans quelle mesure quel phénomène physiopathologique est à l'œuvre pour aboutir à une pneumopathie d'inhalation chimique ou bactérienne mais comme dans tous les cas d'inhalation, l'intrication entre les deux phénomènes est probablement étroite.

Ainsi, de manière générale, les atteintes pulmonaires sont nombreuses à la fois au moment de la prise en charge par les manœuvres de réanimation, associant un risque d'inhalation, de contusion pulmonaire mais aussi et surtout au décours avec une prise en charge à long terme qui implique la gestion d'un patient très fortement exposé aux infections de tout type dont pulmonaire dans le contexte d'immunodépression et de contrôle parfois agressif de la température corporelle.

Dans le cadre de l'arrêt cardiaque extra-hospitalier récupéré, les données disponibles s'accordent autour d'une incidence d'environ 20% de cas d'inhalation (90) quand les pneumopathies précoces post-ACEH toutes causes confondues sont plus fréquentes, aux alentours de 60% (50,52).

Ce type de pneumopathie est essentiellement lié à une altération des fonctions neurologiques mettant en péril le contrôle des voies aériennes supérieures habituellement dans des cas d'Accident Vasculaire Cérébral, de traumatisme crânien, d'Anesthésie Générale ou encore d'Arrêt Cardio-Circulatoire. La relation entre le score de Glasgow en particulier et le Syndrome de Mendelson a été démontrée dès 1996 avec une majoration du risque d'inhalation quasiment proportionnelle à la dégradation du Glasgow (91).

D'un point de vue épidémiologique, environ 20% des pneumopathies communautaires ont été rapportées comme associant les critères classiques de pneumopathie d'inhalation avec une mortalité attribuée à cette pathologie de 11% (92) mais avec une variabilité de 5 à 24% d'incidence en fonction des séries. Sur une série large de plus de 4500 intoxications, 1.6% des patients admis montraient des critères de pneumopathie d'inhalation avec un retentissement important. La mortalité des malades atteints de PI était de 8.5% versus 0.4% si les patients n'inhalaient pas, avec une durée d'hospitalisation en réanimation allongée (93).

Les facteurs de risque d'inhalation sont bien établis :

- L'altération de la conscience prolongée est le plus fréquemment en cause avec une prévalence de 70% parmi les cas de pneumopathie d'Inhalation (94). Les atteintes de la déglutition se manifestent par ailleurs à la phase précoce des maladies neuro-dégénératives avec des intensités très variables et non corrélées à l'avancée de la maladie neurologique, pouvant passer longtemps inaperçues malgré des conséquences respiratoires parfois graves. Les pathologies les plus souvent décrites comme associées à ce type d'atteinte fonctionnelle sont les démences essentiellement de type Alzheimer et Parkinson ainsi que quelques maladies dégénératives comme la Sclérose Latérale Amyotrophique.
- L'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) est un grand pourvoyeur d'inhalation avec un fort risque de PI causé par une altération majeure et pérenne des fonctions supérieures (95) responsable d'atteinte de la déglutition. On estime en effet que 40 à 70% des patients atteints d'AVC présentent des troubles de déglutition à la phase initiale quand un peu moins manifestent au décours de vrais signes respiratoires d'inhalation. L'incidence des pneumopathies toutes causes confondues dans ce contexte est alors multiplié par un facteur 7 (76). Il est à noter que les atteintes transitoires

des crises comitiales résolutives rapidement ne sont que rarement responsables (96).

- L'âge avancé de plus de 70 ans, est un grand pourvoyeur de troubles de la déglutition et des fausses routes, aggravés par les pathologies intercurrentes, neuro-dégénératives, oncologiques ou traumatiques établissant des chiffres d'incidence entre 50 et 75% de PI (97). Certaines pathologies cancéreuses, au niveau oesophagien, thoracique ou de la sphère ORL ont en effet des impacts directs sur les capacités de contrôle des voies aériennes, associant obstructions et lésions laryngées.
- L'intubation oro-trachéale (IOT) en urgence, difficile avec plusieurs tentatives ou encore prolongée en réanimation avec une atteinte du réflexe de déglutition. La récupération est progressive mais nécessite une vigilance accrue dans les premières heures de l'extubation.
- Le Reflux Gastro-Oesophagien (RGO) ou la dysphagie ainsi que leurs facteurs favorisants restent au premier plan de par leur fréquence et leur corrélation avec la PIB.
- L'Arrêt Cardio-Circulatoire.
- Retard à la vidange gastrique (syndrome occlusif, hyperalgésie.

La mortalité de la pneumonie d'inhalation est variable en fonction des séries de 20 à 60% avec l'inhalation en cause directe de décès dans 10% des cas (92). On observe une diminution de la mortalité avec le temps en rapport avec une meilleure prise en charge ventilatoire des patients atteints de pneumonie.

1.5.3 Les critères diagnostiques de pneumonie d'inhalation bactérienne :

De manière générale, le diagnostic de la PIB dépend fortement du contexte dans lequel elle survient et à quel stade elle est recherchée. Dans le cadre des inhalations à bas bruit et de manière chronique, des critères classiques et non spécifiques de pneumopathies sont constatés avec une dyspnée, une toux, une fièvre et des expectorations purulentes.

Dans le contexte particulier de l'arrêt cardiaque, comme cela a déjà été démontré, le diagnostic clinique de la pneumonie d'inhalation est difficile et repose sur un faisceau d'argument associant le contexte de prise en charge avec la nécessité d'assurer une analyse des conditions de prise en charge pré-hospitalière, notamment au moment de l'IOT. Le diagnostic survient souvent de manière tardive (98). Les critères cliniques et biologiques disponibles sont cependant dans ce contexte largement biaisés par les modifications profondes subies par l'organisme, au décours de l'arrêt cardiaque et secondaire à des manœuvres de réanimation agressives dont l'hypothermie thérapeutique que nous avons déjà abordée.

Les données qui nous semblent les plus pertinentes dans l'analyse des PIB acquises au décours de l'arrêt cardiaque se rapprochent de celles des recommandations de l'American Thoracic Society (ATS) et de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) de 2016 comprenant la prise en charge des Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique et des Pneumopathies nosocomiales (99).

Il semble que les critères cliniques soient extrêmement variables selon les sujets, la nature et les caractéristiques de l'inhalation de même que les volumes inhalés. De manière générale, nous pouvons retirer tout d'abord d'un point de vue clinique la prise en compte de la température corporelle, avec des extrêmes allant de 36°C à 38°C et la présence de sécrétions trachéo-bronchiques purulentes.

D'un point de vue biologique, le compte des leucocytes est central, à la fois devant une hyperleucocytose à plus de 12 000 M/l et une leucopénie à moins de 4 000 M/l.

L'utilisation de la radiographie thoracique est également un apport important dans la démarche diagnostique avec la recherche de l'apparition ou de la modification d'une opacité radiologique pulmonaire dans les 72 dernières heures. En général, la localisation des opacités radiologiques s'établit sous l'effet de la gravité et de l'anatomie bronchique. Le plus fréquemment, c'est au niveau du lobe inférieur droit que l'on visualise des signes de pneumopathie sans aucune systématisation cependant et sans pouvoir l'utiliser comme orientation diagnostic fiable de PIB. Cette notion est confortée par le simple fait que la position du patient au moment où l'inhalation se produit est un déterminant de la localisation de la pneumopathie (100). En plus de cela, il est intéressant de noter que les variations d'interprétation des

radiographies entre les observateurs à propos d'un diagnostic de pneumopathie peuvent être importantes et créer un biais dans l'interprétation des résultats (71).

Enfin, d'un point de vue microbiologique, différents moyens d'analyses et de cultures quantitatives sont utilisés. Les prélèvements bronchiques protégés (PBP) sont retenus comme étant positifs à partir d'une concentration supérieure à 10^3 UFC/ml, les lavages broncho-alvéolaires (LBA) à partir d'une concentration supérieure à 10^4 UFC/ml.

.

1.5.4 Evaluation de la gravité de la pneumopathie d'inhalation :

Il n'existe pas de score spécifique évaluant la gravité d'une pneumopathie d'inhalation. La plupart des études utilisent des scores ou des critères utilisés pour le SDRA.

Le score de LIS (Lung Injury Score) présenté pour la première fois en 1988 par les travaux de Murray et al. a été largement utilisé (101) pour l'évaluation de la gravité en clinique des atteintes respiratoires aigües. S'appuyant sur 4 éléments, le degré d'hypoxémie avec le rapport PaO2 / FiO2, la radiographie thoracique, le niveau de PEEP et la compliance statique du système respiratoire, ce score a pu être efficacement considéré encore récemment pour l'évaluation de l'évolution de l'atteinte respiratoire et de la nécessité par exemple des recours à des techniques d'assistance respiratoire. Même si ce score n'a précisément pas été validé pour l'évaluation du Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu (SDRA), de nombreuses études en ont fait une large utilisation pour homogénéiser la gravité des patients randomisés, dont par exemple celle de Meduri et al. qui évaluait l'impact d'une corticothérapie précoce sur l'évolution du Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu (102).

En 2012, l'ARDS Definition Task Force et son collège d'experts (103) introduisent grâce à des travaux de grand ampleur regroupant plus de 4000 patients une nouvelle définition du SDRA dite de Berlin en proposant 3 degrés de sévérité et se basant sur le degré d'hypoxémie avec notamment l'utilisation du rapport PaO2 / FiO2. Les critères retenus pour l'évaluation de la sévérité étaient l'utilisation de la radiographie thoracique, la compliance du système respiratoire, la PEEP et le volume expiratoire minute.

Depuis, le recours au score de LIS semble intéressant en complément de l'utilisation des critères de Berlin. Une étude comparant les courbes Receiver Operator Characteristic (ROC) du score de LIS et des critères de Berlin incluant 550 patients ne retrouvait pas de différence statistiquement significative dans la validité des capacités prédictives de l'un ou de l'autre. L'aire sous la courbe était de 0,58 pour le score LIS et de 0,60 pour les critères de Berlin (p = 0,49) (104).

Au final, le score LIS reste en 2017 utilisé dans l'évaluation de la gravité des pneumopathies en réanimation et ce de manière pertinente même à l'heure de l'utilisation large des critères de Berlin.

Un autre aspect à considérer est l'utilisation des critères habituellement utilisés dans l'évaluation de la gravité des pneumopathies communautaires comprenant les critères utilisés dans les Recommandations de l'IDSA / ATS dans la prise en charge des Pneumopathies Communautaires de 2007. On peut associer des critères majeurs, dont le recours à une ventilation mécanique invasive et des critères de choc septique avec recours à des Catécholamines, à des critères mineurs dont le rapport PaO2 / FiO2 de moins de 250, un infiltrat radiologique multi-lobaire, une urémie élevée, une leucopénie (moins de 4000 M/l), une thrombopénie (moins de 100 000 plaquettes), une hypothermie à moins de 36°C et enfin une hypotension artérielle nécessitant le recours à une expansion volémique importante (105).

1.5.5 Complications de la PIB :

Les complications des PIB peuvent être extrapolées à partir de complications de pneumopathies acquises à l'hôpital à partir du moment où ce type de PIB est déclarée avec un fort taux d'aggravation de ces pneumopathies. Plus de 52% d'une série de 186 patients présentaient des complications à titre de défaillance respiratoire sévère dans 34% des cas avec des critères de SDRA sévère, d'extension pleurale dans plus de 20% des cas, de choc septique (9,6%), d'insuffisance rénale aigue (4,8%) et d'empyème (2,4%). La mortalité observée de ce type de pneumopathie, indépendamment de leur cause, était de 26% (106).

Plus récemment, une étude rétrospective de 628 PIB retrouvait une mortalité de 21% (107).

Il est par ailleurs probable que la survenue d'une PIB provoque chez le sujet touché une majoration de la sensibilisation ultérieure aux pneumopathies de manière

générale. Dans un modèle animal de souris, Van Westerloo et al. (108) montraient une majoration importante de la réponse inflammatoire biologique alvéolaire, atteinte par une pneumopathie d'inhalation induite par l'acide chlorhydrique. Les médiateurs de l'inflammation et notamment les leucocytes étaient par la suite largement plus stimulés par une exposition à des antigènes de *Klebsiella pneumoniae*. De même, la sensibilité pulmonaire aux infections était également plus importante (108).

