



**HAL**  
open science

# Effets de la décontamination digestive sélective (DDS) sur l'incidence des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) chez les patients traumatisés crâniens graves

Julien Cady

► **To cite this version:**

Julien Cady. Effets de la décontamination digestive sélective (DDS) sur l'incidence des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) chez les patients traumatisés crâniens graves. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01889197

**HAL Id: dumas-01889197**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01889197>**

Submitted on 5 Oct 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.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS  
FACULTE DE MEDECINE

THESE D'EXERCICE DE MEDECINE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN  
MEDECINE

Par

Julien CADY  
Né le 27 février 1986 à Tours

**Effets de la décontamination digestive sélective (DDS) sur  
l'incidence des pneumopathies acquises sous ventilation  
mécanique (PAVM) chez les patients traumatisés crâniens graves**

Soutenue et présentée publiquement à Nice le 06 octobre 2017

Devant le jury composé de :

Madame le Professeur Carole ICHAI	Présidente du jury
Monsieur le Professeur Philippe PAQUIS	Assesseur
Monsieur le Professeur Lionel VELLY	Assesseur
Madame le Docteur Delphine VIARD	Assesseure
Madame le Docteur Daisy TRAN	Assesseure
Monsieur le Docteur Hervé QUINTARD	Directeur de thèse

**Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice**
**Doyen**

Vice-Doyen

Assesseurs

Conservateur de la bibliothèque

Directrice administrative des services

Doyens Honoraires

**M. BAQUÉ Patrick**

M. BOILEAU Pascal

 M. ESNAULT Vincent  
 M DELLAMONICA Jean  
 Mme BREUIL Véronique  
 M. MARTY Pierre

Mme AMSELLE Danièle

Mme CALLEA Isabelle

 M. AYRAUD Noël  
 M. RAMPAL Patrick  
 M. BENCHIMOL Daniel
**Professeurs Honoraires**
 M ALBERTINI Marc  
 M. BALAS Daniel  
 M. BATT Michel  
 M. BLAIVE Bruno  
 M. BOQUET Patrice  
 M. BOURGEON André  
 M. BOUTTÉ Patrick  
 M. BRUNETON Jean-Noël  
 Mme BUSSIERE Françoise  
 M. CAMOUS Jean-Pierre  
 M. CANIVET Bertrand  
 M. CASSUTO Jill-patrice  
 M. CHATEL Marcel  
 M. COUSSEMENT Alain  
 Mme CRENESSE Dominique  
 M. DARCOURT Guy  
 M. DELLAMONICA Pierre  
 M. DELMONT Jean  
 M. DEMARD François  
 M. DESNUELLE Claude  
 M. DOLISI Claude  
 M . FRANCO Alain  
 M. FREYCHET Pierre  
 M. GÉRARD Jean-Pierre  
 M. GILLET Jean-Yves

 M. GRELLIER Patrick  
 M. GRIMAUD Dominique  
 M. HARTER Michel  
 M. INGLESAKIS Jean-André  
 M. JOURDAN Jacques  
 M. LALANNE Claude-Michel  
 M. LAMBERT Jean-Claude  
 M. LAZDUNSKI Michel  
 M. LEFEBVRE Jean-Claude  
 M. LE FICHOUX Yves  
 Mme LEBRETON Elisabeth  
 M. LOUBIERE Robert  
 M. MARIANI Roger  
 M. MASSEYEFF René  
 M. MATTEI Mathieu  
 M. MOUIEL Jean  
 Mme MYQUEL Martine  
 M. ORTONNE Jean-Paul  
 M. PRINGUEY Dominique  
 M. SAUTRON Jean Baptiste  
 M. SCHNEIDER Maurice  
 M. TOUBOL Jacques  
 M. TRAN Dinh Khiem  
 M VAN OBBERGHEN Emmanuel  
 M. ZIEGLER Gérard

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

**M.C.A. Honoraire**

Mlle ALLINE Madeleine

**M.C.U. Honoraires**

M. ARNOLD Jacques  
M. BASTERIS Bernard  
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie  
Mme DONZEAU Michèle  
M. EMILIOZZI Roméo  
M. FRANKEN Philippe  
M. GASTAUD Marcel  
M. GIUDICELLI Jean  
M. MAGNÉ Jacques  
Mme MEMRAN Nadine  
M. MENGUAL Raymond  
M. PHILIP Patrick  
M. POIRÉE Jean-Claude  
Mme ROURE Marie-Claire

## Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

## PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Physiologie- médecine vasculaire
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

**Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice**
**PROFESSEURS PREMIERE CLASSE**

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

## Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

## PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M. AMBROSETTI Damien Cytologie et Histologie (42.02)  
Mme BANNWARTH Sylvie Génétique (47.04)  
M. BENOLIEL José Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)  
Mme BERNARD-POMIER Ghislaine Immunologie (47.03)  
M. BRONSARD Nicolas Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)  
Mme BUREL-VANDENBOS Fanny Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)  
M. DOGLIO Alain Bactériologie-Virologie (45.01)  
M. DOYEN Jérôme Radiothérapie (47.02)  
M. FAVRE Guillaume Néphrologie (52.03)  
M. FOSSE Thierry Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)  
M. GARRAFFO Rodolphe Pharmacologie Fondamentale (48.03)  
Mme GIOVANNINI-CHAMI Lisa Pédiatrie (54.01)  
Mme HINAULT Charlotte Biochimie et biologie moléculaire (44.01)  
M. HUMBERT Olivier Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)  
Mme LAMY Brigitte Bactériologie-virologie (45.01)  
Mme LEGROS Laurence Hématologie et Transfusion (47.01)  
Mme LONG-MIRA Elodie Cytologie et Histologie (42.02)  
Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle Physiologie (44.02)  
Mme MOCERI Pamela Cardiologie (51.02)  
Mme MUSSO-LASSALLE Sandra Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)  
M. NAÏMI Mourad Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)  
Mme POMARES Christelle Parasitologie et mycologie (45.02)  
Mme SEITZ-POLSKI barbara Immunologie (47.03)  
M. TESTA Jean Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)  
M. TOULON Pierre Hématologie et Transfusion (47.01)



Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme	HURST Samia	Thérapeutique (48.04)
M.	PAPA Michel	Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M	BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale (53.03)
Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M.	HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

## Remerciements

A Madame le Professeur Carole ICHAI,

Je vous suis très reconnaissant de me faire l'honneur de présider le jury de cette soutenance. Je me souviendrai longtemps de cette garde de Noël à vos côtés. Soyez assurée de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Philippe PAQUIS,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail et de me faire l'honneur de votre présence dans ce jury. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Lionel VELLY,

Je vous remercie de faire partie de ce jury et d'avoir accepté de juger mon travail de thèse. Recevez ici l'expression de ma plus haute considération.

A Madame le Docteur Delphine VIARD,

Je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de l'aide que vous m'avez apporté. Recevez ici l'expression de mon plus grand respect.

A Madame le Docteur Daisy TRAN,

Merci d'avoir guidé mes premiers pas en Réanimation et de m'avoir tant appris avec ton sourire et ta spontanéité. Tu es et restera un modèle de médecin pour moi. Et merci d'avoir accepté « bon an mal an » de faire partie de mon jury de thèse.

A Monsieur le Docteur Hervé QUINTARD,

Merci de m'avoir proposé ce travail et de m'avoir guidé. J'ai eu beaucoup de plaisir à travailler avec toi, que ce soit lors de mon passage en Réa St-Roch ou lors de ces derniers mois. Tu es un exemple pour moi. Merci pour ton humour, ta bonne humeur constante, ta patience à mon égard et pour tout ce que tu m'as appris.

A mes parents, à qui je dois à peu près tout... Merci de m'avoir élevé comme vous l'avez fait, de ne m'avoir fait manquer de rien, de m'avoir fait voyager, de m'avoir servi d'exemple, de m'avoir soutenu et fait confiance lors de mes études et pour l'amour si grand que vous m'avez apporté et m'apportez encore aujourd'hui.

A mes 2 frères, Nicolas et Vincent, toujours présents et bienveillants. Merci de votre soutien et pour tout ce que vous m'avez appris et apporté. Vous êtes dans mon cœur.

A mes belles-sœurs Sarah et Marie et aux minis Cady, mes neveux chéris, Adrien, Clément et Niels.

A mes grands-parents, qui m'auront vu jeune médecin mais pas docteur, qui m'ont apporté tellement d'amour et plus encore, qui m'ont appris à jouer à la belote et aux dames, et à qui je penserai toujours avec la plus grande affection.

A la famille Jeune, ma deuxième famille : Seb, mon cher cousin avec qui j'ai partagé tant de choses, Fabien, Isabelle et Philippe.

A la famille Cady : mon Paulo, Marjo, Angélique, Alex, Fabien, Manue ma marraine et tous les oncles, tantes, cousins et cousines.

A la famille Wehrlin : Cathy, Edouard, Amandine et Adeline, Grégoire et Vincent.

A Matthieu, mon poulet indéfectible depuis tant d'années et malgré la distance, et à sa petite famille.

Aux copains de Tours :

- Curtis, à la fois ami fidèle et enfant monstre de la south banlieue, et Justine
  - Hugui (prononcé « yougui ») Dest et Hélène : merci pour le partage et le don se soi
  - Magueule : merci pour les afters et tes délires
  - Toto, le plus Bronzé des copains, et Anaïs
  - Justin et Vejou : merci pour l'amitié et le gîte perpétuel à Paris
  - Piépié et Marie : parents-amis modèles
  - Merwan et SB : voir ci-dessus
  - Alex l'embrouille (merci pour ce séjour mémorable à la Réunion et d'être toi) et Lucie
  - Vonvon l'artiste
  - Steevy (quota chti rempli) et Alex
  - François, le seul copain censé à avoir fait le bon choix en me devant dans le choix de l'Anesthésie-Réanimation, et Marion
  - Marc le shaman et Caro
  - Lionel le voyageur
  - Cup' : merci pour l'accueil et les bons plans à Tahiti
  - Pierre O'Brother : heureux de t'avoir plus amplement découvert à Tahiti
- Et tous les autres : Marge, Yasmina et Manu, Dodoche, Tic Tac et Orion, Florent, Caro et son Sean Penn, Seanny Penny (un autre donc), Noc Noc et Amy, Dimsouille, Matt voisin, Gilla, PO et Lizou, Ju Delaire

Aux très jeunes Tourangeaux pleins d'avenir : Jojo l'abricot, Margaux, Anna et Kim

Aux chères copines de Tours : Pachounette, Johanna et Julie. Merci pour toutes ces années de jeunesse remplies d'excellents souvenirs, des fêtes de Bayonne aux soirées tourangelles.