1.6 Les moyens de prévention de la PI :

Plusieurs contextes sont à distinguer, la PI ayant des origines multiples. Tout d'abord en ce qui concerne les inhalations progressives à bas bruit, le recours à des méthodes de positionnement en position demi-assise permettant de limiter les phénomènes de régurgitation, d'interruption de l'alimentation orale ou d'utilisation d'agents prokinétiques dans les cas de gastroparésie.
L'anesthésie reste également un grand pourvoyeur de PI. Dans les situations où l'anesthésie générale est urgemment nécessaire, l'induction puis l'intubation oro-trachéale qui suit immédiatement doit s'entourer d'un certain nombre de précautions en tenant compte du principe d'une IOT dans un contexte d'estomac plein. Les situations de ce type sont nombreuses et variées et ont fait l'objet de plusieurs études maintenant anciennes et bien connues (109), regroupant les urgences chirurgicales, digestives quel que soit le délai ou en fonction du respect des temps de jeûne dans d'autres cas, les patients obèses, les patients présentant des troubles de conscience, un reflux gastro-oesophagien, une hernie hiatale, une gastro-parésie dans un contexte diabétique, une douleur intense et enfin la femme enceinte à partir de la 14° semaine d'aménorrhée. Théoriquement et de la manière la plus large, tout patient conservant un volume gastrique résiduel de plus de 0.4 ml/kg avec un pH de moins de 2.5 doit être considéré comme à risque (110). Des moyens de prévention du risque d'inhalation sont à disposition. Les moyens de vidange gastrique en pré-procédure quand ils sont réalisables sont prioritaires afin de réduire le volume de liquide qui pourrait être impliqué. La mise en place d'une sonde gastrique est le moyen le plus rapide et le plus simple mais reste cependant limité, ne permettant pas l'aspiration des grosses particules alimentaires. L'administration de prokinétiques de type érythromycine ne garantit pas non plus une vidange gastrique complète voire

satisfaisante. Bouvet et al. ont ainsi évalué échographiquement les effets prokinétiques d'une dose de 3mg/kg d'érythomycine dans un contexte de chirurgie en urgence différée avec un estomac plein sans retrouver d'efficacité sur l'obtention d'une vacuité gastrique en moins de 90 minutes (111). L'administration d'anti-acides d'action rapide permet de tamponner le pH gastrique acide et de réduire la gravité des lésions. La préoxygénation en oxygène pur permet de constituer une réserve permettant de couvrir la période d'apnée par des phénomènes de dénitrogénation en remplaçant l'azote du sang par de l'oxygène. Il est maintenant admis qu'une fraction d'oxygène expiré de 85% permet de s'assurer d'une dénitrogénation suffisante avant l'induction (112). La manœuvre de pression cricoïdienne ou encore « manœuvre de Sellick » permet d'écraser l'œsophage contre le rachis cervical et de limiter les risques de régurgitation. Cette technique de pression cricoïdienne a été présentée pour la première fois en 1770 et avait pour objectif d'éviter l'entrée d'air au niveau gastrique pendant la ventilation. Ce concept a été réactualisé en 1961 par Sellick et al. pour contrôler la régurgitation gastrique au moment de l'induction d'une anesthésie générale (113) mais avec des controverses autour de son utilisation.
Enfin le recours à une induction en séquence rapide (« Crush Induction ») avec l'utilisation d'hypnotiques et de curares à délai d'action court, comme notamment la succinylcholine permet de raccourcir les délais de contrôle des voies aériennes supérieures et de limiter le passage au niveau des voies aériennes supérieures.
L'IOT est pratiquée classiquement selon la séquence pré-oxygénation, manœuvre de Sellick, injection intraveineuse d'hypnotique d'action rapide, injection de curares dépolarisantes d'action rapide, laryngoscopie et enfin IOT. Dans tous les cas l'intubation trachéale reste la technique de référence car elle assure la meilleure étanchéité possible au niveau des voies aériennes en excluant les dispositifs supra-glottiques non sécurisés dans ce contexte (114).
Enfin, dans le cas de la prise en charge de l'arrêt cardiaque, l'abolition de tous les réflexes de protection des voies aériennes supérieures aboutit à une inhalation du contenu gastrique plus ou moins importante. Le contrôle des voies aériennes supérieures par une IOT rapide permet de limiter l'aggravation de ce phénomène. Une aspiration préalable au niveau des voies aériennes supérieures reste indispensable avant de pratiquer l'IOT. Pour rappel, l'inhalation dans l'arrêt cardiaque est constatée dans environ 20% des cas. Cette technique reste la méthode la plus efficace dans les pays Européens qui bénéficient d'une prise en charge pré-

hospitalière par des médecins formés à cette pratique. D'autres pratiques notamment aux USA ont certes montré une efficacité de l'IOT pratiquée par des « paramedics » par rapport à la mise en place d'un dispositif supra-glottique mais pas par rapport à l'absence de gestion des voies aériennes témoignant de la nécessité d'une expertise dans ce domaine.

1.7 La gestion de la Pneumopathie d'inhalation en Réanimation :

1.7.1 Un diagnostic difficile :

Le diagnostic de la PI est donc particulièrement ardu car aucun marqueur fiable parmi ceux utilisés en pratique habituelle n'est applicable à ce contexte particulier. Le diagnostic repose donc au final sur un faisceau d'arguments et, par conséquent, la décision d'instaurer un traitement ne peut s'appuyer que sur des données incomplètes. La rapidité du diagnostic est cependant cruciale pour permettre un traitement adapté dans les meilleurs délais et améliorer le pronostic des patients. Les efforts de recherche se sont ainsi récemment portés sur l'amélioration des possibilités de dépistage des patients à risque avec des difficultés réelles, que ce soit dans les méthodes de dépistage ou de prévention (115,116).

Il se présente donc l'intérêt de l'évaluation de marqueurs biologiques sensibles et spécifiquement reliés à la survenue d'une PI dans les suites d'un ACEH récupéré. A notre connaissance, il n'existe pas dans la littérature de bio marqueur validé pour dépister cette inhalation qui permettrait de guider la prise en charge des pneumonies, notamment en ce qui concerne les indications d'une antibiothérapie ainsi que leur durée.

1.7.2 Place des corticoïdes.

L'utilisation des corticoïdes dans le contexte précis de la PI a été abordée dans la littérature à de nombreuses reprises et selon plusieurs protocoles, basée sur l'impact de ces thérapeutiques sur la part de réaction inflammatoire majeure et

inadaptée constatée dans le SDRA. Mais les données disponibles restent peu convaincantes et souvent contradictoires avec des effectifs faibles et sujets à des biais.

Dans le cadre de la pneumopathie d'inhalation, peu de données ayant évalué l'impact des corticoïdes sont disponibles dans la littérature. Un des premiers travaux mené en 1980 (117) avait considéré l'usage de cette molécule contre placebo auprès de 60 malades atteints de SDRA post-inhalation provoqués par une intoxication médicamenteuse ou par des troubles neurocognitifs. A la dose de 15 mg par kg par jour et pendant 3 jours, l'effet était bénéfique sur la régression des images radiologiques et sur la durée de ventilation uniquement dans le groupe des intoxications. Mise à part les doses importantes et courtes de corticothérapie qui ne sont plus en accord avec les données acquises aujourd'hui, la définition des SDRA provoquée pouvait être différente, les patients atteints d'intoxication ayant probablement développé une véritable PI d'origine chimique quand les patients atteints de troubles neurologiques présentaient une PI d'origine bactérienne. Très récemment, en 2016, Zhao et al. ont mené une étude rétrospective auprès de patients atteints d'accident vasculaire cérébral (AVC) ayant inhalé et pour lesquels un traitement par corticoïdes avait été mené dans le cadre du SDRA secondaire. A la dose de 1 mg/kg pendant 7 jours et dès la prise en charge, l'impact de cette thérapeutique était favorable avec une amélioration des images radiologiques et de la survie (118).

1.7.3 Place de l'antibiothérapie préventive.

Une des difficultés posée par la question de la place de l'antibiothérapie préventive reste la distinction faite entre la PIB et la PI. Dans le cadre de la PIB, une antibiothérapie se justifie pleinement en raison de l'étiologie bactérienne de la pathologie. Dans le cas de la PI, c'est une agression chimique qui est à l'origine des atteintes pulmonaires. L'antibiothérapie ne s'avère pas nécessaire à visée curative mais prend une dimension préventive afin d'éviter la pousse bactérienne sur une muqueuse bronchique inflammatoire.

Cependant, il est maintenant clair que l'intrication entre ces deux entités est importante, biaisant les conclusions que le clinicien pourrait avoir à première vue et indiquant ou non l'utilisation des antibiotiques.

Une antibiothérapie probabiliste précoce associée à une gestion appropriée de cette même antibiothérapie à distance basée sur les résultats d'analyse bactériologiques systématiques effectuées à l'entrée sur une cohorte d'arrêts cardiaques récupérés permettrait malgré tout de réduire la morbidité associée, les prescriptions non justifiées d'antibiotiques et par là de limiter l'émergence de résistances bactériennes.

En 2013, Davies et al. ont apporté des données supplémentaires pour répondre à cette question. Sur une cohorte de 138 patients admis en réanimation en post arrêt cardiaque, la mortalité à l'Hôpital des patients ayant bénéficié d'une administration d'antibiothérapie était significativement moindre, dans un rapport important (56 ,6% vs. 75,3%) et de manière indépendante (75). Plus récemment encore, d'autres données semblent concordantes avec ce principe d'antibiothérapie probabiliste systématique. Sur une série plus importante de 1240 patients placés sous Hypothermie Thérapeutique, les résultats sont concluants à la fois sur le taux d'incidence des pneumopathies mais également sur toutes les causes de sepsis. Les délais de prise en charge en réanimation et le pronostic fonctionnel n'étaient cependant pas modifiés (74).

D'autres travaux, rétrospectifs cette fois et en dehors du contexte de l'arrêt cardiaque, ont par ailleurs évalué les conséquences possibles d'une utilisation inadaptée de ce type de prophylaxie « à l'aveugle » au sujet de la gestion des pneumopathies et des états septiques, tant sur les délais d'introduction que sur l'adaptation au site infecté et au germe en cause. La survie des patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie adaptée était améliorée sensiblement variant de 52% à un peu plus de 10% dans les autres cas. Les auteurs évaluaient par ailleurs un risque d'antibioprophylaxie initiale inadaptée d'environ 20%, une fréquence importante qui appuie l'intérêt à porter pour améliorer l'adaptation des thérapeutiques antibiotiques et la survie des patients en choc septique (119). De manière générale, le recours aux antibiotiques en réanimation reste large, très souvent empirique et parfois prolongé de manière inadaptée en l'absence d'infection documentée ou peu probable. Près de la moitié des antibiothérapies probabilistes et prolongées, c'est-à-

dire au-delà des 72 heures ne se justifient pas par des critères infectieux ou une documentation effective sur une étude rétrospective sans retrouver d'impact sur le pronostic des patients de réanimation.

Plus précisément, la nature de l'antibiothérapie de recours dans ce contexte est elle aussi sujette à débat. Une étude ancienne montrait une bonne efficacité de l'administration préventive de deux doses de céfuroxime à 12 heures d'intervalle dans la survenue d'une PI au décours de l'intubation oro-trachéale de patients souffrant de trauma crânien (120).

L'étude « ANTHARTIC » (NCT02186951) évalue l'intérêt d'une antibioprophylaxie par Amoxicilline-Acide clavulanique contre Placebo chez les patients admis en réanimation dans les suites d'un arrêt cardiaque extra-hospitalier et bénéficiant d'une hypothermie thérapeutique.

1.7.4 Place de l'antibiothérapie curative.

A côté du flou qui entoure l'antibiothérapie préventive dans la gestion de la PIB, l'utilisation d'une antibiothérapie curative est admise comme étant un standard dans la prise en charge de cette entité. La nature de cette antibiothérapie et les molécules utilisables ou à utiliser sont cependant beaucoup moins évidents. Historiquement, dans les années 70, Bartlett et al. utilisaient la pénicilline G comme molécule de choix et la clindamycine à fortes doses comme molécule alternative dans le traitement de ce type de pneumopathie et des abcès pulmonaires prenant déjà en compte l'activité pathologique des bactéries anaérobies (121). Un peu plus tard cependant, de nouvelles données sont plutôt en faveur de l'utilisation de la clindamycine, antibiotique antibactérien de la famille des lincosamides et ayant une action bactériostatique contre les bactéries aérobies à gram positif et de nombreux anaérobies, par rapport à la pénicilline avec une efficacité bien supérieure dans le traitement des abcès pulmonaires post-PIB. Les extensions pulmonaires ou pleurales, les temps de défervescence thermique ou encore les taux de réponse étaient meilleurs dans le groupe traité par la clindamycine (122). Sur la même période apparaît pour la première fois la notion de bactéries résistantes aux traitements. Sur une cohorte de 37 patients qui présentaient une infection pulmonaire

par anaérobies, les résistances étaient plus fréquentes vis-à-vis de la Pénicilline G par rapport à la clindamycine (15% contre 44%). De fait, après culture, 10 des 47 bactéries anaérobies mises en évidence présentaient une pénicillinase et une résistance à la pénicilline G quand aucune ne manifestaient de profil de résistance vis-à-vis de la Clindamycine (123). Depuis, la Clindamycine reste une molécule largement indiquée et utilisée dans le cadre des infections pulmonaires à Anaérobies au cours des PIB. En 2005, un essai randomisé de 100 patients comparait trois antibiothérapies adaptées aux anaérobies dans le cadre de PIB de gravité modérée. Parmi l'association Ampicilline/Sulbactam, la Clindamycine et l'association panipenem / Betamiprom, la Clindamycine en particulier montrait une efficacité similaire aux autres associations, un coût inférieur, et permettait d'éviter l'apparition de résistances des *Staphylocoques aureus* vis-à-vis des penicilline du groupe M la méthicilline (SARM). Aucune émergence de résistances à ce niveau n'a été détectée parmi les 25 patients traités par Clindamycine alors qu'entre 20% et 30% étaient retrouvés pour les deux autres associations (124).