Aux copains de Nissa :

- Abdlazize (et toute sa petite famille Sandy, Nono et Eden) : pas mal d'heures de stage passées ensemble, merci d'avoir toujours été là, de rire à la plupart de mes blagues, pour ton sourire et ta gentillesse
- Mom : Hhhhhhhuuuuuuuuusssssssss !!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!! Un semestre au PO dont je me souviendrai toute ma vie. Merci pour ton amitié ma petite gerbille. Et là j'ai envie de dire « ch...tte rasée !! »
- Seb : merci de faire passer mon alimentation comme quasi normale, de faire passer ma culture cinématographique comme intello, de me prêter ta cave, de nous envoyer du rêve avec l'Etoile Noire et de ton amitié simple et sincère
- Loudo, mon Corse de gauche et compère de karaoké tahitien préféré
- Max : Hhhuuuuuuuuuuuuuuuusssssssss !!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!! Le meilleur d'entre nous, le Alain Juppé des internes d'anesth-réa... Merci pour ton amitié et pour ce dernier semestre à partager le même bureau
- Raphou et Fannoche : les gentils tourtereaux et fidèles amis. Chanceux que je suis de vous connaître et de vous compter parmi mes proches
- Eve-Mario : la seule et l'unique
- D-E : merci d'avoir été là et d'avoir tenté de me faire faire la vallée des Merveilles
- Nico Gayte : le plus ardéchois des Niçois
- Romain L. et sa petite famille : j'ai dit Lola... Hey... Hoo... dans la nuit bleuuueeee. Et co-auteur de talent en sus !
- Viviette : merci pour cette sortie canyoning à laquelle j'ai échappé de peu (merci Sandy...) et pour cette capacité légendaire à encaisser la Chouffe...
- Elo : première co-interne de ma vie, discrète mais authentique, bon voyage à Tahiti
- Claire et sa petite famille : merci pour ton amitié et d'avoir été la première à m'intégrer
- Flo et Manue et leur petite famille : vous êtes des amours de chefs
- Berneu et Claire et leur petite famille (?) : merci pour l'explication sur le codage et pour ces discussions rugbystiques sans fins
- La Roze : le jet-setteur des labos

(Si vous entendez ou avez entendu un enfant en bas âge pleurer pendant la soutenance de cette thèse, c'est très probablement une des personnes sus-citées qui est en cause...)

Aux autres copains de Nissa :

- Pierrot (Allez l'OM Pierrot !) et Elise (Mommy !!!!!)
- Dodo (No scrum no win !!!) et Jen' : merci d'avoir été la et pour ces quelques petits jours de cohabitation passés ensemble...
- Robine (Numéro 10 !!!!!) et Camille
- Jojo : bas !!!!!
- Patrick : merci d'avoir participé à l'élaboration du jeu du glaçon
- Jérémie
- Philippe et Greg, les co-internes cardio de Tzanck
- Mathilde, Morgane, Adeline, Sonia, Christelle, Manu et Sonia, Adri et Gwen

Aux copains de Tahiti :

- La Crêpe : une crêpe douée d'intelligence, une magnifique rencontre, Tahiti n'aurait pas été pareil si je ne t'avais pas rencontré. Merci pour ta folie raisonnée
- Estelle et Roro : mes petits cuisiniers colocataires confidents de choc et bordéliques à souhaits. Vous êtes beaux !
- Eddy la Beigne et mon Paulo : quel semestre terrible, que de souvenirs, merci à vous
- Hélo et Gas : la joie de vivre incarnée, tellement heureux de vous avoir rencontré mes petit parisiens
- Tata Caro : merci d'être toi en soirée
- Léa et Raph : merci pour l'accueil à Tahiti, pour les parties de belote et pour les rires
- Eva et Axel : Nissa power
- la Dream Team du Lotus : Chichi, Francky boy, Marie et Elina, Marion Zak
- la Dream Team de la Cocoloc : Marco, Réré, Florian et Merryl
- Spoony boy : pour ces délires et ce WE mythique à Rangui
- et tous les autres : Rebec', Laurie, MJ, Momo, Anna et Fabien, Julie, Juliette, Renaud et Marine, Lucille dauphin, Antoine cardio, Gaëlle

A la Dream Team du Mano Quiz (au moins 4 victoires) : Ben, Quentin et Alain

A mes ex co-internes désormais chefs : Fato, le Pep', Plattoche, Kiki, Mika, Jordan, Mathilde, Laurie, Mélissa, Cédric, Elodie, RobertA

A mes co-internes d'anesth-réa : le Carcynome, Marion, Julie, Mathieu Truc, Louis le Grand, « Loucho » Facchino, Titi, Marine, Philippe, Chloé, les 3 Vincents, Francky et Laura (de rien mon Francky...), mon Paulo (encore un autre), Aurore la Frite, Momo, César et tous les autres...

A ma 106 Equinoxe, qui ne m'a jamais fait faux bond durant l'ensemble de mon internat, Zinédine Zidane, Matthew Bellamy et Philippe Suchaud.

Un grand merci aussi aux courageuses personnes qui ont tenté de m'apprendre mon métier durant cet internat, dont je suis heureux et fier d'avoir fait la rencontre et avec qui j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler (par ordre chronologique) :

L'équipe d'Anesthésie de chirurgie viscérale :

Maître Philippe Sowka, Olivier, Mona, Jean-Paul, Hanta et Merwan.

Merci d'avoir pris le temps de m'accompagner lors des premiers pas au bloc.

L'équipe du STCPO :

les Drs Bernard Goubaux et Pierre-Eric Danin et toute l'équipe infirmière (Alex P., les Michèles, Magalie, Lucie, Clémentine, Bubou, et les autres...) et aide-soignante.

Merci pour ce premier stage de Réanimation et de survie en total sous-effectif.

L'équipe de la Réa St-Roch :

Corine, Jean-Chri, Audrey et toute l'équipe infirmière (les terribles sœurs Lautard, Seb B., Alex B., Benoît, François, Emeline, Ottilia, Zim, Fred, François, Cathy, Océane et tous les autres) et aide-soignante.

Merci pour ce stage plein de bonne humeur, de rigueur, de peintures sur corps, de repas de midi animés et débats sur les mille-pattes...

L'équipe d'Anesthésie du CH d'Antibes-Juan-Les-Pins :

Gianni, Seb, Ali, Xavier, Olivier (on les aura !), Fred et Yannick

Merci pour ce stage très complet de renforcement en Clash of Clans / réduction d'impôts / évasion fiscale / optimisation du temps de travail / anesthésie à distance / arnaque de glaces au self / sieste sur siège de bureau / lancer de fléchettes sur kiwi / théorie de la relativité / voitures / free fight / armes à feu et surtout en anesthésie ou j'ai appris énormément avec vos conseils dans la bonne humeur et la confiance.

L'équipe d'Anesthésie de « Traumatologie-Rep » :

Amélie (« Thierry on choque !!!!!!! » et témoin oculaire du record du monde du bloc axillaire le plus rapide, merci pour tout ton apprentissage et tous les bons moments passés ensemble), le Dr Patrick Duflos (dit « le Duf' »), le Dr Philippe Macchi (dit le « Mac' », le « grand blanc » et ni plus ni moins que l'auteur du guide du roublard), le Dr Rose-Marie Prunetta (dit la Prune) et le Dr Louis-Jean Roussel (dit Jean-Louis).

Merci pour ce stage atypique, où j'ai beaucoup appris dans une ambiance optimale.

L'équipe de Réanimation pédiatrique de Lenal :

Le Dr Didier Dupont, Audrey, Mickaël, Emmanuelle, ma co-interne Eva et toute l'équipe infirmière et aide-soignante

Merci pour ce stage très enrichissant, plein d'humanité et de bonne humeur.

L'équipe d'Anesthésie pédiatrique de Lenal : les Drs Jean-Paul Mission, François

Delabrière, Lucia Scordo, Elisabeth Lubat, Bogdan Alexandri, Catherine Ayem et Gilles Brezac

L'équipe d'Anesthésie de la Maternité de l'Archet : Le Dr Annick Lallia (merci de tout votre apprentissage, longues discussions et pour les éclats de rires communicatifs), Stéphanie (et cette simulation si réussie), Annalisa (ma Giuliano !!!!), Isabelle et Nathalie.

Merci pour ce stage enrichissant et plein de féminité et donc d'humeur variable, mais toujours avec le sourire.

L'équipe de Cardiologie médico-chirurgicale de L'institut Arnault Tzanck :  
le Dr Michèle Maccario, le Dr Diane Léna, le Dr Phillipe Camarasa, le Dr Arnaud De La Chapelle, le Dr Arnaud Causeret, Dr Jean-Jacques Arnulf, le Dr Laurent Drogoul, le Dr Pierre Meyer, le Dr Claude Mariottini, le Dr Philippe Durand, le Dr Michel Tapia, le Dr Stéphane Lopez, Le Dr Jacques Teboul, le Dr Jean-Pierre Elbèze et le Dr Alain Mihoubi.  
Merci pour la confiance que vous m'accordez. Je suis fier, ravi et impatient d'avoir l'opportunité de travailler à vos côtés.

L'équipe de la Réa du CHPF à Tahiti :  
Olivier, Laure, Sandrine, Juliette, Vincent, Ouarda, Marco la Valloche, Marc Vinclair, Ouarda, Karim, Eric et toute l'équipe de choc (Delphine, Margot, PM, Julien, Seb, Elisa, Marie-Laure, Colline, Marion, les Paulines, Robin, Anne, Pablo, Hinanui et tous ceux que j'oublie).  
Merci pour ce magnifique stage passé à vos côtés dont je ne retiens que d'excellents souvenirs.

L'équipe d'anesthésie de l'IULS : Laurie (une crème de chef), Loïc, Sabrina, Guillaume et Alessandro.  
Merci pour ce beau dernier stage d'internat bien animé et de m'avoir fait assez confiance pour me sénioriser.

Le Professeur Michel Carles, pour son enseignement, sa présence, son répondeur saturé, sa sympathie et sa foulée inimitable dans la grimpe du mont Chauve.

Un remerciement tout particulier au Dr Emilie De Biazi, qui est à l'origine de ce travail de thèse.