L'association entre Amoxicilline et Acide Clavulanique reste une possibilité intéressante comme traitement de première ligne à des doses élevées de 4g par jour en intra-veineuse. Le taux de succès de cette antibiothérapie était de plus de 90% (52 succès sur 57 patients), l'ensemble des germes retrouvés étant sensibles à l'exception de *l'Enterobacter cloacae*, peu fréquent (125). D'autres données ont conforté par la suite le recours à ces molécules, toujours avec une sensibilité persistante des micro-organismes. Sur une série de 40 patients, en 2003, seuls 2% étaient résistants au traitement introduit avec une très bonne tolérance au traitement et au final sans aucun échec au traitement et sans rechute. (Fernandez 2003).

Le Métronidazole a également été largement utilisé dans la prise en charge des infections à bactéries anaérobies au sens large (126) mais a été précocement identifié comme assez peu efficace en monothérapie, avec des taux d'échec très important (50)%, si il était utilisé seul dans le traitement des infections anaérobies pulmonaires (127) et en tout cas moins efficace que les thérapeutiques disponibles dont la Clindamycine (128). La première cause mise en évidence est l'absence d'activité bactéricide contre les bactéries de type *Streptocoque* et microaérophiles retrouvés dans 40 à 70% des cas.

Plus récemment, d'autres molécules de type Fluoroquinolones, dont la Moxifloxacine, ont pu être proposées. Sur une série de 139 patients atteints de PIB,

la Moxifloxacine apparaissait comme autant efficace que l'association Ampicilline / Sulbactam avec un taux de succès de 66,7% et une bonne tolérance (129). Plus récemment cependant, des taux très élevés de résistances (50%) ont été mis en évidence vis-à-vis de la Moxifloxacine dans des infections diverses à bactéries Anaérobies (130).

Enfin, en 2014, un essai prospectif de 117 patients introduit l'Azithromycine , antibiotique macrolide, qui possède la même efficacité que l'association Ampicilline / Sulbactam sur les PIB à partir du moment où les patients ne présentent pas de de facteur de risque d'atteinte par des bactéries multi-résistantes (131).

De manière générale, alors que les bactéries anaérobies ne sont que peu représentées dans les infections pulmonaires communautaires, et quand elles le sont, encore plus difficiles à mettre en évidence. Il faut cependant rester vigilant devant le risque que représente la PIB où les bactéries anaérobies ne sont pas exceptionnelles.

Dans le cas particulier d'une PIB présentant le risque d'une infection à Staphylococcus Aureus Résistant à la Méthicilline (SARM), la Société Américaine des Maladies Infectieuses (IDSA) a publié en 2011 des recommandations prenant en compte les PIB à risque de SARM, où la seule admission en unité de Réanimation est associée à un risque majoré. L'association entre la Clindamycine à la dose 600 mg PO ou IV trois fois par jour et la Vancomycine où le Linezolid à la dose de 600 mg PO ou IV deux fois par jour, pendant 7 à 21 jours est recommandée.

La durée d'antibiothérapie généralement utilisée est de 7 jours. Il ne s'agit au final que de pratiques empiriques sans pouvoir retrouver de données fiable supportant ce délai particulier. Il est probable que des délais plus courts soient tout autant adaptés mais encore une fois, les travaux manquent en ce sens.

Au total, plusieurs situations sont envisageables. En s'appuyant sur les recommandations de l'American Thoracic Society (ATS) et de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) de 2016 comprenant la prise en charge des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique et des pneumopathies nosocomiales (99), lorsque la PIB est très suspectée, les germes anaérobies et/ou à gram négatif sont les bactéries les plus probablement en jeu. L'utilisation s de l'association entre une bétalactamine et un inhibiteur des bétalactamases (Ampicilline / Sulbactam ou Amoxiclline / Acide Clavulanique) ou de la Clindamycine en cas de contre-indication ou d'allergie à la pénicilline semble être logique. Dans les

autres cas de PIB dans un contexte d'hospitalisation, la prise en charge des germes classiques nécessite souvent le recours à une association Piperacilline et Tazobactam ou au Céfépime (99). Deuxièmement, la présence de *Staphyloccocus aureus* résistant à la Méthicilline est à garder à l'esprit devant une PIB chez un sujet ayant subi une hospitalisation récente ou présentant d'autres facteurs de risque avec le recours possible à la Vancomycine ou au Linezolid.

1.7.5 Techniques de dépistage de l'inhalation.

De nombreux composés de la salive ont été testés pour le dépistage de l'inhalation : la pepsine (132), la présence de macrophages spumeux (133) ou le taux de TREM-1 (134) sont des marqueurs décevants avec une faible sensibilité, présentent un cout élevé et des difficultés à être utilisables facilement en pratique clinique courante.

Comme vu précédemment, selon les recommandations de l'American Thoracic Society (ATS) et de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) de 2016 comprenant la prise en charge des Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique et des Pneumopathies nosocomiales, il ne semble pas licite d'utiliser à la fois le dosage de la procalcitonine, du Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells (sTREM-1) ou de la CRP pour dépister ce type de pneumopathie et d'initier une antibiothérapie (99).

De nombreux composés de la salive ont par ailleurs été testés pour dépister une éventuelle inhalation.

La pepsine, tout d'abord, est une enzyme protéolytique digestive présente au niveau des sécrétions gastriques mais absente au niveau des sécrétions trachéales. Cette protéine a d'abord été considérée comme un marqueur d'inhalation chez des sujets couverts par une alimentation entérale (132). Les techniques de dosage ne permettaient cependant pas d'obtenir de Sensibilité et de Spécificité intéressantes et limitaient de ce fait leur utilisation clinique. En plus de cela, la détection de cette enzyme n'était possible et utilisable que dans les deux premières heures de la prise en charge. De nouvelles techniques de dosage permettaient d'obtenir en 2015 une meilleure sensibilité mais étaient menées chez des populations pédiatriques présentant des déficiences neurologiques avec des risques d'inhalation, différentes des populations d'arrêt cardiaque chez l'adulte (135).

La présence de macrophages spumeux au niveau des sécrétions respiratoires basses a pu également être analysée par lavage broncho-alvéolaire avec une présence de ce type de macrophage supérieurs chez les patients ayant subi une inhalation par rapport à ceux qui en étaient indemnes. La sensibilité de cette technique était évaluée à 100% alors que la Spécificité était à 57%. Le coût et la difficulté du dosage de ce type de macrophage ne permettaient pas d'utiliser facilement ces critères dans la pratique (133).

Le Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 1 (sTREM-1) également a été évalué comme marqueur d'inhalation pulmonaire sur une étude principale regroupant 75 patients. Les taux alvéolaires de sTREM-1 étaient plus élevés chez les patients dont les analyses des LBA effectués montraient des signes d'inhalation (344,41 +/- 152,82 pg/ml) par rapport à ceux qui étaient négatifs (142,76 +/- 89,88 pg/ml) ($p < 0,001$). Les données des performances du test étaient spécifiques (91,9%) mais peu sensibles (65,8%) avec une aire sous la Courbe (AUC) de 0,87 (IC 0,78 – 0,94). De même, le coût et la complexité du dosage ne permettaient pas malgré tout une utilisation courante et standardisée.

Tous ces marqueurs ont donc été testés pour le dépistage de l'inhalation mais ne restent que des marqueurs décevants présentant un cout élevé et donc difficiles à utiliser en pratique clinique courante.

1.8 L'amylase salivaire :

L'alpha amylase (ou diastase) est une enzyme lytique produite au niveau des glandes salivaires, en particulier la parotide et du pancréas. Historiquement, il s'agit de la première enzyme découverte au début du 19ème siècle. Son rôle est d'effectuer l'hydrolyse des hydrates de carbone et des glucides à chaîne longue au cours de l'alimentation. Se séparant selon deux isomères, 80% environ de l'enzyme (Amylase-1) est synthétisée au niveau de la parotide et le reste (Amylase-2) est synthétisé au niveau pancréatique sans aucune production au niveau pulmonaire. Sa présence au niveau d'un prélèvement bronchique signerait donc l'existence d'une inhalation de salive. Théoriquement, la mesure du taux d'amylase au niveau alvéolaire permettrait donc de prédire la survenue d'une pneumonie d'inhalation.

Déjà en 1995, cette enzyme avait été étudiée dans le contexte de patients trachéotomisés pour le dépistage des micro-inhalations (136).

Dans la littérature récente, Weiss et al (137), dans leur travail sur 296 LBA effectués chez 280 malades intubés et ventilés, présentant des facteurs de risques d'inhalation, retrouvaient pour un seuil de moins de 125UI/L d'amylase au niveau du LBA une absence de développement bactérien avec une sensibilité de 70%, une spécificité 55% et une valeur prédictive négative à 85%. Les auteurs concluaient donc à une bonne association entre les taux d'amylase retrouvés sur les LBA et les risques d'inhalation, des pneumopathies d'inhalation et au final à l'utilisation possible, couplée aux donnée cliniques, pour détecter et traiter précocement les patients atteints de PIB. Dans le même sens, une autre étude s'intéressant à des patients de réanimation ayant nécessité ou non une intubation oro-trachéale montrait une différence dans le rapport d'amylase buccale et trachéale en faveur de l'utilisation de ce rapport pour le dépistage des micro-inhalations (138).

2 Objectifs de l'étude prospective :

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la capacité du dosage de l'alpha-amylase au niveau bronchique pour prédire la survenue d'une pneumopathie d'inhalation précoce au décours d'un arrêt cardiaque récupéré.

Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de l'incidence et de la gravité des pneumopathies diagnostiquées dans ce contexte et l'évaluation des pratiques dans l'administration d'une antibiothérapie à la phase précoce.

3 Matériel et Méthodes :

Il s'agit d'une étude prospective menée sur une période de 24 mois de Juillet 2015 à Juillet 2017. Il s'agit d'une recherche ouverte non interventionnelle et multicentrique réalisée au sein de deux unités de réanimation polyvalente du CHU Hôpital de la Timone et du CHU Hôpital Nord à Marseille.

Critères d'inclusion :

- Les critères d'admission principaux étaient les patients nécessitant une prise en charge en unité de réanimation dans les suites d'un ACEH récupéré bénéficiant d'un contrôle ciblé de la température. Les patients mineurs, les femmes enceintes ou allaitantes et les patients pour lesquels une décision de limitation des thérapeutiques actives avait été prise dès l'admission n'étaient pas inclus. Les patients décédés dans les 48 heures suivant l'admission ou refusant à posteriori de participer à l'étude étaient secondairement exclus de l'étude.

Déroulement du contrôle ciblé de la température :

Le Contrôle Ciblé de la Température était effectué selon les recommandations de l'ERC de 2015. Des protocoles étaient standardisés dans les deux services de réanimation. De manière pratique, trois phases étaient distinguées : une phase d'induction de l'hypothermie, une phase d'entretien et une phase de réchauffement progressif. La plupart des patients admis au décours d'un ACEH récupérés présentant une température corporelle inférieure à 36°C ne nécessitait pas de thérapeutique particulière hormis la surveillance de la phase d'entretien. Aucune méthode d'induction ou d'entretien d'un CCT n'ayant mis en évidence sa supériorité, il était possible d'avoir recours à des manœuvres externes de type packs de glace ou serviettes humides, couvertures réfrigérantes, voire à une circulation extra-corporelle lorsque l'état du patient le nécessitait. La température corporelle était régulièrement monitorée pour éviter les fluctuations thermiques. Les patients étaient maintenus sous sédation par une association entre un hypnotique et un morphinique et curarisés afin d'éviter le frissonnement. Le recours à une antibiothérapie immédiate était laissé à la libre appréciation du praticien.

Technique de prélèvements :

Le prélèvement bronchique s'effectuait à l'aide d'un système de prélèvement distal protégé de manière standardisée chez tous les malades au moment de leur admission. Il reposait sur la réalisation dans les 6 premières heures d'un mini lavage broncho alvéolaire (mini-LBA) non bronchoscopique par double cathéter télescopique pour prélèvement distal bronchique protégé de type Combicath® (Plastimed). Le dispositif était descendu précautionneusement dans l'arbre trachéo-

bronchique jusqu'à la butée. Il était retiré de deux centimètres avant de déployer le système de prélèvement. La réalisation du prélèvement consistait en l'instillation de 40ml de NaCl 0,9% immédiatement aspirés par une méthode de succion par l'intermédiaire d'une seringue standard. Le prélèvement récupéré était transféré en laboratoire de bactériologie pour analyse. Cette approche diagnostique se basait sur des performances acceptables bien que variables en fonction des séries en termes de sensibilité (variables extrêmes de 63 à 100%) et de spécificité (variables extrêmes de 66% à 96%) (139,140). Les résultats obtenus ont été rapportés comme semblables à ceux obtenus avec une méthode de guidage fibroscopique pour des valeurs seuils de culture quantitatives similaires (139). Le seuil de positivité du prélèvement par mini LBA a été fixé à 10^3 UFC/ml en accord avec les recommandations de 2005 reprises par la SFAR en 2009 et actualisées en 2016 avec une analyse bactériologique permettant d'identifier le ou les germes en cause (99). Pour ce seuil, Papazian et coll. retrouvaient respectivement une Sensibilité et une Spécificité de 67% et 80% (142).

Dans le cadre de notre étude, le prélèvement bronchique distal récupéré était séparé en deux pots distincts : un pour le service de biochimie et un pour le service de bactériologie à des fins d'analyse bactériologique telles qu'elles sont habituellement pratiquées dans la prise en charge précoce de l'arrêt cardiaque.

Dosage de l'alpha amylase salivaire :

Après la réalisation du prélèvement, le pot est transporté rapidement à température ambiante au laboratoire de biochimie, les dosages pouvant être réalisés par les laboratoires de biochimie en permanence.

Le principe technique est un test colorimétrique enzymatique réalisé selon les recommandations de l'International Federation of Clinical Chemistry (IFCC). Un oligosaccharide défini, l'éthylène-4,6-(G7)-p-nitrophényl(G1)-α-D-maltoheptaose (éthylidène-G7PNP), est dégradé sous l'action catalytique d'α-amylases et les fragments G2PNP, G3PNP et G4PNP qui en résultent sont entièrement hydrolysés par l'α-glucosidase en p-nitrophénol et en glucose. L'intensité de coloration de p-nitrophénol développé est directement proportionnelle à l'activité de l'α-amylase et est déterminée en mesurant l'augmentation de l'absorbance à $\lambda = 415$ nm.

Prise en compte du facteur de dilution alvéolaire :

Grâce à des données collectées sur des lavages broncho alvéolaires (LBA), il a été suggéré que les dosages de marqueurs biochimiques ou les comptes cellulaires pouvaient être faussés par la méconnaissance de la dilution des éléments figurés alvéolaires au moment de la réalisation (143,144).

Comme tout élément biochimique en solution, l'alpha amylase et l'urée sont diluées au sein des prélèvements alvéolaires ou sanguins. L'urée présente par ailleurs la capacité de diffuser librement (145), y compris à travers la paroi alvéolaire et de se répartir de manière homogène au sein des différents compartiments de l'organisme (146). La répartition de l'urée est approximativement identique au sein des secteurs sanguins et broncho alvéolaires.

Rennard et coll. (143) ont ainsi utilisé l'urée comme marqueur de dilution afin de décrire les quantités de liquide épithélial bronchique recueilli par LBA en établissant la relation de dilution entre le dosage de l'urée sanguine et le dosage de l'urée sur le prélèvement broncho alvéolaire. Ce facteur de dilution a par ailleurs été décrit par Zedtwitz-Liebenstein et coll. (144) comme très variable. Dans leur travail Baldesi et al. (148) retrouvaient sur une cohorte de 241 patients ventilés en réanimation un facteur de dilution k moyen de 24 (avec k = urée plasmatique / urée salivaire bronchique).

La réalisation d'un Combi Cathéter correspond à l'injection intra bronchique d'un volume de solution saline (40ml) permettant de recueillir par aspiration sous vide du liquide bronchique. Le volume recueilli va permettre une mesure des éléments biochimiques d'intérêt et des prélèvements bactériologiques. Cette technique permet la réalisation d'un prélèvement distal protégé de bonne qualité mais ne se substitue pas à une fibroscopie avec LBA.

L'urée semble donc être un bon marqueur pour estimer un facteur de dilution des prélèvements bronchiques. Ce dosage systématique nous permet d'ajuster les résultats des mesures d'alpha amylase salivaire.

Diagnostic de pneumonie :

Le critère de jugement principal était le diagnostic d'une pneumopathie précoce dans les 5 premiers jours de la prise en charge. La survenue d'une pneumopathie au décours de l'arrêt cardiaque était recherchée en se basant sur des critères

diagnostiques recommandés par l'American Thoracic Society (ATS) regroupant le compte des leucocytes (plus de 12 000 M/l ou moins de 4000 M/l), l'apparition ou de la modification d'une opacité radiologique pulmonaire dans les 72 dernières heures, les prélèvements bronchiques protégés (PBP), positifs à partir d'une concentration supérieure à 10^3 UFC/ml ou les lavages broncho-alvéolaires (LBA) à partir d'une concentration supérieure à 10^4 UFC/ml. La présence de deux critères au moins conduisait au diagnostic de pneumopathie. La fièvre n'était pas retenue comme critère diagnostic compte tenu du contrôle exercé sur la température corporelle.

Données recueillies :

- Les caractéristiques de l'arrêt cardiaque : les durées de *No-Flow*, de *Low-Flow.*
- Les caractéristiques hémodynamiques et respiratoires : les posologies d'amines, la survenue d'un syndrome post arrêt cardiaque, d'une défaillance multi-viscérale, les durées de ventilation mécanique, de séjour en réanimation et la mortalité étaient répertoriés.
- Les critères biologiques : taux de troponine toutes les 6 heures pendant les 24 premières heures, la lactatémie.
- Les scores de gravités (SOFA et IGS-2).
- La gravité des atteintes respiratoires liées à la pneumopathie, le score LIS (Lung Injury Score) a été utilisé dans notre travail. Ce score associe le degré d'hypoxémie avec le rapport PaO2 / FiO2 (PaFi), la radiographie thoracique, le niveau de PEPP et la compliance statique du système respiratoire.
- Le Syndrome de Détresse Respiratoire (SDRA) était diagnostiqué selon les critères de Berlin, associant des images radiologiques compatibles, une défaillance respiratoire définie par un rapport PaO2 / FiO2 de moins de 300 en l'absence de dysfonction cardiaque gauche concomitante. Le SDRA une fois diagnostiqué était classé selon trois grades, en « léger », « modéré » et « sévère » selon le rapport PaO2 / FiO2.
- Les compliances pulmonaires étaient colligées grâce au recueil des données du ventilateur. Le recours à des séances de Décubitus Ventral (DV) et à l'administration de Monoxyde d'Azote (NO) étaient répertoriés.

Considérations éthiques :

L'étude « Amylase et Inhalation » a reçu l'approbation du Comité de Protection des Personnes de Marseille et s'inscrit dans une recherche biomédicale en soins courants. Une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Liberté a été réalisé (N° CNIL1994062 v 0). L'étude prospective est enregistrée dans la base de données Clinical Trial (NCT 03007862).
Une note d'information aux patients et aux familles était remise et le consentement recueilli sur un formulaire adapté.

Analyse statistique :

L'analyse statistique a été réalisée par le test de Kaplan-Meir pour une distribution de variable pseudo-normales en utilisant le logiciel IBM SPSS® Statistics 20.0 (IBM SPSS Inc. Chicago, IL, USA). La distribution des variables a été analysée. Les variables nominales sont exprimées en nombre (%), les données paramétriques sous la forme moyenne ± écart-type. Le test de comparaison de proportion utilisé était le test du X^2 ou par la probabilité exacte de Fisher en cas d'effectifs attendus inférieurs à 5. Le teste de comparaison de moyenne utilisé était le test t de Student. Le seuil de significativité était retenu pour $p < 0,05$.

4 Résultats :

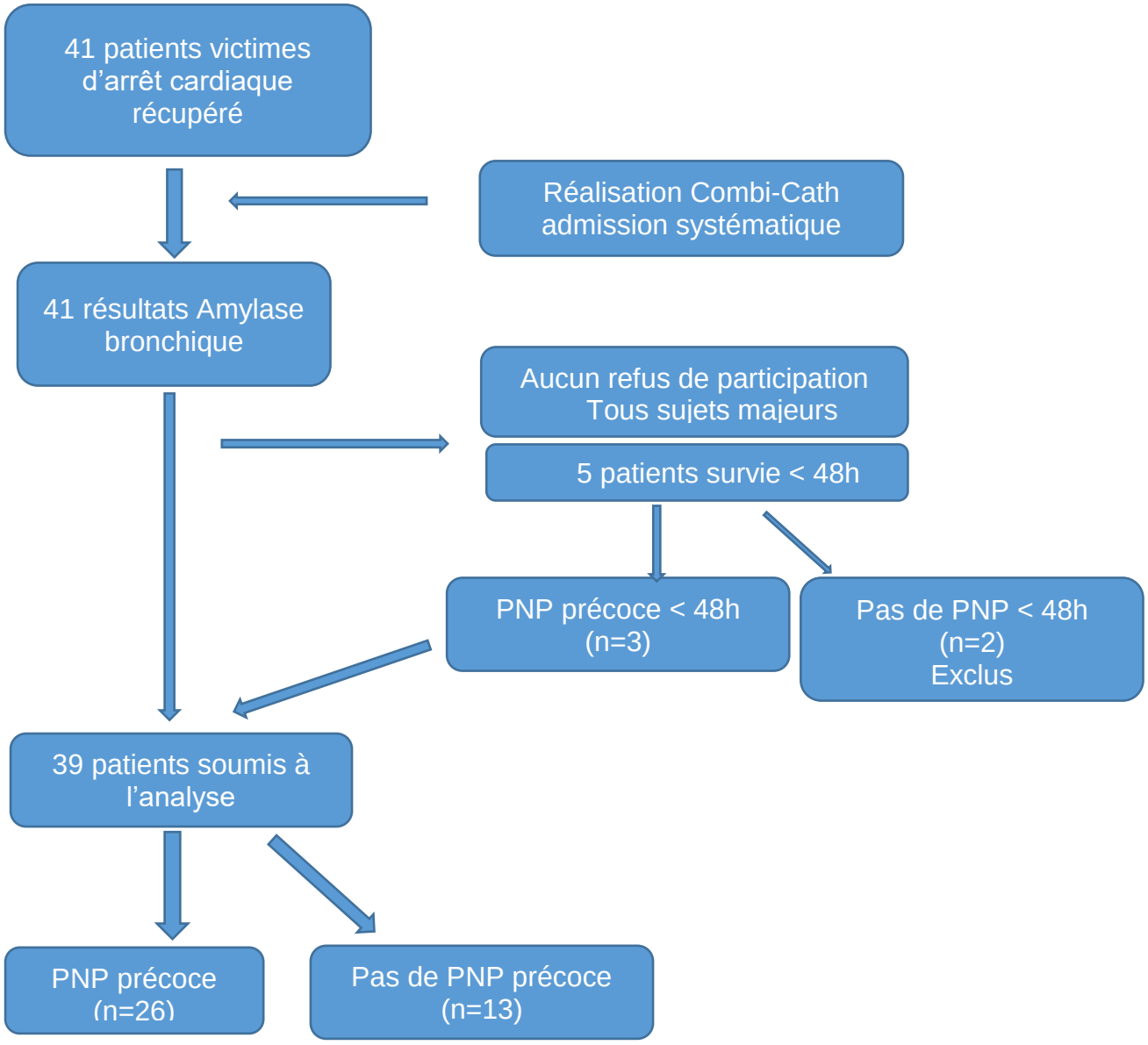
Au total, 41 patients, victimes d'un arrêt cardiaque extra-hospitalier récupéré, ont été inclus au cours des 25 mois de l'étude de Juillet 2015 à Août 2017. Tous les patients ont pu rentrer dans la procédure de prélèvements bronchique distal protégé et inclus dans l'échantillon initial, aucun patient n'étant mineur et aucun refus n'ayant été manifesté par un patient ou par une des familles. Cinq patients sont décédés avant la 48ème heure de prise en charge. Parmi ces patients, 3 pneumopathies très précoces ont été diagnostiquées permettant leur inclusion dans l'analyse finale. 2 patients ont été exclus sans avoir un recul suffisant (Flow Chart *Figure n°1*). Les données démographiques des patients analysés sont résumées dans le Tableau n°1.

Concernant l'objectif principal, le taux d'amylase bronchique a pu être analysé pour tous les patients inclus. Le taux moyen était de 237.6 UI/L (écart-type [634.8]) (*Figure n°2*).

Les taux d'amylase dosés au niveau bronchique étaient plus importants chez les patients qui développaient une pneumopathie à la phase précoce post arrêt cardiaque et ce de manière statistiquement significative (p = 0,002) (*Figure n°3*). Un taux d'amylase mesuré au niveau bronchique supérieur ou égal à 4 UI/l permet d'obtenir une Sensibilité de 69.2% (écart-type [0.5-0.83]) et une Spécificité de 73.3% (écart-type [0.48-0.89]). Le rapport de vraisemblance positif s'établit à 2.6 (écart-type [1.08-6.24]) et le rapport de vraisemblance négatif à 0.420 (écart-type [0.219-0.806]). Les Valeurs Prédictives Positives et Négatives sont retrouvées respectivement pour ce seuil à 81% et 58%.

La courbe ROC présente une « Aire Sous la Courbe » de 0.788 (IC 95 % [0.653-0.92]) (*Figure n°4*).

Figure n°1 : Flow Chart des patients inclus dans l'analyse.



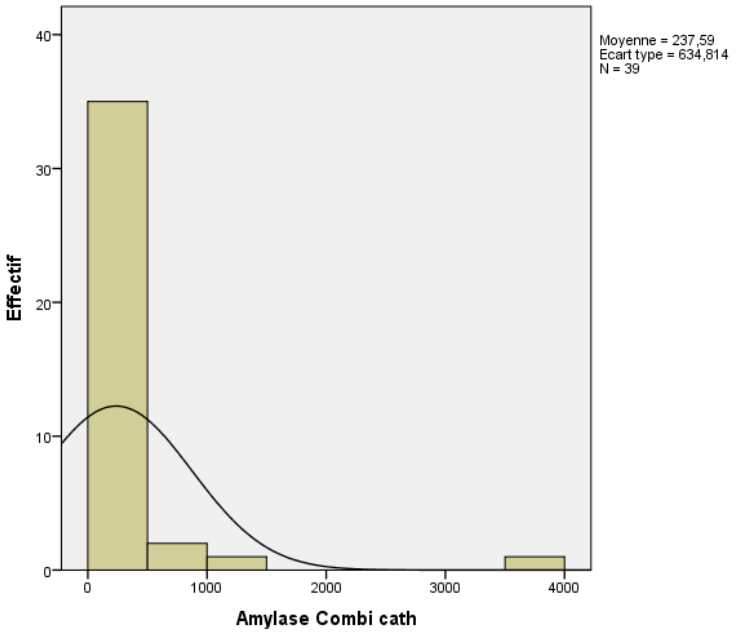
<u>Tableau n°1</u> : Caractéristiques des patients avec ou sans Pneumopathie précoce.