Les IADEs : Sigrid, Francky Rabot, Claude, Olivier la Grappe, Yann, Betty, Maxime, Françoise, Dominique, Richard, Séverine of the night, Sophie B., Laurence « salle 10 », Laurence « Rep », Salim et Loïc à Tzanck, et tous ceux que j'oublie

Les collègues de l'autre côté du champ : Yohan, Tristan, Hugo, Romain, Jean-Luc, Max Cavalier et ses clous gamma, Olivier Camuzard, Joanna et les autres...

A Camille :

De la place de Strasbourg à Tours jusqu'à l'avenue Cyrille Besset à Nice, nous avons fait pas mal de route ensemble ma chère. Merci de m'avoir soutenu, encouragé et motivé pendant ces longues études. Merci aussi de m'avoir supporté toutes ces années, moi et mes passions douteuses que sont le sport télévisuel intensif, le sommeil et l'énervement soudain pour raison insignifiante. Je suis très fier de la femme et du médecin que tu es devenue. J'espère que, malgré tous les cœurs que tu soignes, tu garderas toujours une petite place pour le mien.

C'est avec bonheur que je veux continuer la route avec toi. Elle est encore longue mais belle. Je t'aime.

Je dédie modestement ce manuscrit de thèse à ma Vénus, Suzanne Jeune.



# Table des matières

INTRODUCTION.....	2
MATERIEL ET METHODES.....	19
RESULTATS.....	24
DISCUSSION.....	31
CONCLUSION.....	36
BIBLIOGRAPHIE.....	37
RESUME.....	42
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	44

# **Effets de la décontamination digestive sélective (DDS) sur l'incidence des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) chez les patients traumatisés crâniens graves**

## **Introduction**

Les infections nosocomiales sont fréquentes chez les patients admis en service de Réanimation. Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) sont une des premières causes, représentant près de 60% de l'ensemble des infections nosocomiales en France [1]. L'incidence des PAVM chez les patients ventilés varie de 10 à 40 % selon les études [2-5].

La PAVM se définit comme toute pneumopathie infectieuse survenant chez un patient dont la respiration est assistée par une machine, soit de manière invasive par l'intermédiaire d'un tube endotrachéal ou d'une trachéotomie, soit de manière non-invasive par l'intermédiaire d'un masque facial ou d'un autre procédé, dans les 48 heures précédant la survenue de l'infection [6].

Cette infection est associée à une augmentation de la durée de ventilation mécanique (VM), de la morbidité, de la mortalité, du séjour en unité de Réanimation (majorée en moyenne de 7 jours), ainsi que des coûts d'hospitalisation [2, 7-11]. La surmortalité due à la PAVM est estimée à près de 40% [11] et le surcoût total lié à la survenue d'un épisode de PAVM est estimé à plus de 7000 euros [7].

## **Physiopathologie**

Sur le plan physiopathologique (Figure 1), cette pneumopathie résulte principalement de micro-inhalations de sécrétions à travers le ballonnet non parfaitement étanche de la sonde d'IOT. Ces sécrétions contenant des agents pathogènes proviennent pour la plus grande partie

de l'oropharynx [12] en rapport avec l'absence de déglutition. Une faible quantité des sécrétions provient également de l'estomac [13].

Dans une moindre mesure, on retrouve aussi en cause une transmission manuportée d'agents pathogènes par le personnel hospitalier, par exemple lors des aspirations trachéales ou oropharyngées.

Enfin, une immunodépression transitoire, secondaire à tout épisode aigu, s'installe chez les patient admis en Réanimation et favorise l'infection nosocomiale.

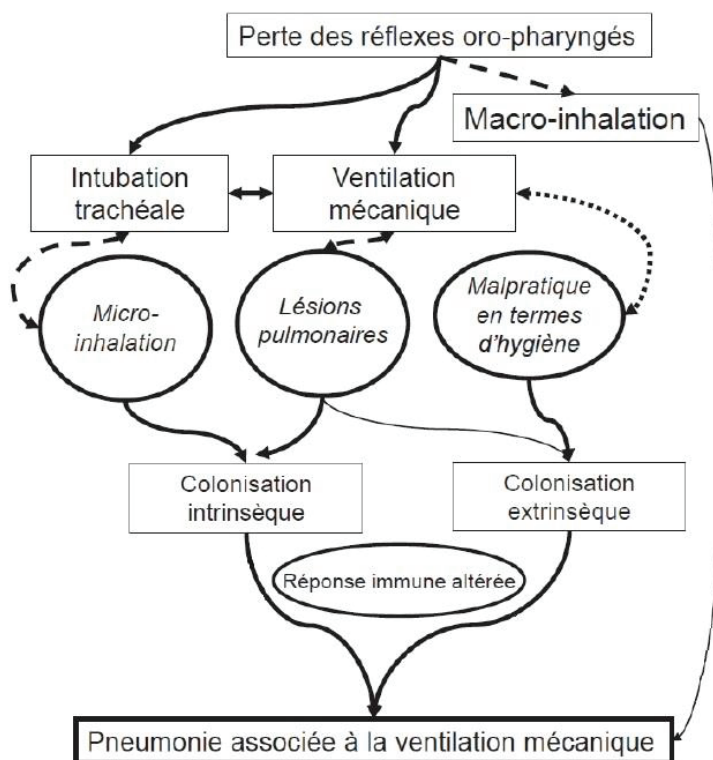


Figure 1. Physiopathologie de la PAVM [14]

## Ecobiologie

D'un point de vue bactériologique, la flore oropharyngée est principalement constituée de 4 bactéries commensales (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* et *Staphylococcus aureus*) et de *Candida albicans*.

Chez un sujet sain, *Escherichia Coli* et *Staphylocoque aureus* et *Candida albicans* sont portées de manière asymptomatique dans le tube digestif.

Chez les sujets avec des comorbidités (broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou cirrhose par exemple) ou ayant été hospitalisés pendant une longue durée, d'autres bactéries peuvent être présentes de manière asymptomatique au niveau oropharyngé ou digestif, tels que *Pseudomonas*, *Staphylocoque aureus* résistants à la méticilline (SARM), *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Morganella*, *Serratia* ou *Acinetobacter*.

Chez un patient en soins intensifs, cette flore est rapidement modifiée quantitativement avec une prolifération des germes portés de manière asymptomatique, pouvant atteindre un taux pathogène et être à l'origine d'une PAVM « endogène » suite à une colonisation des voies aériennes supérieures (stériles) par le mécanisme de micro-inhalations.

Une transmission exogène (par exemple manuportée lors d'une aspiration oropharyngée) peut modifier cette flore qualitativement, avec une contamination puis une colonisation par des germes pathogènes issus du milieu hospitalier. Un défaut de suivi des règles d'hygiène peut entraîner une contamination directe des voies aériennes supérieures lors de l'intubation ou d'une aspiration trachéale.

Classiquement, les PAVM précoces surviennent entre le deuxième et le cinquième jour de ventilation invasive. Les germes retrouvés sont essentiellement ceux de l'oropharynx.

Elles sont à distinguer des PAVM tardives, qui se déclarent après 5 jours de ventilation mécanique et qui sont le plus souvent liées à des germes retrouvés en milieu hospitalier.

Cependant, des études récentes laissent à penser qu'une telle classification n'a plus beaucoup de sens, les données microbiologiques retrouvant des germes « hospitaliers », dont des bactéries multi-résistantes (BMR), lors d'épisodes de PAVM précoces, ainsi que des germes communautaires lors d'épisodes de PAVM tardives [15, 16]. Utilisée dans la stratégie thérapeutique, cette classification peut par exemple conduire à une antibiothérapie inadaptée ou retardée dans le cas d'une PAVM précoce à germe hospitalier, et ainsi impacter le pronostic du patient [17].

En 2015, en France, les germes les plus fréquemment retrouvés lors des pneumopathies liées aux soins (PAVM pour la très large majorité) étaient, par ordre de fréquence (Figure 2) :

- *Pseudomonas aeruginosa* (19,4%)
- *Staphylococcus aureus* (12,3%) dont 14% de SARM

- Escherichia coli (9,5%)
- Klebsiella pneumonia (7,2%)
- Enterobacter cloacae (6,3%)
- Stenotrophomonas maltophilia (4,7%)
- Haemophilus influenzae (4,6%)

Les pneumopathies sur entérobactéries avec bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) représentaient elles 5,8%.

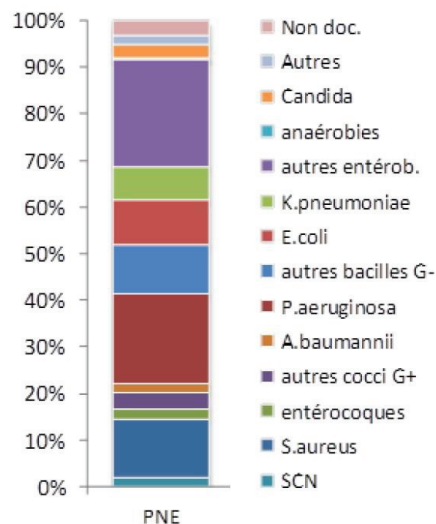


Figure 2. Répartition des micro-organismes lors des pneumopathies liées aux soins en France en 2015 [1]

### Patients cérébro-lésés et facteurs de risque de PAVM

Les patients cérébro-lésés, notamment les patients hospitalisés après un traumatisme crânien (TC) grave, sont à haut risque de PAVM, dont l'incidence dans cette population est variable selon les études, estimée de 20% [18] à plus de 60% [19]. Plusieurs raisons peuvent expliquer cette incidence élevée dans ce groupe de patients avec TC grave (score de Glasgow inférieur ou égal à 8).

Les troubles de conscience avec disparition de la protection des voies aériennes entraînent un risque d'inhalation macroscopique du contenu gastrique avant l'IOT (Figure 1).

De nombreux facteurs de risque indépendants de PAVM ont été démontrés dans différentes études chez le patient avec TC grave. Une des plus récentes [19] de 2017 retrouve une association statistiquement significative pour les facteurs suivants :

- la présence d'un traumatisme thoracique sévère associé dans le cas des polytraumatisés
- la mise en place d'une hypothermie thérapeutique
- la présence d'une sonde naso-gastrique à demeure

Tout traumatisme crânien a aussi comme conséquence propre de multiples désordres des différentes fonctions vitales, et notamment la fonction immunitaire avec une baisse des défenses favorisant la survenue d'infections [20, 21].