Paramètres	Effectif global (n=39)	Pneumopathie précoce (n=26)	Pas de Pneumopathie précoce (n=13)	*p* (PNP vs pas PNP)
Démographie				
Age (années)	53 ± 14	55 ± 14	47 ± 15	NS
Poids (Kg)	84 ± 18	83 ± 18	86 ± 16	NS
Sexe masculin	29 (74%)	18 (69%)	11 (84%)	NS
Etiologie Arrêt Cardiaque				
Cardiaque (IDM / EP)	14 (36%)	9 (34%)	5 (38%)	NS
Dyskaliémie	2 (5%)	2 (8%)	0	NS
Hypoxie	9 (23%)	7 (27%)	2 (15%)	NS
Choc (septique / hypovolémique)	3 (7%)	2 (8%)	1 (8%)	NS
Médicamenteuse	4 (8%)	2 (8%)	2 (15%)	NS
Hémorragie Méningée	1 (2%)	1 (4%)	0	NS
Electrocution	1 (2%)	1 (4%)	0	NS
Troubles du rythme	3 (8%)	1 (4%)	2 (15%)	NS
Inconnue	2 (5%)	1 (4%)	1 (8%)	NS
Mesures urgentes associées				
Coronarographie	13 (33%)	9 (34%)	4 (30%)	NS
Assistance circulatoire (ECMO A-V)	1 (2%)	0	1 (8%)	NS
ECMO A-V + Coronarographie	1 (2%)	0	1 (8%)	NS
Gravité				
Durée no-flow (min)	5 ± 6	6 ± 5	5 ± 6	NS
Durée low-flow (min)	16 ± 11	15 ± 8	17 ± 16	NS
Score SOFA J1	9 ± 3	9 ± 3	9 ± 2	NS
Score SOFA J2	8 ± 3	8 ± 3	8 ± 4	NS
Score IGS 2 (48h)	60 ± 19	58 ± 21	64 ± 13	NS
Décès	22 (56%)	17 (65%)	5 (38%)	NS
Troponine H0	10,3 ± 22,4	7,17 ± 18,3	16,28 ± 28,51	0,049
PaO2 / FiO2 J0	230 ± 123	215 ± 133	259 ± 99	NS
PaO2 / FiO2 J3	245 ± 109	212 ± 88	305 ± 122	0,04
Constantes J1				
Pression artérielle moyenne (mmhg)	67 ± 18	64 ± 20	73 ± 12	NS
Noradrénaline (mg/h)	1,89 ± 3,69	2,03 ± 4,21	1,61 ± 2,49	NS
Adrénaline (mg/h)	0,73 ± 2,39	1,04 ± 2,89	0,11 ± 0,29	NS
Dobutamine (µg/kg/min)	1,96 ± 3,88	2,17 ± 3,99	1,54 ± 3,76	NS
Température corporelle (T°C)	36,63 ± 0,89	36,5 ± 0,84	36,8 ± 0,98	NS
Patient intubé	39 (100%)	26 (100%)	13 (100%)	NS
Compliance pulmonaire (ml/cmH20)	31 ± 14	29 ± 11	36 ± 19	NS
Constantes J2				
Pression artérielle moyenne (mmgh)	84 ± 85	90 ± 104	72 ± 13	NS
Noradrénaline (mg/h)	0,72 ± 1,16	0,78 ± 1,32	0,61 ± 0,78	NS
Adrénaline (mg/h)	0,11 ± 0,70	0,17 ± 0,86	0	NS
Dobutamine (µg/kg/min)	2,32 ± 4,92	1,32 ± 2,85	4,23 ± 7,24	NS
Température corporelle (T°C)	37,5 ± 1,45	37,5 ± 1,57	37,5 ± 1,20	NS
Patient intubé	34 (87%)	23 (88%)	11 (85%)	NS
Compliance pulmonaire (ml/cmH20)	38 ± 18	33 ± 14	47 ± 21	NS

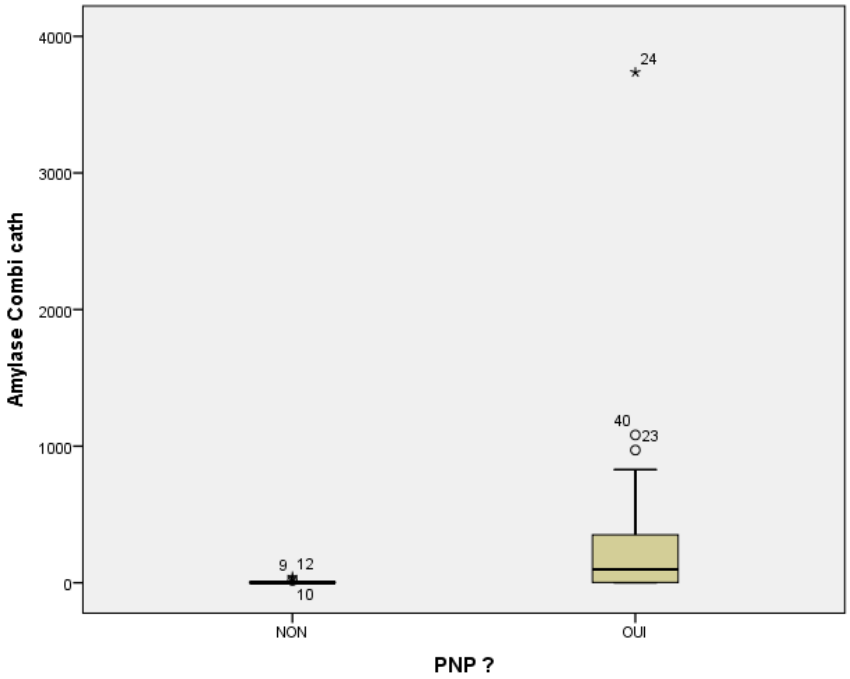
Tableau n°1 : Caractéristiques des patients avec ou sans Pneumopathie précoce (suite).

Durée Ventilation Mécanique (jours)	6 ± 4	6 ± 5	5 ± 3	NS
Biologie J1				
Leucocytes (Giga/l)	17,88 ± 6,6	17,83 ± 6,42	17,97 ± 7,21	NS
Procalcitonine (µg/l)	1,28 ± 2,43	0,89 ± 1,63	2,05 ± 3,47	NS
Durée curarisation (heures)	28 ± 22	29 ± 26	24 ± 4	NS
Durée hospitalisation Réanimation (jours)	9 ± 13	8 ± 11	10 ± 16	NS
Radiologie J0				
Nombre de cadrans infiltrat confluent				
0 cadrant	33 (85%)	21 (81%)	12 (92%)	NS
1 cadrant	4 (10%)	4 (15%)	0	NS
2 cadrants	1 (2%)	0	1 (8%)	NS
4 cadrants	1 (2%)	1 (4%)	0	NS

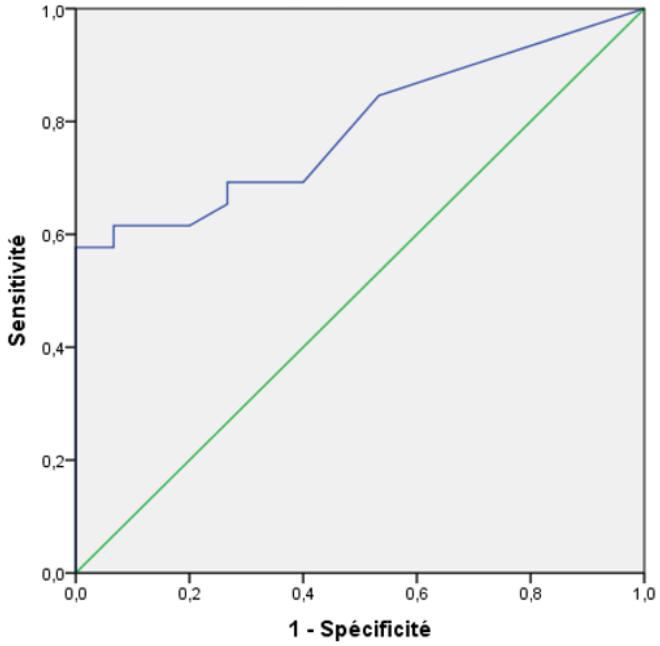
Figure n°2 : Histogramme de distribution de l'amylase dosée sur Combi-Cath (UI/L)



<u>Figure n°3</u> : Répartition Taux Amylase Bronchique selon Pneumopathie ou pas de Pneumopathie précoce.



<u>Figure n°4</u> : Courbe ROC – Evaluation de la valeur prédictive du taux d'amylase bronchique dans la survenue d'une pneumopathie précoce



En ce qui concerne les objectifs secondaires, 26 patients ont développé une pneumopathie précoce soit une incidence de 66%.

Un SDRA survenait pour 71% des patients atteints avant le premier jour. Sur les 24 premières heures, 13 SDRA (32%) étaient classés comme léger (PaO2 / FiO2 < 300), 10 SDRA (24%) étaient modérés (PaO2 / FiO2 < 200) et 6 SDRA (15%) étaient considérés comme sévère. Les compliances pulmonaires mesurées au décours d'un arrêt cardiaque étaient globalement basses les 24 premières heures avec une moyenne de 31 (écart-type [17-45]). L'évolution se faisait vers une amélioration des constantes ventilatoires dont une moyenne de compliance à 48 heures de 38 (écart-type [20-56]). Le clinicien avait eu recours à des séances de Décubitus Ventral pour 5 malades pour lesquels l'atteinte pulmonaire était très sévère (rapport PaO2 / FiO2 < 100) soit 17% des cas de SDRA. Le recours à l'administration inhalée de Monoxyde d'Azote (NO) était plus anecdotique, chez 2 malades parmi les plus graves (7%) avec un rapport PaO2 / FiO2 < 100.

Les antibiothérapies utilisées au décours du diagnostic étaient le plus fréquemment l'association entre l'Augmentin et un aminoside (50%), l'Augmentin seul (31%) suivi de la Tazocilline plus rarement (8%) (*Tableau n°3*).

Tableau n° 3 : Antibiotiques utilisés pour le traitement de la pneumopathie précoce.

Antibiotique utilisé	n (%)
Amoxicilline / Acide Clavulanique	13 (50%)
Amoxicilline / Acide Clavulanique + Aminosides	8 (31%)
Pipéracilline + Tazobactam	2 (8%)
Céphalosporine de 3° génération	1 (4%)
Céphalosporine de 4° génération	1 (4%)

Les durées de ventilation mécanique n'étaient pas significativement allongées dans le groupe atteint de pneumopathie précoce avec des durées moyennes de 6 jours dans les deux cas (p = 0.353). La durée de curarisation moyenne était globalement de 28 heures sans différence significative entre les groupes avec et sans Pneumopathie.

La mortalité globale était évaluée à 56%. Tous les patients décédés l'étaient au cours de leur séjour en réanimation, aucun décès n'ayant été constaté à 2 mois de leur sortie. L'analyse bactériologique du combi-cath d'admission était rendue stérile dans la majorité des cas (71%).

Les germes les plus fréquemment retrouvés étaient initialement une flore salivaire polymorphe (17%), suivie du *Pneumocoque* (5%) et de *Moraxella catarhalis* (5%)(*Tableau n°4*).

Tableau n° 4 : Identification bactériologique des pneumopathies précoces.

Agent causal	**n (%)**
Flore salivaire polymorphe	4 (15%)
Bacille Gram -	5 (19%)
Haemophilus influenza	1 (4%)
Klebsiella pneumoniae	1 (4%)
Moraxella cattarhalis	2 (8%)
Klebsiella oxytoca	1 (4%)
Cocci Gram +	4 (15%)
Streptococcus Pneumoniae	3 (12%)
Staphylococcus Aureus	1 (4%)

Lorsque la pneumopathie était diagnostiquée, le Combi-Cath effectué à ce moment permettait une documentation bactériologique assez similaire et ce dans 46% des cas. La flore salivaire reste dominante dans 15% des cas, suivie du *Pneumocoque* (11%) et de *Moraxella catarhalis* (8%).

5 Discussion :

Notre travail s'est focalisé sur l'intérêt de l'utilisation de l'alpha-amylase salivaire dans le diagnostic précoce de la pneumopathie d'inhalation au décours de l'ACEH. Un taux seuil de 4 UI/L nous permettait de dépister la pneumopathie avec des valeurs de Sensibilité et de Spécificité intéressantes (69% et 73%). La VPN était cependant retrouvée plus faible (58%). Les caractéristiques démographiques des patients sont cohérentes avec la gravité attendue chez de tels malades. Leur prise en charge était conforme aux standards recommandés avec une bonne observance du CCT initial et des prescriptions d'antibiothérapie au diagnostic de pneumopathie. L'incidence des pneumopathies retrouvées dans cette étude à 66% est en accord avec les données de la littérature (50,52).