Enfin, dans le cadre d'un polytraumatisme avec traumatisme thoracique associé, plusieurs modifications microscopiques ou macroscopiques, peuvent apparaître chez le patient cérébro-lésé :

- des contusions pulmonaires, caractérisées par une rupture alvéolo-capillaire et des lacérations parenchymateuses
- une augmentation de la perméabilité capillaire pulmonaire résultant en un œdème pulmonaire lésionnel, ayant pour origine un processus inflammatoire à la fois d'origine pulmonaire (sur les contusions pulmonaires) et extra-pulmonaire (l'œdème pulmonaire neurogénique dans le cas du traumatisé crânien grave), et pouvant se compliquer de Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue (SDRA) [22].
- des modifications du surfactant, retrouvées chez des patients polytraumatisés avec défaillance multiviscérale [23]
- des douleurs importantes, notamment lors de multiples fractures costales, et une analgésie non adaptée peut inhiber une toux efficace, source de prolifération bactérienne.

En outre, la PAVM est potentiellement particulièrement délétère dans cette population par la survenue d'agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS) telles que l'hypercapnie, l'hypoxémie, l'hyperthermie et l'hypotension artérielle.

### **Mesures de prévention des PAVM**

4 objectifs sont ciblés par les mesures de prévention des PAVM :

- inhiber la colonisation et les modifications du microbiome de l'oropharynx
- réduire la micro-inhalation des sécrétions oropharyngées
- contrôler la prolifération bactérienne digestive
- réduire la micro-inhalation du contenu gastrique

Les mesures de prévention des PAVM regroupent des moyens médicamenteux et non-médicamenteux.

### **Moyens non-médicamenteux**

Parmi les mesures non-médicamenteuses existantes (Figure 3), on retrouve :

- une procédure de prévention des extubations non-programmées [24]
- la surélévation  $> 30^\circ$  de la tête du patient (ou position demi-assise) [25, 26]
- l'utilisation d'un algorithme de sédation-analgésie permettant d'en optimiser le sevrage [25, 26]
- l'utilisation de la VNI dans ses indications reconnues [26]
- le maintien de la pression du ballonnet de la sonde d'IOT entre 25 et 30 cmH<sub>2</sub>O [24]
- la mise en place d'une trachéotomie de manière précoce (dans les 4 premiers jours après le TC) [27, 28]
- la nutrition entérale post-pylorique [29]
- l'utilisation d'un système clos d'aspiration trachéale [30]
- l'utilisation de sondes endotrachéales permettant des aspirations sous-glottiques [26, 31, 32]

- l'utilisation de sondes endotrachéales imprégnées d'agents antiseptiques [33]
- l'utilisation de sonde endotrachéales munies de ballonnets à formes coniques [34]
- le changement systématique des filtres humidificateurs [35, 36]

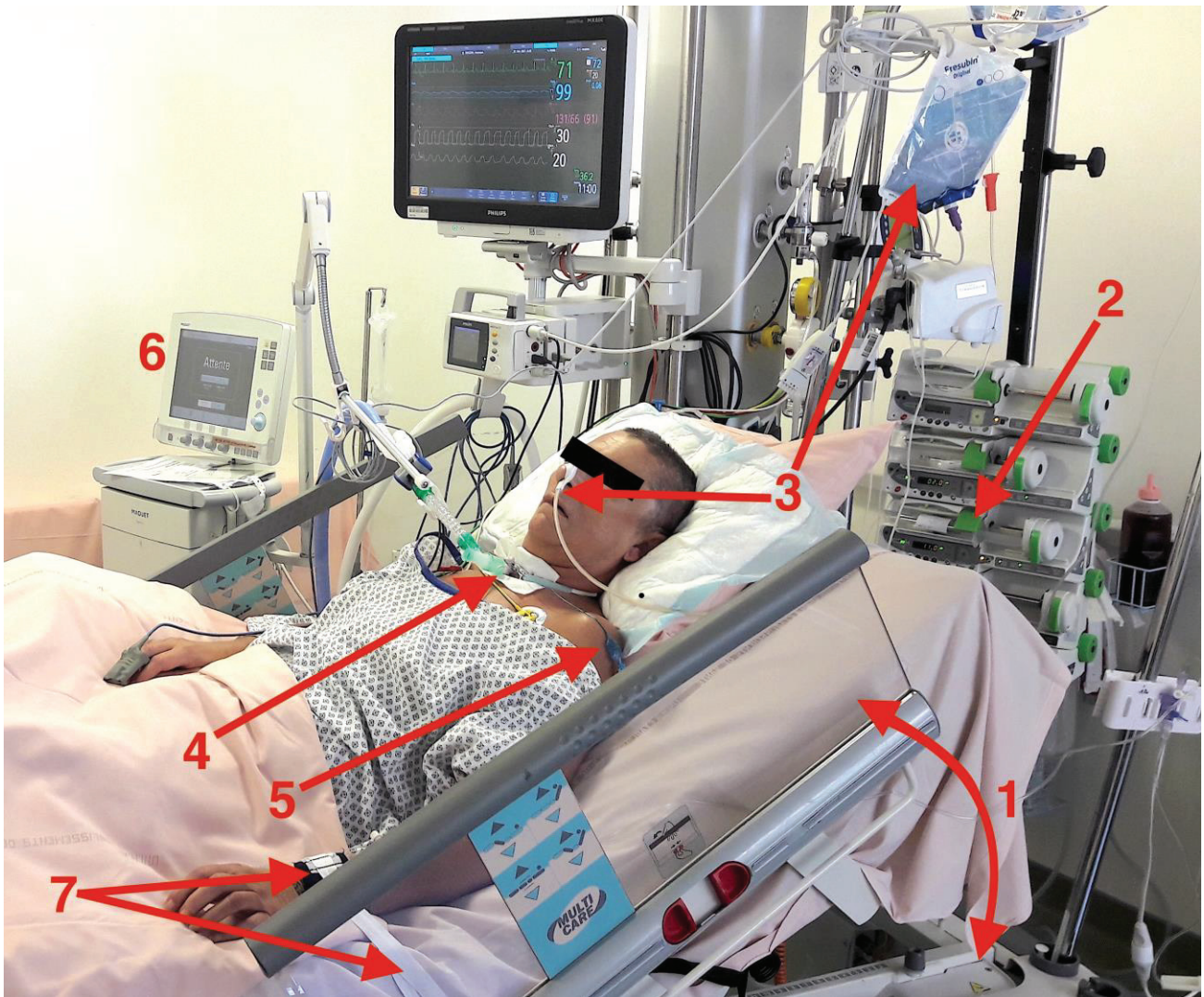


Figure 3. Moyens non-médicamenteux de prévention des PAVM

(Source : Service de Réanimation Polyvalente - CHU de Nice)

1 surélévation  $> 30^\circ$  de la tête du patient ; 2 utilisation d'un algorithme de sédation-analgésie permettant d'en optimiser le sevrage ; 3 nutrition entérale post-pylorique ; 4 trachéotomie précoce ; 5 maintien de la pression du ballonnet de la sonde d'IOT entre 25 et 30 cmH<sub>2</sub>O ; 6 utilisation de la VNI dans ses indications reconnues ; 7 procédure de prévention des extubations non-programmées



L'utilisation de sondes endotrachéales équipées d'un orifice situé sous le ballonnet et permettant de réaliser des aspirations sous-glottiques (Figure 4) diminuent de presque 50% l'incidence des PAVM mais sans effet démontré sur la mortalité à ce jour [31, 32].

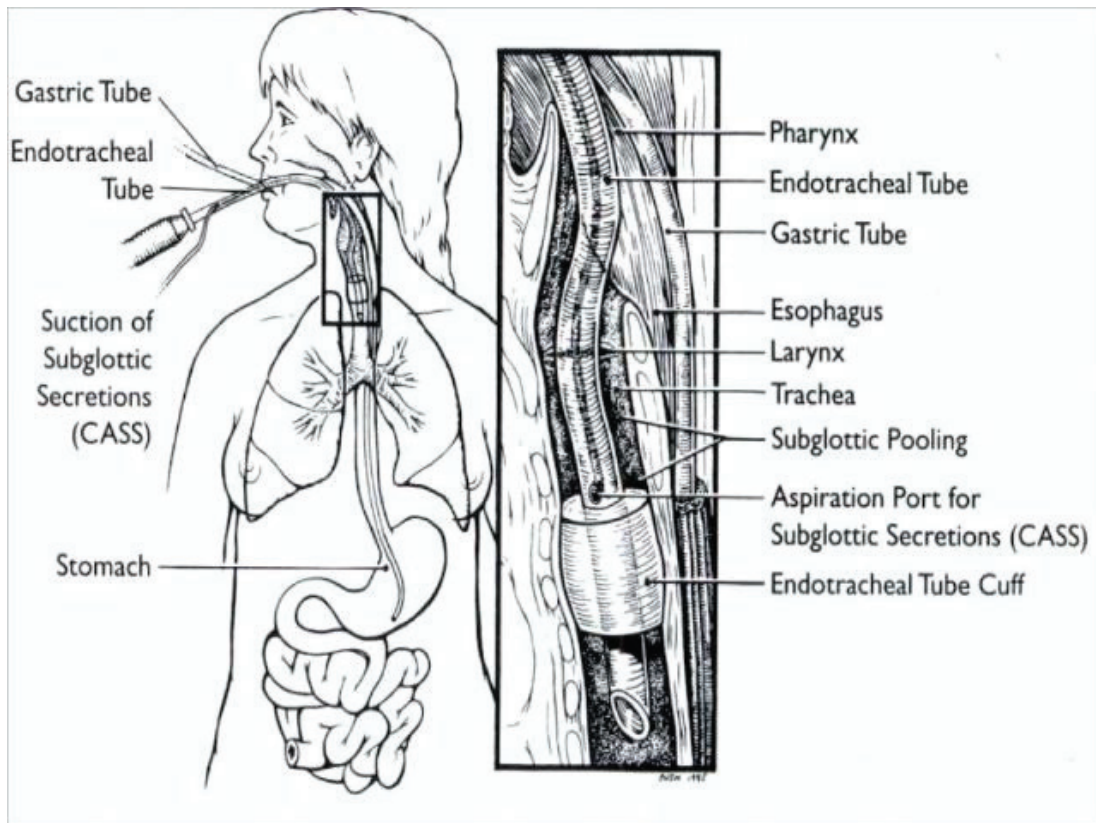


Figure 4. Principe de l'aspiration sous-glottique [37]

D'autre part, il est nettement démontré dans la littérature que les moyens non médicamenteux de prévention réduisent le taux de PAVM de manière significative lorsqu'ils sont utilisés en bundle [25, 26, 38].

## **Moyens médicamenteux**

Parmi les mesures médicamenteuses proposées, on retrouve :

- l'antibioprophylaxie inhalée, consistant en l'administration d'aérosols de ceftazidime

L'essai contrôlé randomisé de Claridge en 2007 [39] sur l'antibioprophylaxie inhalée par aérosols ne retrouve pas de différence sur le taux de PAVM.

- la prophylaxie anti-ulcéreuse par administration d'inhibiteurs de la pompe à protons ou d'antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine

La méta-analyse de Krag en 2014 [40] sur la prophylaxie anti-ulcéreuse ne retrouve pas de différence sur les taux de mortalité ou de PAVM.

- l'administration entérale de probiotiques / symbiotiques

L'essai contrôlé randomisé de Knight en 2009 [41] sur l'administration entérale de symbiotiques ne retrouve pas de différence sur l'incidence des PAVM ou sur le taux de mortalité.

- l'administration parentérale d'oligo-éléments antioxydants tels que le sélénium

La méta-analyse de Manzanares en 2016 [42] sur l'administration parentérale de sélénium ne montre pas de différence sur les taux de mortalité, d'infections, de PAVM ou de durée de VM.

- la décontamination oropharyngée sélective (DOS)

- la décontamination digestive sélective (DDS)

## **DOS et DDS**

La DOS consiste à appliquer au niveau de l'oropharynx du patient une pâte constituée de 3 antibiotiques topiques : le plus souvent tobramycine (aminoside), polymixine E et amphotéricine B (antifongique). Certains auteurs ont utilisé d'autres antibiotiques, tels que la

gentamicine à la place de la tobramycine [43, 44], la polymixine B en lieu et place de la polymixine E [45], la nystatine à la place de l'amphotéricine B [46], ou encore ont analysé l'effet d'une DOS à base d'antiseptiques de type chlorhexidine ou povidone iodée [47-49] .

La DDS consiste en la réalisation de la même antibioprofylaxie topique que la DOS, appliquée de la même manière dans l'oropharynx mais aussi dans l'estomac sous forme de solution par la sonde naso-gastrique.

De nombreux protocoles associent à la DOS ou à la DDS une antibioprofylaxie systémique par voie parentérale intraveineuse sur une durée limitée de quelques jours, le plus souvent avec de la céfotaxime, céphalosporine de troisième génération (C3G).

Cependant, certains auteurs ont utilisé une fluoroquinolone [50] ou une céphalosporine de première génération (C1G) comme la céfazoline [44].

La tobramycine et la polymixine E sont choisies pour leur spectre couvrant la plupart des bactéries commensales de la flore intestinale, leur activité synergique et la faible absorption digestive de la tobramycine. L'amphotéricine B est choisie pour sa faible absorption digestive [51].

La céfotaxime est choisie pour son spectre large, couvrant la plupart des bactéries retrouvées dans la flore digestive ou oropharyngée, et pour son excrétion importante dans la salive et dans la bile [51].

La DDS et la DOS sont généralement pratiquées pendant toute la durée de l'assistance par ventilation mécanique et ont pour objectif de réduire l'incidence des PAVM tardives en :

- contrôlant la prolifération des germes présents dans le tractus digestif (DDS)
- réduisant la colonisation de l'oropharynx (DDS et DOS) et du tractus digestif (DDS),

et donc des voies aériennes supérieures lors des micro-inhalations (Figure 3), par des germes pathogènes.

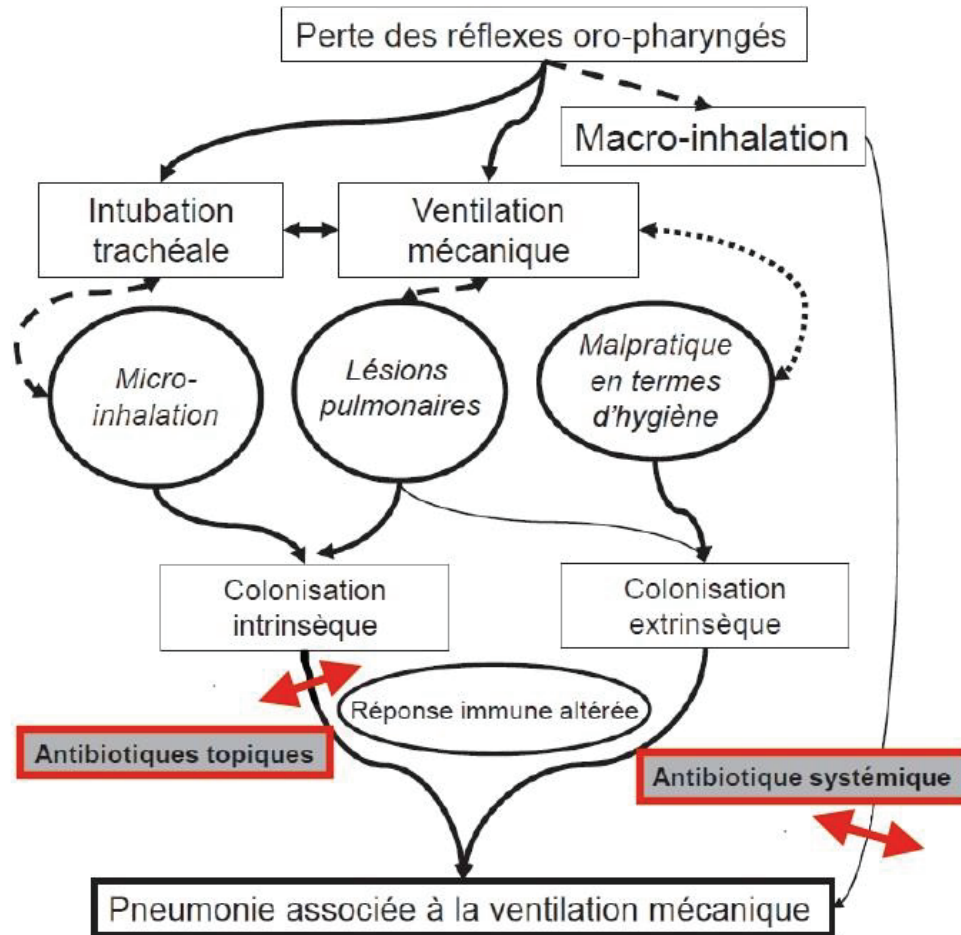


Figure 5. Mécanismes de la DDS / DOS et de l'antibioprophylaxie systémique dans la physiopathologie de la PAVM [14]

## Littérature

La bibliographie sur le sujet est fournie. Plus de 150 essais contrôlés randomisés ont été menés jusqu'en 2014 sur les moyens de prévention des PAVM [52].

## DOS

Les études traitant de la DOS avec antibiotiques topiques montrent des résultats contradictoires. L'étude de De Smet [53] et la méta-analyse de Price [54] retrouvent une différence significative en termes de mortalité en faveur de la DOS, au contraire de la méta-analyse de Roquilly en 2015 [52].

Comparison	OR (95% CI/CrI)	
	Direct evidence	Mixed (direct and indirect) evidence
Chlorhexidine v control	1.25 (1.05 to 1.50)	1.23 (0.99 to 1.49)
SDD v control	0.73 (0.64 to 0.84)	0.74 (0.63 to 0.86)
<b>SOD v control</b>	<b>0.85 (0.74 to 0.97)</b>	0.82 (0.62 to 1.02)
SDD v chlorhexidine	—	0.61 (0.47 to 0.78)
SOD v chlorhexidine	—	0.67 (0.48 to 0.91)
SDD v SOD	0.97 (0.79 to 1.18)	0.91 (0.70 to 1.19)

Figure 6. Différence significative sur le taux de mortalité en Réanimation en faveur de la DOS dans la méta-analyse de Price [54]

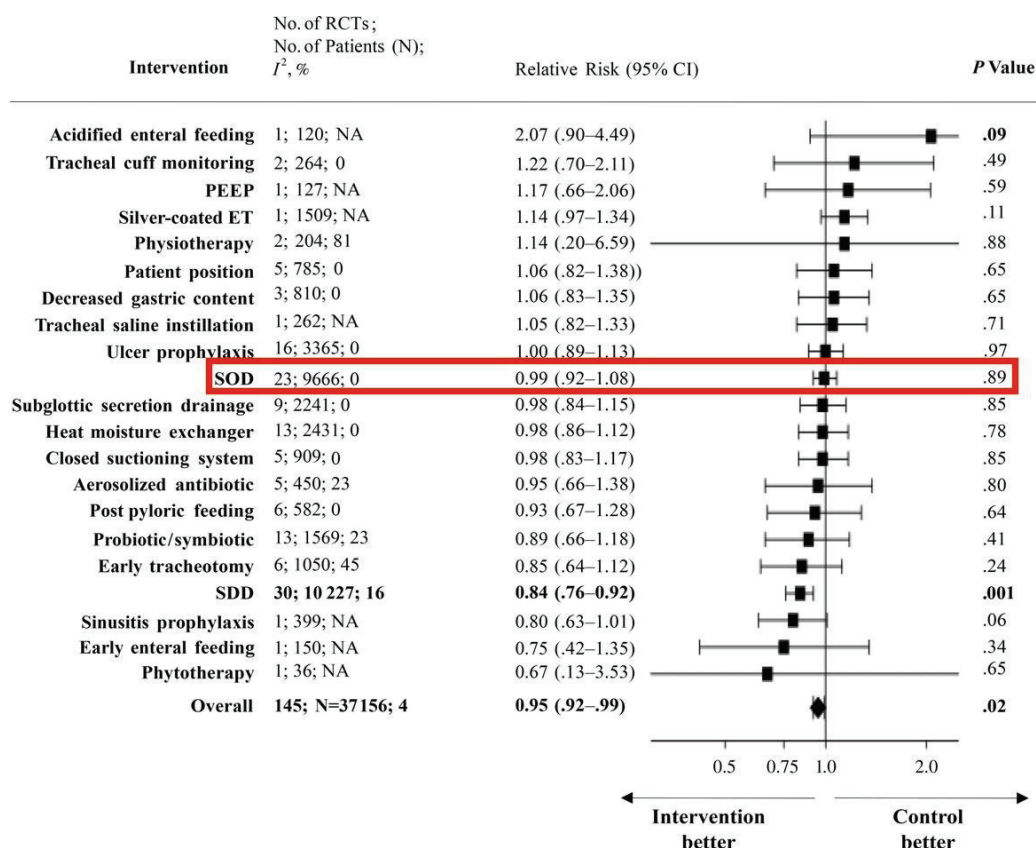


Figure 7. Absence de différence sur le taux de mortalité en Réanimation avec la DOS dans la méta-analyse de Roquilly [52]

Concernant les protocoles de DOS avec la chlorhexidine, les méta-analyses de Hua en 2016 [47] et Chan en 2007 [48] retrouvent une réduction du taux de PAVM, mais pas d'effet sur la mortalité, sur la durée de VM ni sur la durée de séjour en Réanimation.