Le taux d'amylase observé comme ayant la meilleure performance diagnostique de 4UI/L est cependant inférieur à celui retrouvé dans le travail de référence de Weiss et al. (137). Dans ce travail, les auteurs constataient qu'un taux de moins de 125 UI/L d'amylase bronchique était associé à un risque plus faible de développer une pneumopathie bactérienne précoce avec une bonne performance prédictive (OR 0.39, IC 95% 0.21–0.71). Un seuil trop bas manque de pertinence clinique, en effet la différence entre les deux groupes peut ne pas être détectée. Par ailleurs la valeur prédictive négative n'est pas très élevée.

Plusieurs éléments peuvent expliquer les différences entre os résultats et ceux du travail de Weiss.

Tout d'abord, dans leur étude, Weiss et al. Réalisaient les prélèvements par Lavage Broncho-Alvéolaire (LBA) chez des patients intubés. Dans notre travail les prélèvements sont réalisés par prélèvements distal protégés pouvant expliquer les taux plus bas d'alpha-amylase. En effet la différence de sensibilité et de spécificité des deux techniques de prélèvements est expliquée par la de taille de la zone prélevée. Ainsi pour le diagnostic de pneumonie, les seuils de concentration bactérienne sont plus élevés pour le LBA en raison de sa plus grande spécificité. Le fait d'effectuer un vrai lavage de l'alvéole permet également de recueillir des plus grandes quantités d'alpha amylase.

Malgré le fait que le LBA soit supérieur sur le plan diagnostic microbiologique grâce au recueil d'une quantité de liquide plus importante après instillation, certaines

études rapportent des résultats semblables d'un point de vue bactériologique à ceux obtenus avec une méthode par mini-LBA, pour des valeurs seuils de culture quantitatives similaires (139).

La réalisation d'un double prélèvement sur le PDP peut être la source d'une variabilité inter-opérateur importante. Malgré une standardisation du protocole utilisé dans les services de réanimation, la réalisation du geste était assurée aussi bien par les praticiens hospitaliers, les internes ou les infirmières du service. Les différences de formation et d'expérience des opérateurs peuvent être source de biais.

Les valeurs observées des marqueurs biochimiques peuvent être faussés par la méconnaissance de la dilution des éléments figurés alvéolaires au moment de la réalisation d'un LBA ou d'un PDP. La non prise en charge des facteurs de dilution aboutit à des erreurs essentiellement par défaut dans l'interprétation des données biochimiques. Baldesi et al. (148) retrouvent sur une cohorte de 241 patients ventilés en réanimation un facteur de dilution k moyen de 24 (avec k = urée plasmatique / urée salivaire bronchique).

Dans notre travail, le facteur de dilution k était retrouvé à 33 ± 31. Le facteur de dilution de l'amylase (amylase plasmatique / amylase salivaire bronchique) était lui mesuré à 24 ± 60. La répartition entre les facteurs de dilution de l'amylase bronchique et sanguine et les facteurs de dilution de l'urée bronchique et sanguine sont cependant inhomogènes. Le coefficient de corrélation de Pearson entre les deux valeurs est en effet retrouvé à 0.087, abaissant le seuil diagnostic optimal.

Le diagnostic de la pneumopathie précoce s'appuie sur les critères l'American Thoracic Society (ATS) qui ne permet pas de différencier une pneumopathie d'origine chimique ou d'une pneumonie bactérienne.

La distinction théorique de ces deux entités permettrait pourtant de pondérer l'intérêt d'une antibiothérapie curatrice. Un traitement systématique précoce de la pneumonie chimique s'apparente plus à une antibioprophylaxie permettant d'éviter la surinfection bactérienne du foyer d'inhalation. La répartition des taux d'amylase mesurée à la phase initiale pourrait être un indicateur de probabilité du type de pneumopathie diagnostiqué permettant ainsi de réduire les durées d'antibiothérapie voire de ne pas les indiquer. La poursuite des inclusions dans ce travail autorisera la réalisation d'analyses des performances diagnostiques en sous-groupes en fonction de la documentation bactériologique.

A ce stade, 41 patients ont été analysés et 39 ont pu être inclus. L'analyse finale a prévu un effectif de 160 patients permettant d'affiner le seuil d'amylase diagnostic et d'envisager des associations statistiques entre plusieurs ranges de dosage et le diagnostic de différents types de pneumopathie.

Concernant le dosage de l'amylase salivaire, notre travail a pu s'appuyer sur les laboratoires de biochimie des Centre Hospitaliers-Universitaires rattachés avec un délai d'acheminement bref, en général inférieur à une heure, garantissant la qualité des résultats et une analyse rapide. Malgré les limites de ce moyen d'investigation, la performance diagnostique du mini-LBA reste acceptable. Son caractère non-invasif et son très faible coût favorisent et justifient une utilisation qui peut être systématique.

Au final, le recours ou non à une antibioprophylaxie initiale semble pouvoir être pondéré et justifié en partie par le dosage de l'amylase salivaire. Son utilisation systématique reste répandue avec des résultats positifs sur l'incidence des pneumopathies et des autres types d'infection (74,75). Mais une utilisation plus ciblée permettrait une économie non négligeable de ces molécules et limiterait l'émergence de résistances précoces des bactéries, problème récurrent dans les services de réanimation et de manière globale dans les services de médecine.

Malgré le peu de patients exclus de l'analyse, notre faible effectif ne nous permet pas d'avoir une représentativité très importante même si le recrutement mené de manière multicentrique permet d'élargir les résultats obtenus.

6 Conclusion :

L'alpha-amylase salivaire dosée au niveau bronchique est donc un marqueur encourageant prédictif de la pneumopathie d'inhalation bactérienne au décours d'un arrêt cardiaque récupéré admis en réanimation. Un effectif plus important recueilli sur une étude de plus longue durée semble cependant nécessaire pour valider cette utilisation dans la pratique clinique courante.

Bibliographie :

1. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Resuscitation. 2015 Oct;95:100–47.

2. Hulleman M, Zijlstra JA, Beesems SG, Blom MT, van Hoeijen DA, Waalewijn RA, et al. Causes for the declining proportion of ventricular fibrillation in out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation. 2015 Nov;96:23–9.

3. Väyrynen T, Boyd J, Sorsa M, Määttä T, Kuisma M. Long-term changes in the incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation. Resuscitation. 2011 Jul 1;82(7):825–9.

4. Cheung W, Middleton P, Davies S, Tummala S, Thanakrishnan G, Gullick J. A comparison of survival following out-of-hospital cardiac arrest in Sydney, Australia, between 2004-2005 and 2009-2010. Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med. 2013 Sep;15(3):241–6.

5. Hulleman M, Berdowski J, de Groot JR, van Dessel PFHM, Borleffs CJW, Blom MT, et al. Implantable cardioverter-defibrillators have reduced the incidence of resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest caused by lethal arrhythmias. Circulation. 2012 Aug 14;126(7):815–21.

6. Waalewijn RA, Nijpels MA, Tijssen JG, Koster RW. Prevention of deterioration of ventricular fibrillation by basic life support during out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation. 2002 Jul;54(1):31–6.

7. Weisfeldt ML, Sitlani CM, Ornato JP, Rea T, Aufderheide TP, Davis D, et al. Survival after application of automatic external defibrillators before arrival of the emergency medical system: evaluation in the resuscitation outcomes consortium population of 21 million. J Am Coll Cardiol. 2010 Apr 20;55(16):1713–20.

8. Carr BG, Kahn JM, Merchant RM, Kramer AA, Neumar RW. Inter-hospital variability in post-cardiac arrest mortality. Resuscitation. 2009 Jan;80(1):30–4.

9. Deakin CD, Fothergill R, Moore F, Watson L, Whitbread M. Level of consciousness on admission to a Heart Attack Centre is a predictor of survival from out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation. 2014 Jul;85(7):905–9.

10. Tømte O, Andersen GØ, Jacobsen D, Drægni T, Auestad B, Sunde K. Strong and weak aspects of an established post-resuscitation treatment protocol-A five-year observational study. Resuscitation. 2011 Sep;82(9):1186–93.

11. Gräsner J-T, Bossaert L. Epidemiology and management of cardiac arrest: what registries are revealing. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2013 Sep;27(3):293–306.

12. Nadkarni VM, Larkin GL, Peberdy MA, Carey SM, Kaye W, Mancini ME, et al. First Documented Rhythm and Clinical Outcome From In-Hospital Cardiac Arrest Among Children and Adults. JAMA. 2006 Jan 4;295(1):50–7.

13. Nolan JP, Laver SR, Welch CA, Harrison DA, Gupta V, Rowan K. Outcome following admission to UK intensive care units after cardiac arrest: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. Anaesthesia. 2007 Dec;62(12):1207–16.

14. Mashiko K, Otsuka T, Shimazaki S, Kohama A, Kamishima G, Katsurada K, et al. An outcome study of out-of-hospital cardiac arrest using the Utstein template--a Japanese experience. Resuscitation. 2002 Dec;55(3):241–6.

15. Herlitz J, Engdahl J, Svensson L, Ängquist K-A, Silfverstolpe J, Holmberg S. Major differences in 1-month survival between hospitals in Sweden among initial survivors of out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation. 2006 Sep;70(3):404–9.

16. Langhelle A, Tyvold SS, Lexow K, Hapnes SA, Sunde K, Steen PA. In-hospital factors associated with improved outcome after out-of-hospital cardiac arrest. A comparison between four regions in Norway. Resuscitation. 2003 Mar;56(3):247–63.

17. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: Epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication: A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. Resuscitation. 2008 décembre;79(3):350–79.

18. Neumar RW. Molecular mechanisms of ischemic neuronal injury. Ann Emerg Med. 2000 Nov;36(5):483–506.

19. Huet O, Dupic L, Batteux F, Matar C, Conti M, Chereau C, et al. Postresuscitation syndrome: potential role of hydroxyl radical-induced endothelial cell damage. Crit Care Med. 2011 Jul;39(7):1712–20.

20. Roberts BW, Kilgannon JH, Chansky ME, Mittal N, Wooden J, Parrillo JE, et al. Multiple organ dysfunction after return of spontaneous circulation in postcardiac arrest syndrome. Crit Care Med. 2013 Jun;41(6):1492–501.

21. Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. Intensive Care Med. 2004 Nov;30(11):2126–8.

22. Lemiale V, Dumas F, Mongardon N, Giovanetti O, Charpentier J, Chiche J-D, et al. Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. Intensive Care Med. 2013 Nov;39(11):1972–80.

23. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. Physiol Rev. 1999 Oct;79(4):1431–568.

24. Bano D, Nicotera P. Ca2+ Signals and Neuronal Death in Brain Ischemia. Stroke. 2007 Feb 1;38(2):674–6.

25. Böttiger BW, Krumnikl JJ, Gass P, Schmitz B, Motsch J, Martin E. The cerebral “no-reflow” phenomenon after cardiac arrest in rats--influence of low-flow reperfusion. Resuscitation. 1997 Feb;34(1):79–87.

26. Sakabe T, Tateishi A, Miyauchi Y, Maekawa T, Matsumoto M, Tsutsui T, et al. Intracranial pressure following cardiopulmonary resuscitation. Intensive Care Med. 1987;13(4):256–9.

27. Daviaud F, Dumas F, Demars N, Geri G, Bouglé A, Morichau-Beauchant T, et al. Blood glucose level and outcome after cardiac arrest: insights from a large registry in the hypothermia era. Intensive Care Med. 2014 Jun;40(6):855–62.

28. Ruiz-Bailén M, Aguayo de Hoyos E, Ruiz-Navarro S, Díaz-Castellanos MA, Rucabado-Aguilar L, Gómez-Jiménez FJ, et al. Reversible myocardial dysfunction after cardiopulmonary resuscitation. Resuscitation. 2005 Aug;66(2):175–81.

29. Gazmuri RJ. Effects of repetitive electrical shocks on postresuscitation myocardial function. Crit Care Med. 2000 Nov;28(11 Suppl):N228-232.

30. Chalkias A, Xanthos T. Pathophysiology and pathogenesis of post-resuscitation myocardial stunning. Heart Fail Rev. 2012 Jan;17(1):117–28.

31. Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainaou J-F, Spaulding C. Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? Curr Opin Crit Care. 2004 Jun;10(3):208–12.

32. Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Wanscher M, Nielsen N, Friberg H, Bjerre M, et al. Systemic Inflammatory Response and Potential Prognostic Implications After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Substudy of the Target Temperature Management Trial. Crit Care Med. 2015 Jun;43(6):1223–32.

33. Takino M, Okada Y. Hyperthermia following cardiopulmonary resuscitation. Intensive Care Med. 1991;17(7):419–20.

34. Diringer MN, Reaven NL, Funk SE, Uman GC. Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic intensive care unit patients. Crit Care Med. 2004 Jul;32(7):1489–95.

35. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Schörkhuber W, Eisenburger P, Havel C, et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. Arch Intern Med. 2001 Sep 10;161(16):2007–12.

36. Leary M, Grossestreuer AV, Iannacone S, Gonzalez M, Shofer FS, Povey C, et al. Pyrexia and neurologic outcomes after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. Resuscitation. 2013 Aug;84(8):1056–61.

37. Makker P, Shimada YJ, Misra D, Kanei Y. Clinical Effect of Rebound Hyperthermia After Cooling Postcardiac Arrest: A Retrospective Cohort Study. Ther Hypothermia Temp Manag. 2016 Oct 26;

38. Williams GR, Spencer FC. The clinical use of hypothermia following cardiac arrest. Ann Surg. 1958 Sep;148(3):462–8.

39. Rosomoff HL. Hypothermia in management of cerebrovascular lesions. South Med J. 1961 May;54:498–505.

40. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med. 2002 Feb 21;346(8):557–63.

41. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Engl J Med. 2002 Feb 21;346(8):549–56.

42. Froehler MT, Geocadin RG. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: mechanisms, clinical trials and patient care. J Neurol Sci. 2007 Oct 15;261(1–2):118–26.

43. Vaagenes P, Ginsberg M, Ebmeyer U, Ernster L, Fischer M, Gisvold SE, et al. Cerebral resuscitation from cardiac arrest: pathophysiologic mechanisms. Crit Care Med. 1996 Feb;24(2 Suppl):S57-68.

44. Dragancea I, Rundgren M, Englund E, Friberg H, Cronberg T. The influence of induced hypothermia and delayed prognostication on the mode of death after cardiac arrest. Resuscitation. 2013 Mar;84(3):337–42.

45. Busto R, Globus MY, Dietrich WD, Martinez E, Valdés I, Ginsberg MD. Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. Stroke J Cereb Circ. 1989 Jul;20(7):904–10.

46. Holzer M, Müllner M, Sterz F, Robak O, Kliegel A, Losert H, et al. Efficacy and safety of endovascular cooling after cardiac arrest: cohort study and Bayesian approach. Stroke. 2006 Jul;37(7):1792–7.

47. Post H, Schmitto JD, Steendijk P, Christoph J, Holland R, Wachter R, et al. Cardiac function during mild hypothermia in pigs: increased inotropy at the expense of diastolic dysfunction. Acta Physiol Oxf Engl. 2010 May;199(1):43–52.

48. Stær-Jensen H, Sunde K, Olasveengen TM, Jacobsen D, Drægni T, Nakstad ER, et al. Bradycardia during therapeutic hypothermia is associated with good neurologic outcome in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. Crit Care Med. 2014 Nov;42(11):2401–8.

49. Thomsen JH, Hassager C, Bro-Jeppesen J, Søholm H, Nielsen N, Wanscher M, et al. Sinus bradycardia during hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest - a new early marker of favorable outcome? Resuscitation. 2015 Apr;89:36–42.

50. Mongardon N, Perbet S, Lemiale V, Dumas F, Poupet H, Charpentier J, et al. Infectious complications in out-of-hospital cardiac arrest patients in the therapeutic hypothermia era. Crit Care Med. 2011 Jun;39(6):1359–64.

51. Gajic O, Festic E, Afessa B. Infectious complications in survivors of cardiac arrest admitted to the medical intensive care unit. Resuscitation. 2004 Jan;60(1):65–9.

52. Perbet S, Mongardon N, Dumas F, Bruel C, Lemiale V, Mourvillier B, et al. Early-onset pneumonia after cardiac arrest: characteristics, risk factors and influence on prognosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Nov 1;184(9):1048–54.

53. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest. N Engl J Med. 2013 Nov 17;

54. Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, Fichet J, Charpentier J, Pène F, et al. Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients?: insights from a large registry. Circulation. 2011 Mar 1;123(8):877–86.

55. Vaahersalo J, Hiltunen P, Tiainen M, Oksanen T, Kaukonen K-M, Kurola J, et al. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in Finnish intensive care units: the FINNRESUSCI study. Intensive Care Med. 2013 May;39(5):826–37.

56. Mader TJ, Nathanson BH, Soares WE, Coute RA, McNally BF. Comparative Effectiveness of Therapeutic Hypothermia After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Insight from a Large Data Registry. Ther Hypothermia Temp Manag. 2014 Mar 1;4(1):21–31.

57. Nichol G, Huszti E, Kim F, Fly D, Parnia S, Donnino M, et al. Does induction of hypothermia improve outcomes after in-hospital cardiac arrest? Resuscitation. 2013 May;84(5):620–5.

58. Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit. Opportunities and pitfalls of a promising treatment modality--Part 2: Practical aspects and side effects. Intensive Care Med. 2004 May;30(5):757–69.

59. Sessler DI. Complications and treatment of mild hypothermia. Anesthesiology. 2001 Aug;95(2):531–43.

60. Brinkman ACM, Ten Tusscher BL, de Waard MC, de Man FR, Girbes ARJ, Beishuizen A. Minimal effects on ex vivo coagulation during mild therapeutic hypothermia in post cardiac arrest patients. Resuscitation. 2014 Oct;85(10):1359–63.

61. Annborn M, Bro-Jeppesen J, Nielsen N, Ullén S, Kjaergaard J, Hassager C, et al. The association of targeted temperature management at 33 and 36 °C with outcome in patients with moderate shock on admission after out-of-hospital cardiac arrest: a post hoc analysis of the Target Temperature Management trial. Intensive Care Med. 2014 Sep;40(9):1210–9.

62. Sah Pri A, Chase JG, Pretty CG, Shaw GM, Preiser J-C, Vincent J-L, et al. Evolution of insulin sensitivity and its variability in out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) patients treated with hypothermia. Crit Care Lond Engl. 2014 Oct 28;18(5):586.

63. Tsai M-S, Chiang W-C, Lee C-C, Hsieh C-C, Ko PC-I, Hsu C-Y, et al. Infections in the survivors of out-of-hospital cardiac arrest in the first 7 days. Intensive Care Med. 2005 May;31(5):621–6.

64. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Engl J Med. 2002 Feb 21;346(8):549–56.

65. Yokoyama H, Nagao K, Hase M, Tahara Y, Hazui H, Arimoto H, et al. Impact of therapeutic hypothermia in the treatment of patients with out-of-hospital cardiac arrest from the J-PULSE-HYPO study registry. Circ J Off J Jpn Circ Soc. 2011;75(5):1063–70.

66. Lee BK, Lee SJ, Jeung KW, Lee HY, Heo T, Min YI. Outcome and adverse events with 72-hour cooling at 32°C as compared to 24-hour cooling at 33°C in comatose asphyxial arrest survivors. Am J Emerg Med. 2014 Apr;32(4):297–301.

67. Kralj E, Podbregar M, Kejžar N, Balažic J. Frequency and number of resuscitation related rib and sternum fractures are higher than generally considered. Resuscitation. 2015 Aug;93:136–41.

68. Cha K-C, Kim YW, Kim HI, Kim OH, Cha YS, Kim H, et al. Parenchymal lung injuries related to standard cardiopulmonary resuscitation. Am J Emerg Med. 2017 Jan;35(1):117–21.

69. Sagalyn E, Band RA, Gaieski DF, Abella BS. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest in clinical practice: review and compilation of recent experiences. Crit Care Med. 2009 Jul;37(7 Suppl):S223-226.

70. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, Monchi M, Vinsonneau C, Fitting C, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a “sepsis-like” syndrome. Circulation. 2002 Jul 30;106(5):562–8.

71. Hopstaken RM, Witbraad T, van Engelshoven JMA, Dinant GJ. Inter-observer variation in the interpretation of chest radiographs for pneumonia in community-acquired lower respiratory tract infections. Clin Radiol. 2004 Aug;59(8):743–52.

72. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret G-Y. 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 Jul;34(7):1996–2003.

73. Mongardon N, Lemiale V, Perbet S, Dumas F, Legriel S, Guérin S, et al. Value of procalcitonin for diagnosis of early onset pneumonia in hypothermia-treated cardiac arrest patients. Intensive Care Med. 2010 Jan;36(1):92–9.

74. Gagnon DJ, Nielsen N, Fraser GL, Riker RR, Dziodzio J, Sunde K, et al. Prophylactic antibiotics are associated with a lower incidence of pneumonia in cardiac arrest survivors treated with targeted temperature management. Resuscitation. 2015 Jul;92:154–9.

75. Davies KJ, Walters JH, Kerslake IM, Greenwood R, Thomas MJC. Early antibiotics improve survival following out-of hospital cardiac arrest. Resuscitation. 2013 May;84(5):616–9.

76. Marik PE, Kaplan D. ASpiration pneumonia and dysphagia in the elderly*. Chest. 2003 Jul 1;124(1):328–36.

77. Mendelson CL. The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. Am J Obstet Gynecol. 1946 Aug;52:191–205.

78. Exarhos ND, Logan WD, Abbott OA, Hatcher CR. THE IMPORTANCE OF PH AND VOLUME IN TRACHEOBRONCHIAL ASPIRATION. Dis Chest. 1965 Feb;47:167–9.

79. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. Am J Med. 2009 Oct;122(10):896–903.

80. Teabeaut JR. Aspiration of gastric contents; an experimental study. Am J Pathol. 1952 Feb;28(1):51–67.

81. Warner MA, Warner ME, Weber JG. Clinical significance of pulmonary aspiration during the perioperative period. Anesthesiology. 1993 Jan;78(1):56–62.

82. Folkesson HG, Matthay MA, Hébert CA, Broaddus VC. Acid aspiration-induced lung injury in rabbits is mediated by interleukin-8-dependent mechanisms. J Clin Invest. 1995 Jul;96(1):107–16.

83. Goldman G, Welbourn R, Kobzik L, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Tumor necrosis factor-alpha mediates acid aspiration-induced systemic organ injury. Ann Surg. 1990 Oct;212(4):513–20.

84. Shigemitsu H, Afshar K. Aspiration pneumonias: under-diagnosed and under-treated. Curr Opin Pulm Med. 2007 May;13(3):192–8.

85. Baine WB, Yu W, Summe JP. Epidemiologic trends in the hospitalization of elderly Medicare patients for pneumonia, 1991-1998. Am J Public Health. 2001 Jul;91(7):1121–3.

86. Croghan JE, Burke EM, Caplan S, Denman S. Pilot study of 12-month outcomes of nursing home patients with aspiration on videofluoroscopy. Dysphagia. 1994 Jun 1;9(3):141–6.

87. El-Solh AA, Pietrantoni C, Bhat A, Aquilina AT, Okada M, Grover V, et al. Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. Am J Respir Crit Care Med. 2003 Jun 15;167(12):1650–4.

88. Scotto M, Bedon-Carte S, Delour P, Saint-Léger M, Dessalles PH, Monseau Y, et al. Étude rétrospective des pneumopathies d'inhalation chez des patients de réanimation : épidémiologie, bactériologie et évolution. Ann Fr Anesth Réanimation. 2014 Sep;33, Supplement 2:A405–6.

89. Wei C, Cheng Z, Zhang L, Yang J. Microbiology and prognostic factors of hospital- and community-acquired aspiration pneumonia in respiratory intensive care unit. Am J Infect Control. 2013 Oct;41(10):880–4.

90. Virkkunen I, Ryynänen S, Kujala S, Vuori A, Piilonen A, Kääriä J-P, et al. Incidence of regurgitation and pulmonary aspiration of gastric contents in survivors from out-of-hospital cardiac arrest. Acta Anaesthesiol Scand. 2007 Feb;51(2):202–5.

91. Adnet F, Baud F. Relation between Glasgow Coma Scale and aspiration pneumonia. Lancet Lond Engl. 1996 Jul 13;348(9020):123–4.

92. Leroy O, Vandenbussche C, Coffinier C, Bosquet C, Georges H, Guery B, et al. Community-acquired aspiration pneumonia in intensive care units. Epidemiological and prognosis data. Am J Respir Crit Care Med. 1997 Dec;156(6):1922–9.

93. Isbister GK, Downes F, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. Aspiration pneumonitis in an overdose population: frequency, predictors, and outcomes. Crit Care Med. 2004 Jan;32(1):88–93.

94. Rebuck JA, Rasmussen JR, Olsen KM. Clinical aspiration-related practice patterns in the intensive care unit: a physician survey. Crit Care Med. 2001 Dec;29(12):2239–44.

95. Holas MA, DePippo KL, Reding MJ. Aspiration and relative risk of medical complications following stroke. Arch Neurol. 1994 Oct;51(10):1051–3.

96. DeToledo JC, Lowe MR, Gonzalez J, Haddad H. Risk of aspiration pneumonia after an epileptic seizure: a retrospective analysis of 1634 adult patients. Epilepsy Behav EB. 2004 Aug;5(4):593–5.

97. Allepaerts S, Delcourt S, Petermans J. [Swallowing disorders in the elderly: an underestimated problem]. Rev Med Liege. 2008 Dec;63(12):715–21.

98. Finegold SM. Aspiration pneumonia. Rev Infect Dis. 1991 Aug;13 Suppl 9:S737-742.

99. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis. 2016 Sep 1;63(5):e61–111.

100. Der Sahakian G, Perruche F, Dabreteau A, Dhainaut J-F, Claessens Y-E, Allo J-C. Aspiration pneumonitis and Newton's law of gravitation. Am J Emerg Med. 2007 Oct;25(8):987.e1-2.

101. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis. 1988 Sep;138(3):720–3.

102. Meduri GU, Chinn AJ, Leeper KV, Wunderink RG, Tolley E, Winer-Muram HT, et al. Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS. Patterns of response and predictors of outcome. Chest. 1994 May;105(5):1516–27.

103. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012 Jun 20;307(23):2526–33.

104. Kangelaris KN, Calfee CS, May AK, Zhuo H, Matthay MA, Ware LB. Is there still a role for the lung injury score in the era of the Berlin definition ARDS? Ann Intensive Care. 2014 Feb 18;4:4.

105. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2007 Mar 1;44 Suppl 2:S27-72.