La DOS à la povidone iodée ne montre aucun effet bénéfique dans l'essai contrôlé randomisé de Seguin en 2014 [49] réalisé chez des patients cérébro-lésés.

## **DDS**

Depuis 1987, plus d'une soixantaine d'essais contrôlés randomisés ont évalué la DDS, donnant lieu à des conclusions discordantes sur son efficacité, tant sur le taux de mortalité que sur le taux de PAVM ou de la durée de ventilation mécanique.

L'étude de référence, l'essai contrôlé randomisé de De Smet publié en 2009 dans *The New England Journal Of Medicine* [53] et portant sur près de 6000 patients médico-chirurgicaux de Réanimation, retrouvait une différence significative sur la mortalité à J28 et à la sortie de Réanimation (odds ratio de 0,83 et 0,81 respectivement) en faveur du groupe traité par DDS avec antibioprofylaxie systémique associée par céfotaxime pendant 4 jours, sans retrouver de différence sur l'émergence des bactéries multi-résistantes (BMR).

De nombreuses autres études randomisées vont dans ce sens [55, 56].

Les dernières méta-analyses regroupant des essais contrôlés randomisés étudiant la DDS accompagnée d'une antibioprofylaxie systémique concluent à une réduction significative de l'incidence des PAVM [52, 57] ainsi qu'à une réduction de la mortalité ([52, 54, 57, 58] en faveur de la DDS.

Dans la méta-analyse de Roquilly en 2015 [52] étudiant l'ensemble des différentes mesures de prévention des PAVM y compris la DOS et la DDS, seule cette dernière influe de manière statistiquement significative sur la mortalité en Réanimation, avec un risque relatif de 0,84 et un nombre de sujets à traiter de 27. En analyse en sous-groupe, seule la DDS accompagnée d'une antibiothérapie systémique montrait une différence significative sur la mortalité en

Réanimation avec un RR de 0,78, contrairement à la DDS sans antibiothérapie systémique associée (Figure 8).

	Number of RCT	Number of Patients	RR [CI 95]	P value	I <sup>2</sup>
<b>Digestive decontamination with systemic antibiotherapy</b>					
Yes	18	8 616	0.78 [0.69,0.89]	0.0001	33%
No	12	1 611	1.00 [0.84,1.21]	0.96	0%

Figure 8. Comparaison de la DDS avec ou sans antibiophylaxie systémique sur le taux de mortalité en Réanimation dans la méta-analyse de Roquilly [52]

La DDS associée à une antibiophylaxie systémique semble donc être la mesure médicamenteuse de lutte contre les PAVM la plus efficace en termes de mortalité, supérieure à la DOS.

### DDS chez le patient cérébro-lésé

Quelques études ont analysé la DDS chez le patient polytraumatisé. L'étude de Stoutenbeek en 2007 [59], essai contrôlé randomisé multicentrique, porte sur 401 patients polytraumatisés et retrouve une réduction significative du taux de PAVM, sans différence sur la mortalité « tardive ». Cependant le nombre de patients cérébro-lésés n'était pas bien défini.

Peu d'études portent sur l'analyse de la DDS chez le cérébro-lésé.

L'essai contrôlé randomisé de Korinek en 1993 [60] porte sur 123 patients comateux de réanimation neurochirurgicale et montre une réduction significative du taux de PAVM dans le sous-groupe des traumatisés crâniens traité par DDS seule (sans antibiophylaxie systémique) versus placebo.

L'étude de Gathier en 2016 [61] ne montrait pas d'influence de la DDS sur le pronostic neurologique de patients admis en soins intensifs pour hémorragie méningée.

Nous n'avons pas retrouvé d'essai contrôlé randomisé évaluant la DDS uniquement chez les patients traumatisés crâniens graves.

### **Pratique et émergence de BMR**

Malgré un niveau de preuve d'efficacité élevé, l'utilisation de la DDS est peu répandue en France [62] et à travers le monde [63].

La crainte de l'émergence croissante de BMR par l'utilisation de la DDS freine la généralisation de cette pratique dans les services de Réanimation.

La DDS provoque des modifications du microbiome digestif avec le développement de l'expression des gènes de résistance [64] et une augmentation du taux de staphylocoques à coagulase négative, mais sans augmentation du taux de *Staphylococcus aureus* ni du taux de résistance des bacilles à Gram négatif aux bêta-lactamines et aminosides [65].

Aucun impact clinique des ces modifications n'est retrouvé dans les études [55, 65, 66].

La méta-analyse de Daneman en 2013 [67] portant sur 35 études ne retrouve pas de différence en terme d'émergence de bactéries multirésistantes (BMR) avec la DDS ou DOS, notamment sur les SARM ou les entérocoques résistants à la vancomycine.

### **Recommandations**

Une conférence de consensus publiée en 2009 a formulé les dernières recommandations françaises sur le sujet [24] :

- parmi les mesures médicamenteuses, sont actuellement recommandées (faible niveau de recommandation) en France :



- ⇒ la DDS (faible niveau de recommandation), « cependant, son application nécessite encore de préciser les modalités (choix des molécules, doses et durée de la DDS et de l'antibiothérapie systémique) et la population cible. Le recours à cette stratégie impose une surveillance renforcée de l'écologie bactérienne du service. Son utilisation n'est probablement pas recommandée dans les unités à forte prévalence de staphylocoques aureus résistant à la méticilline (SARM) ou entérocoques résistant à la vancomycine. L'impact à long terme de cette stratégie sur l'écologie bactérienne nécessite encore d'être évaluée »
- ⇒ la DOS (faible niveau de recommandation) avec une solution antiseptique de type chlorhexidine
  - la DOS avec antibiotiques topiques, l'antibioprophylaxie inhalée, l'utilisation de sondes endo-trachéales imprégnées d'antiseptiques, la prophylaxie anti-ulcéreuse, l'utilisation de systèmes clos d'aspiration trachéale, la trachéotomie précoce et la nutrition entérale précoce ou post-pylorique ne sont pas recommandées dans la prévention des PAVM
  - il est précisé que la prévention anti-ulcéreuse n'augmente pas le taux de PAVM

Cependant, de nouvelles recommandations nationales seront présentées et publiées le 22 septembre 2017 au Congrès de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation 2017).

Les recommandations internationales ne sont pas unanimes :

Les recommandations communes de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) et de l'American Thoracic Society (ATS) en 2005 [4] ainsi que les recommandations du Center for Disease Control (CDC) de 2003 [68] sont quasi similaires aux recommandations françaises de 2008 concernant les mesures non-médicamenteuses. Mais elles ne recommandent pas l'utilisation de moyens médicamenteux de prévention des PAVM (DDS ou DOS).

Après avoir l'avoir recommandé avec un grade 2B en 2012 [69], les dernières recommandations internationales de la Surviving Sepsis Campaign de 2016 [70] ne mentionnent pas la DDS.

Nous ne disposons pas à l'heure actuelle de recommandation concernant les patients cérébro-lésés.

### **Question**

Suite aux recommandations françaises de 2008, nous avons donc réalisé une étude monocentrique pour évaluer l'efficacité d'un protocole de DDS associé à une antibioprofylaxie systémique sur l'incidence du taux de PAVM dans notre unité de Réanimation.

## **Matériel et Méthodes**

Nous avons réalisé une étude monocentrique s'intéressant à l'utilisation de la DDS avec antibioprophylaxie systémique chez les patients traumatisés crâniens graves dans le service de Réanimation Polyvalente de l'Hôpital Saint-Roch du Centre Hospitalier Universitaire de Nice avec comparaison à une cohorte historique appariée.

### **Critères d'inclusion / d'exclusion**

Le critère d'inclusion était : TC grave intubés avec une assistance par ventilation mécanique prévue pour plus de 48 heures.

La prise d'une antibiothérapie au moment de l'admission en Réanimation était un critère de non inclusion.

Les critères d'exclusion étaient : âge < 18 ans, femmes enceintes.

### **Protocole et appariement**

Un premier groupe, le groupe « DDS » était traité par le protocole suivant :

- une application toutes les 6 heures dans la cavité buccale autour de la sonde d'IOT (ou en péri-orifice de trachéotomie le cas échéant) d'environ 1,2 gramme de pâte associant colistine 2%, tobramycine 2% et amphotéricine B 2%
- une injection toutes les 6 heures dans la sonde naso-gastrique de 10 mL d'une solution contenant 100 mg de colistine (polymyxine E), 80 mg de tobramycine et 500 mg d'amphotéricine B
- antibioprophylaxie systémique avec 1 gramme de céfotaxime par voie intraveineuse lente toutes les 8 heures pendant les 4 jours suivant la mise sous ventilation mécanique.

Les pâtes et solutions utilisées lors des protocoles de DDS étaient fabriquées par la pharmacie du CHU de Nice.

Ce groupe « DDS » était par la suite apparié à un groupe « contrôle », constitué d'une cohorte historique de patients traumatisés crâniens graves, admis dans le service dans les mois précédant l'inclusion dans le groupe « DDS » et chez qui le protocole de DDS n'avait pas été administré.

Un appariement 1 : 1 a été réalisé, avec l'aide du Département d'Information Médicale du CHU de Nice, sur :

- le sexe
- l'âge
- le score de Glasgow initial lors de la prise en charge en pré-hospitalier +/- 2 points
- l'Indice de Gravité Simplifié 2 (IGS 2) +/- 10 points
- la présence ou non d'un traumatisme thoracique associé en cas de polytraumatisme

Les 2 groupes bénéficient de manière similaire d'un bundle de mesures non médicamenteuses associant :

- tête surélevée > 30°
- utilisation d'un algorithme de sédation-analgésie
- utilisation de la VNI dans ses indications reconnues
- procédure de prévention des extubations non-programmées
- maintien et surveillance régulière de la pression du ballonnet des sondes d'IOT entre 25 et 30 cmH<sub>2</sub>O

Les patients des 2 groupes recevaient tous une prophylaxie anti-ulcéreuse par 20 mg d'oméprazole par jour par voie intraveineuse lente. Les sondes endotrachéales utilisées dans les 2 groupes étaient des sondes à ballonnet cylindrique à basse pression et ne permettaient pas les aspirations sous-glottiques.