106. Sopena N, Sabrià M, Neunos 2000 Study Group. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. Chest. 2005 Jan;127(1):213–9.

107. Lanspa MJ, Jones BE, Brown SM, Dean NC. Mortality, morbidity, and disease severity of patients with aspiration pneumonia. J Hosp Med. 2013 Feb;8(2):83–90.

108. van Westerloo DJ, Knapp S, van't Veer C, Buurman WA, de Vos AF, Florquin S, et al. Aspiration pneumonitis primes the host for an exaggerated inflammatory response during pneumonia. Crit Care Med. 2005 Aug;33(8):1770–8.

109. Kluger MT, Short TG. Aspiration during anaesthesia: a review of 133 cases from the Australian Anaesthetic Incident Monitoring Study (AIMS). Anaesthesia. 1999 Jan;54(1):19–26.

110. Ng A, Smith G. Gastroesophageal reflux and aspiration of gastric contents in anesthetic practice. Anesth Analg. 2001 Aug;93(2):494–513.

111. Bouvet L, Boselli E, Cheere E, Allaouchiche B, Chassard D. Effets prokinétiques de l'érythromycine chez des patients traumatisés, opérés en urgence différée, avec un estomac « plein ». Anesth Réanimation. 2015 Sep;1, Supplement 1:A176–7.

112. Campbell IT, Beatty PC. Monitoring preoxygenation. Br J Anaesth. 1994 Jan;72(1):3–4.

113. Sellick BA. Cricoid pressure to control regurgitation of stomach contents during induction of anaesthesia. Lancet Lond Engl. 1961 Aug 19;2(7199):404–6.

114. McMullan J, Gerecht R, Bonomo J, Robb R, McNally B, Donnelly J, et al. Airway management and out-of-hospital cardiac arrest outcome in the CARES registry. Resuscitation. 2014 May;85(5):617–22.

115. de Haro C, Martin-Loeches I, Torrents E, Artigas A. Acute respiratory distress syndrome: prevention and early recognition. Ann Intensive Care. 2013 Apr 24;3(1):11.

116. Gajic O, Dabbagh O, Park PK, Adesanya A, Chang SY, Hou P, et al. Early identification of patients at risk of acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Feb 15;183(4):462–70.

117. Sukumaran M, Granada MJ, Berger HW, Lee M, Reilly TA. Evaluation of corticosteroid treatment in aspiration of gastric contents: A controlled clinical trial. Mt Sinai J Med N Y. 1980 Aug;47(4):335–40.

118. Zhao J, Liu Y, Li H. Corticosteroids in treatment of aspiration-related acute respiratory distress syndrome: results of a retrospective cohort study. BMC Pulm Med [Internet]. 2016 Feb 10 [cited 2017 Feb 3];16. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4748555/

119. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. Chest. 2009 Nov;136(5):1237–48.

120. Sirvent JM, Torres A, El-Ebiary M, Castro P, de Batlle J, Bonet A. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. Am J Respir Crit Care Med. 1997 May;155(5):1729–34.

121. Bartlett JG, Gorbach SL. Treatment of aspiration pneumonia and primary lung abscess. Penicillin G vs clindamycin. JAMA. 1975 Dec 1;234(9):935–7.

122. Levison ME, Mangura CT, Lorber B, Abrutyn E, Pesanti EL, Levy RS, et al. Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess. Ann Intern Med. 1983 Apr;98(4):466–71.

123. Gudiol F, Manresa F, Pallares R, Dorca J, Rufi G, Boada J, et al. Clindamycin vs penicillin for anaerobic lung infections. High rate of penicillin failures associated with penicillin-resistant Bacteroides melaninogenicus. Arch Intern Med. 1990 Dec;150(12):2525–9.

124. Kadowaki M, Demura Y, Mizuno S, Uesaka D, Ameshima S, Miyamori I, et al. Reappraisal of clindamycin IV monotherapy for treatment of mild-to-moderate aspiration pneumonia in elderly patients. Chest. 2005 Apr;127(4):1276–82.

125. Germaud P, Poirier J, Jacqueme P, Guerin JC, Benard Y, Boutin C, et al. [Monotherapy using amoxicillin/clavulanic acid as treatment of first choice in community-acquired lung abscess. Apropos of 57 cases]. Rev Pneumol Clin. 1993;49(3):137–41.

126. Eykyn SJ. The therapeutic use of metronidazole in anaerobic infection: six years' experience in a London hospital. Surgery. 1983 Jan;93(1 Pt 2):209–14.

127. Sanders CV, Hanna BJ, Lewis AC. Metronidazole in the treatment of anaerobic infections. Am Rev Respir Dis. 1979 Aug;120(2):337–43.

128. Perlino CA. Metronidazole vs clindamycin treatment of anerobic pulmonary infection. Failure of metronidazole therapy. Arch Intern Med. 1981 Oct;141(11):1424–7.

129. Ott SR, Allewelt M, Lorenz J, Reimnitz P, Lode H, German Lung Abscess Study Group. Moxifloxacin vs ampicillin/sulbactam in aspiration pneumonia and primary lung abscess. Infection. 2008 Feb;36(1):23–30.

130. Snydman DR, Jacobus NV, McDermott LA, Golan Y, Hecht DW, Goldstein EJC, et al. Lessons learned from the anaerobe survey: historical perspective and review of the most recent data (2005-2007). Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2010 Jan 1;50 Suppl 1:S26-33.

131. Marumo S, Teranishi T, Higami Y, Koshimo Y, Kiyokawa H, Kato M. Effectiveness of azithromycin in aspiration pneumonia: a prospective observational study. BMC Infect Dis. 2014 Dec 10;14:685.

132. Metheny NA, Chang Y-H, Ye JS, Edwards SJ, Defer J, Dahms TE, et al. Pepsin as a marker for pulmonary aspiration. Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses. 2002 Mar;11(2):150–4.

133. Corwin RW, Irwin RS. The lipid-laden alveolar macrophage as a marker of aspiration in parenchymal lung disease. Am Rev Respir Dis. 1985 Sep;132(3):576–81.

134. El Solh AA, Akinnusi ME, Peter M, Berim I, Schultz MJ, Pineda L. Triggering receptors expressed on myeloid cells in pulmonary aspiration syndromes. Intensive Care Med. 2008 Jun;34(6):1012–9.

135. Hackett A, Miller R, Flanagan B, Beynon R, McNamara P. Pepsin as a reliable biomarker for reflux aspiration: A novel method for detection. Eur Respir J. 2015 Sep 1;46(suppl 59):PA3874.

136. Nandapalan V, McIlwain JC, England J. Amylase activity in tracheobronchial secretions of laryngectomized patients. J Laryngol Otol. 1995 Jul;109(7):637–9.

137. Weiss CH, Moazed F, DiBardino D, Swaroop M, Wunderink RG. Bronchoalveolar lavage amylase is associated with risk factors for aspiration and predicts bacterial pneumonia. Crit Care Med. 2013 Mar;41(3):765–73.

138. Filloux B, Bedel A, Nseir S, Mathiaux J, Amadéo B, Clouzeau B, et al. Tracheal amylase dosage as a marker for microaspiration: a pilot study. Minerva Anestesiol. 2013 Sep;79(9):1003–10.

139. Campbell GD. Blinded invasive diagnostic procedures in ventilator-associated pneumonia. Chest. 2000 Apr;117(4 Suppl 2):207S–211S.

140. Torres A, Martos A, Puig de la Bellacasa J, Ferrer M, el-Ebiary M, González J, et al. Specificity of endotracheal aspiration, protected specimen brush, and bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients. Am Rev Respir Dis. 1993 Apr;147(4):952–7.

141. 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 Feb 15;171(4):388–416.

142. Papazian L, Thomas P, Garbe L, Guignon I, Thirion X, Charrel J, et al. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 1995 Dec;152(6 Pt 1):1982–91.

143. Rennard SI, Basset G, Lecossier D, O'Donnell KM, Pinkston P, Martin PG, et al. Estimation of volume of epithelial lining fluid recovered by lavage using urea as marker of dilution. J Appl Physiol Bethesda Md 1985. 1986 Feb;60(2):532–8.

144. Zedtwitz-Liebenstein K, Schenk P, Apfalter P, Fuhrmann V, Stoiser B, Graninger W, et al. Ventilator-associated pneumonia: Increased bacterial counts in bronchoalveolar lavage by using urea as an endogenous marker of dilution. Crit Care Med. 2005 Apr;33(4):756–9.

145. Theodore J, Robin ED, Gaudio R, Acevedo J. Transalveolar transport of large polar solutes (sucrose, inulin, and dextran). Am J Physiol. 1975 Oct;229(4):989–96.

146. Untersee P, Gil J, Weibel ER. Visualization of extracellular lining layer of lung alveoli by freeze-etching. Respir Physiol. 1971 Nov;13(2):171–85.

147. Untersee P, Gil J, Weibel ER. Visualization of extracellular lining layer of lung alveoli by freeze-etching. Respir Physiol. 1971 Nov;13(2):171–85.

148. Baldesi O, Michel F, Guervilly C, Embriaco N, Granfond A, La Scola B, et al. Bacterial ventilator-associated pneumonia: bronchoalveolar lavage results are not influenced by dilution. Intensive Care Med. 2009 Jul;35(7):1210–5.

Glossaire

ACEH : Arrêt Cardiaque Extra-Hospitalier

ACSOS : Agression Cérébrale Secondaire d'Origine Systémique

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BGN : Bacille Gram Négatif

CCT : Contrôle Ciblé de Température

CEE : Choc Electrique Externe

CRP : Protéine C-Réactive

DSA : Défibrillateur Semi-Automatique

ERC : European Resucitation Council

FV : Fibrillation Ventriculaire

HT : Hypothermie Thérapeutique

IOT : Intubation Oro-Trachéale

LBA : Lavage Broncho-Alvéolaire

LIS : Lung Injury Score

MCE : Massage Cardiaque Externe

PCT : Procalcitonine

PIB : Pneumopathie d'Inhalation Bactérienne

RCP : Réanimation Cardio-Pulmonaire

RGO : Reflux Gastro-Oesophagien

RR : Risque Relatif

SAMS : *Staphylococcus aureus* Méthicilline-Sensible

SARM : *Staphylococcus aureus* Méthicilinne Résistant

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu

SPAC : Syndrome Post Arrêt Cardiaque

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Ordre National des Médecins
Conseil National de l'Ordre

Introduction : La pneumopathie d'inhalation est une complication fréquente des arrêts cardiaques extra-hospitaliers (ACEH). Des données récentes confirment une amélioration de la survie des patients admis en Réanimation bénéficiant d'un contrôle ciblé de la température (CCT). Le diagnostic de PI est difficile compte tenu des modifications immunologiques et de l'absence de fièvre résultant du CCT. L'alpha-amylase est une enzyme présente uniquement dans les sécrétions salivaires. L'objectif de notre travail est d'évaluer les performances diagnostiques du dosage de l'amylase broncho-alvéolaire dans la survenue de la PI au décours d'un ACEH récupéré et bénéficiant d'un CCT en Réanimation.

Méthodes : Tous les patients admis en réanimation pour ACEH ont bénéficié d'un LBA non bronchoscopique (Combicath PRODIMED). Un échantillon était récupéré après instillation de 20 ml de solution saline isotonique. La mesure du taux d'amylase était réalisée par le laboratoire de biochimie sur le premier échantillon. Le second échantillon et l'extrémité du Combicath étaient envoyés au laboratoire de microbiologie pour mise en culture. Tous les patients bénéficiaient d'un CCT entre 35 et 36°C sous sédation profonde et curarisation continue. La décision d'introduire une antibiothérapie était laissée à l'appréciation du clinicien. Le diagnostic de PI était confirmé par les investigateurs selon les critères de l'American Thoracic Society.

Résultats : Les résultats sont une analyse intermédiaire de 41 sur 150 patients prévus. Parmi les 41 patients, 5 sont décédés avant la 48ème heure, mais seulement 2 qui ne présentaient pas de critère de PI étaient exclus. L'âge moyen était de 53 +/- 14 ans, le score SOFA moyen à l'admission était de 9 +/- 3. Le diagnostic principal associé à l'ACEH était le syndrome coronarien aigu (26%). Un taux d'alpha amylase supérieur ou égal à 4 UI/L était associé à la PI avec une sensibilité de 69,2 (0,05 – 0,83) et une spécificité de 73,3 (0,48 – 0,89). L'aire sous la courbe Receiver Operating Characteristic (ROC) était de 0,788. La Valeur Prédictive Négative était de 58%.

Discussion : Le taux d'alpha-amylase observé est plus faible que dans l'étude de Weiss et al.. En effet, un taux de 125 UI/L était retrouvé mais les échantillons étaient récupérés par une technique de Lavage Broncho Alvéolaire bronchoscopique. Le LBA non bronchoscopique est une technique de mesure de l'alpha amylase bronchique rapide, non invasive et peu chère. Elle peut être réalisée pratique courante et reste bon marché. L'utilisation de ce moyen diagnostic permettrait d'éviter des prescriptions non justifiées d'antibiotiques.

Conclusion : Une concentration d'amylase bronchique de plus de 4 UI/L retrouvé sur un LBA non bronchoscopique est associée à un risque plus important de PI après ACEH bénéficiant d'un CCT.

Mots clés : Amylase salivaire, Pneumopathie d'inhalation, Hypothermie Thérapeutique, Arrêt Cardiaque.