### **Critères principal de jugement**

Le critère de jugement principal évaluait l'incidence d'un premier épisode de PAVM au cours de l'hospitalisation en service de Réanimation.

### **Critères secondaires**

Les critères secondaires étaient le délai d'apparition de la première PAVM, le taux de patients colonisés par BMR au cours du séjour en Réanimation, la mortalité en Réanimation, la durée d'IOT, la durée de VM, la durée de séjour en Réanimation et d'hospitalisation totale, la pratique d'une trachéotomie de sevrage ventilatoire, la nécessité d'une réintubation, la survenue d'un SDRA.

Le diagnostic de PAVM reposait sur les critères recommandés par le Comité Technique des Infections Nosocomiales et des infections Liées aux Soins (CTINLS) [6] (Figure 9).

Les prélèvements pour la recherche de BMR lors du séjour en Réanimation étaient réalisés à l'admission puis de manière hebdomadaire par prélèvements au niveau nasal et anal.

## Pneumopathies

### Signes radiologiques :

- deux clichés radiologiques ou plus avec une image évocatrice de pneumonie ;
- en l'absence d'antécédents de cardiopathie ou de maladie pulmonaire sous-jacentes, une seule radiographie ou un seul examen scannographique suffit.

Et au moins un des signes suivants :

- hyperthermie supérieure à 38 °C sans autre cause ;
- leucopénie ( $< 4000 \text{ GB/mm}^3$ ) ou hyperleucocytose ( $> 12\,000 \text{ GB/mm}^3$ ).

Et au moins un des signes suivants (ou au moins deux des signes suivants pour le diagnostic de pneumonie possible ou clinique uniquement) :

- apparition de sécrétions purulentes ou modifications des caractéristiques (couleur, odeur, quantité, consistance) ;
- toux ou dyspnée ou tachypnée ;
- auscultation évocatrice ;
- aggravation des gaz du sang (désaturation) ou besoins accrus en oxygène ou en assistance respiratoire.

Et selon le moyen diagnostique utilisé : une documentation microbiologique est fortement recommandée (cas 1, 2 ou 3).

#### Cas 1

Diagnostic bactériologique effectué par examen bactériologique protégé avec numération de microorganismes :

- lavage bronchoalvéolaire (LBA) avec seuil supérieur à  $10^4$  UFC/ml, ou ;
- supérieur ou égal à 5 % cellules obtenues par LBA avec des inclusions bactériennes au Gram à l'examen direct (classé dans la catégorie diagnostique LBA), ou ;
- brosse de Wimberley avec seuil supérieur à  $10^3$  UFC/ml, ou ;
- prélèvement distal protégé (PDP) avec seuil supérieur à  $10^3$  UFC/ml.

#### Cas 2

Diagnostic bactériologique effectué par examen bactériologique non protégé avec numération de microorganismes : bactériologie quantitative des sécrétions bronchiques avec seuil supérieur à  $10^6$  UFC/ml (ces seuils ont été validés en l'absence d'antibiothérapie antérieure).

#### Cas 3

Méthodes microbiologiques alternatives :

- hémocultures positives (en l'absence d'autre source infectieuse) ;
- culture positive du liquide pleural ;
- abcès pleural ou pulmonaire avec culture positive ;
- examen histologique du poumon évocateur de pneumonie ;
- méthodes microbiologiques alternatives modernes de diagnostic (antigénémies, antigénuries, sérologies, techniques de biologie moléculaire) validées par des études de niveau de preuve élevé.

#### Cas 4

Bactériologie des expectorations ou examen non quantitatif des sécrétions bronchiques.

#### Cas 5

Aucun critère microbiologique.

« Les cas 1, 2 et 3 correspondent aux pneumopathies certaines ou probables. Les cas 4 et 5 correspondent aux pneumonies possibles, ou même cliniques en l'absence de radiographie pulmonaire ».

Figure 9. Critères diagnostiques de la PAVM selon le CTINLS [6]

## **Analyse statistique**

L'analyse statistique reposait sur un test paramétrique par Chi<sup>2</sup> pour la comparaison des variables qualitatives : taux de PAVM, taux de BMR, mortalité en Réanimation, taux de trachéotomie, taux de réintubation, taux de SDRA

Pour les variables quantitatives telles que la durée d'IOT, la durée de VM et le délai d'apparition de la première PAVM, les effectifs étant suffisants et la distribution des données normale, un test t de Student était utilisé.

Pour la durée de séjour en Réanimation et la durée d'hospitalisation totale, un test de Mann-Whitney était utilisé.

Données appariées \*  $p < 0,05$ .

Notre étude ne consistant pas en un essai thérapeutique randomisé et la DDS ayant été recommandée lors de la dernière conférence de consensus nationale [24], ce protocole est considéré comme rentrant dans le cadre d'un soin courant. De ce fait, nous n'avons pas demandé d'accord préalable de participation à l'étude auprès du Comité de Protection des Personnes (CPP) ni auprès des patients du groupe « DDS » ou de leur entourage.

## **Résultats**

Les patients du groupe « DDS » ont été inclus de manière prospective entre février 2012 et décembre 2012.

Les patients du groupe « contrôle » ont été admis dans le service entre février 2008 et décembre 2011.

Au total, 82 patients ont été inclus dans notre étude : 41 dans le groupe « DDS », 41 dans le groupe « contrôle ».

L'ensemble des patients des 2 groupes étaient des TC graves (isolés ou dans le cadre d'un polytraumatisme).

Les groupes étaient comparables sur le sexe, l'âge, le poids, l'IGS2, le score de Glasgow initial, certaines comorbidités (HTA, diabète, BPCO, immunodépression), les types de traumatismes associés en cas de polytraumatisme (thoracique, abdominal, orthopédique) et sur la pratique d'un acte neurochirurgical réalisé en urgence (Tableau 1).



	Groupe DDS (n = 41)	Groupe contrôle (n = 41)	
Sexe féminin	9	9	$p = 1,000$
Age (moyenne en années)	43,34	42,88	$p = 0,916$
Poids (moyenne en kg)	76,59	76,63	$p = 0,988$
IGS 2 (moyenne)	45,24	40,98	$p = 0,152$
Glasgow initial (moyenne)	6,24	7,43	$p = 0,090$
Diabète	3	2	$p = 0,644$
BPCO	0	1	$p = 0,314$
HTA	5	7	$p = 0,532$
Immunodépression	3	2	$p = 0,644$
Traumatisme thoracique associé	24	27	$p = 0,494$
Traumatisme abdominal associé	5	6	$p = 0,746$
Traumatisme orthopédique associé	24	21	$p = 0,506$
Neurochirurgie en urgence	5	9	$p = 0,240$

Tableau 1. Caractéristiques des patients

Sur le critère de jugement principal, on observe une diminution significative du taux de patients atteints de PAVM dans le groupe « DDS » par rapport au groupe « contrôle » (respectivement 46 % vs 73 % ;  $p = 0,013$ ) (Figure 10 ; Tableau 2).

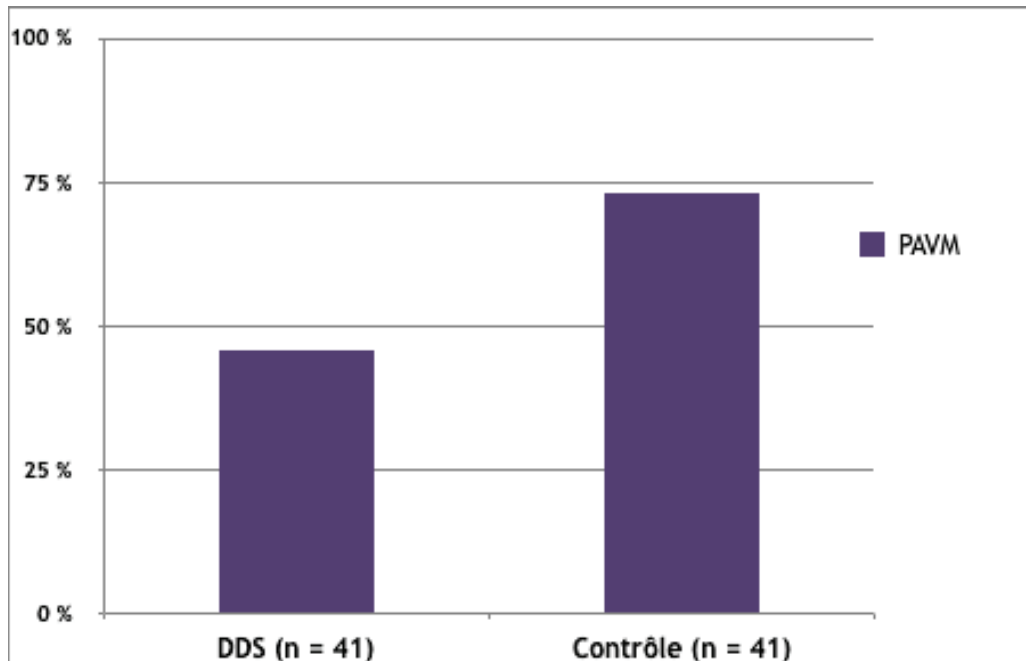


Figure 10. Critère de jugement principal : incidence d'un premier épisode de PAVM

On observe une augmentation significative du délai d'apparition de la première PAVM dans le groupe « DDS » (moyenne en jours de 7,9 vs 4,1 ;  $p = 0,002$ ) (Tableau 2).

On observe un allongement statistiquement significatif de la durée d'IOT dans le groupe « DDS » (moyennes en jours de 12,5 vs 8,5 ;  $p = 0,021$ ) (Tableau 2).

Nous n'avons pas retrouvé de différence entre les 2 groupes concernant la durée de VM, le taux de trachéotomie, l'incidence de SDRA et le taux de réintubation (Tableau 2).

	Groupe DDS (n = 41)	Groupe contrôle (n = 41)	
PAVM n (%)	19 (46)	30 (73)	<b>p = 0,013</b>
Délai d'apparition de la première PAVM moyenne en jours [écart-type]	7,89 [4,45]	4,13 [2,24]	<b>p = 0,002</b>
Durée d'IOT moyenne en jours [écart-type]	12,54 [9,83]	8,46 [4,89]	<b>p = 0,021</b>
Durée de VM moyenne en jours [écart-type]	9,85 [6,61]	13,17 [24,46]	p = 0,406
Trachéotomie n (%)	11 (27)	13 (32)	p = 0,627
SDRA n (%)	2 (5)	2 (5)	p = 1,000
Réintubation n (%)	5 (12)	4 (10)	p = 0,724

Tableau 2. Critères ventilatoires

L'incidence des BMR est faible. On dénombre moins de patients colonisés par BMR lors de l'hospitalisation en Réanimation dans le groupe « DDS » (5 vs 8) mais sans différence significative (Tableau 3).

	Groupe DDS (n = 41)	Groupe contrôle (n = 41)	
Patients colonisés par BMR n (%)	5 (12)	8 (20)	p = 0,364

Tableau 3. Taux de patients colonisés par BMR

Parmi les BMR retrouvées, E. coli BLSE était la bactérie la plus fréquente, suivie par E. cloacae BLSE puis SARM et K. pneumoniae BLSE (Figures 11 et 12).

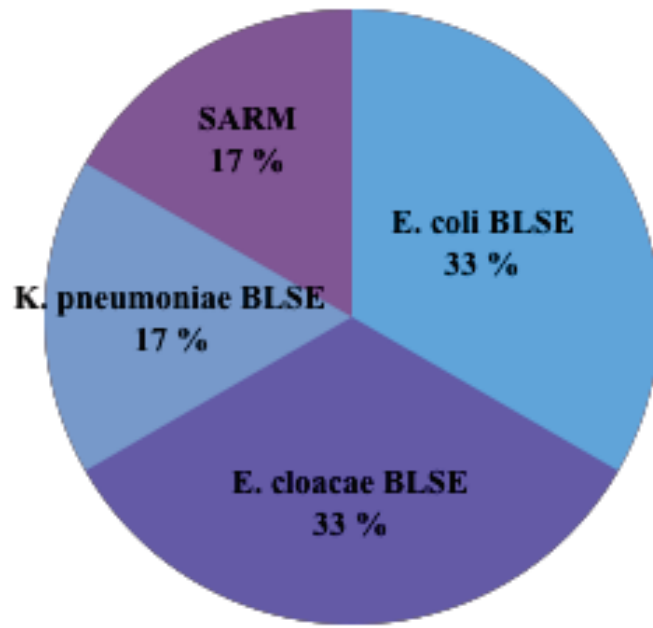


Figure 11. Types de BMR du groupe « DDS »

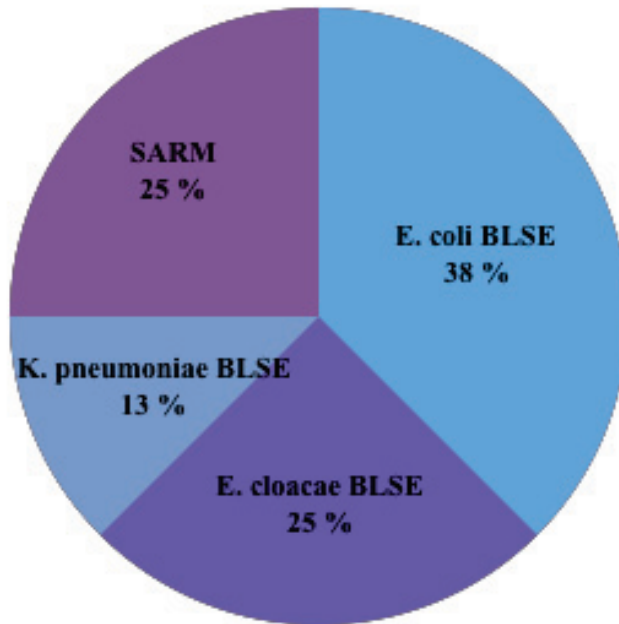


Figure 12. Types de BMR du groupe « contrôle »

Nous avons retrouvé un SARM dans les prélèvements pulmonaires des patients du groupe « DDS » (Figures 11 et 13) et deux SARM dans les prélèvements pulmonaires des patients du groupe « contrôle » (Figures 12 et 14). Toutes les autres BMR ont été retrouvées sur les prélèvements nasaux ou rectaux.

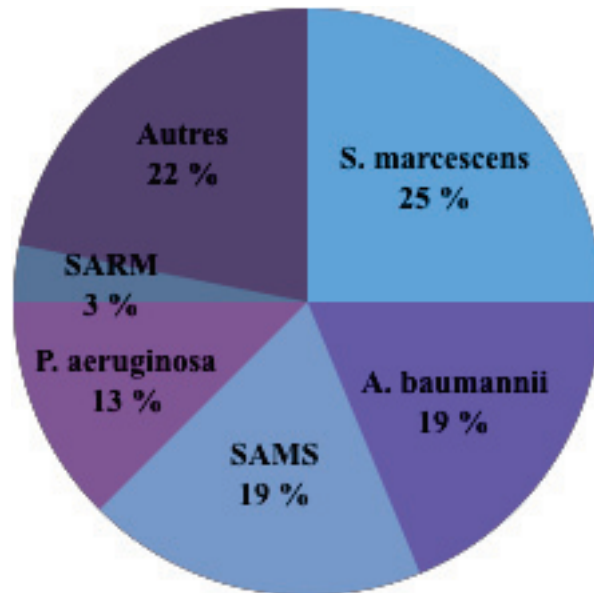


Figure 13. Types de germes des PAVM du groupe « DDS »

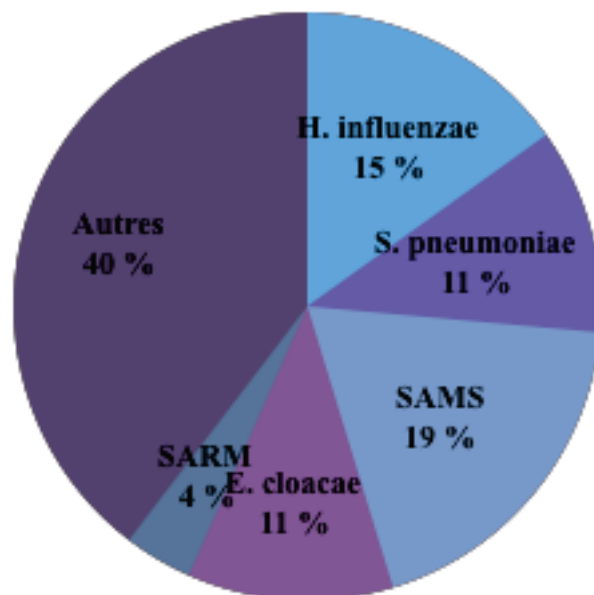


Figure 14. Types de germes des PAVM du groupe « contrôle »

Nous n'avons pas retrouvé de différence entre le groupe « DDS » et le groupe « contrôle » sur la durée d'hospitalisation en Réanimation (médianes respectives en jours de 15 vs 11), la durée d'hospitalisation totale (médianes respectives en jours de 20 vs 23) et la mortalité (respectivement 8 vs 13) (Tableau 4).

	Groupe DDS (n = 41)	Groupe contrôle (n = 41)	
Hospitalisation en Réanimation (médiane en jours) [min - max]	15 [1 - 52]	11 [3 - 186]	$p = 0,184$
Hospitalisation totale (médiane en jours) [min - max]	20 [1 - 248]	23 [3 - 251]	$p = 0,892$
Mortalité en Réanimation	8	13	$p = 0,206$

Tableau 4. Durée de séjour en Réanimation, durée d'hospitalisation totale et mortalité en Réanimation

Enfin, il est à noter que la tolérance des produits de DDS administrés (pâte et solution) a été excellente. En effet, aucune réaction allergique ni événement indésirable lié à la DDS n'est à signaler.

## **Discussion**

Notre étude a montré une différence significative concernant le taux de PAVM chez des patients de Réanimation avec traumatisme crânien grave en faveur du groupe traité par DDS.

Nous avons aussi montré un allongement significatif du délai d'apparition de la première PAVM dans le groupe DDS.

Cependant, les résultats n'ont pas montré de différence concernant la durée de VM, la durée de séjour en Réanimation, la durée d'hospitalisation totale, la mortalité en Réanimation, le taux de trachéotomie, de SDRA et de réintubation.

Comme dans la littérature, notre étude n'a pas non plus retrouvé de différence sur l'émergence de BMR avec la DDS. Le taux de patients colonisés par BMR dans notre étude était faible, avec une présence majoritaire de bacilles Gram négatif à types d'E. coli BLSE et d'E. cloacae BLSE (Figures 11 et 12). Et on retrouvait un seul patient colonisé à SARM dans le groupe « DDS » contre 2 patients dans le groupe « contrôle ».

Nous avons fait le choix de cibler les patients victimes de TC graves, population de Réanimation chez qui l'incidence des PAMV est particulièrement élevée. Cependant, il est à noter que le taux de PAVM dans notre étude est particulièrement élevé (70 % dans le groupe contrôle) par rapport à la littérature [18, 19]. Ceci peut être expliqué par le nombre élevé de patients inclus dans le cadre d'un polytraumatisme avec un score de gravité moyen élevé (IGS 2 moyen à 41 dans le groupe contrôle) et avec un traumatisme thoracique associé chez plus de la moitié des patients (27/41 dans le groupe contrôle).

L'apparition de la première PAVM était retardée dans le groupe « DDS ». Et nous constatons que le type des principaux germes retrouvés à l'origine des PAVM était différent selon les groupes. En effet, on retrouvait une majorité de germes dits « hospitaliers » (*S. marcescens* et *A. baumannii*) à l'origine des PAVM du groupe « DDS » (Figure 13), par rapport à une

majorité de germes communautaires (SAMS et H. influenzae) à l'origine des PAVM du groupe « contrôle » (Figure 14). Ce résultat était attendu et va dans le sens des données de la littérature.

Mais malgré un délai moyen d'apparition de presque 8 jours, on retrouvait un SAMS dans 19% des cas de PAVM du groupe « DDS ». Parallèlement, malgré un délai moyen d'apparition de 4 jours, on retrouvait un E. cloacae à l'origine de 11% des PAVM du groupe contrôle. Ces données démontrent la faible utilité pratique des nomenclatures de PAVM « précoces » à germes communautaires et PAVM « tardives » à germes hospitaliers.

La durée d'IOT était statistiquement allongée dans le groupe « DDS ». Ce résultat inattendu peut s'expliquer. L'extubation d'un patient cérébro-lésé est multifactorielle. Ce type de patient peut par exemple être sevré précocement de la ventilation mécanique sans pour autant pouvoir être extubé devant une récupération neurologique lente avec protection insuffisante de ses voies aériennes. La durée d'IOT nous paraît donc être un moins bon critère d'efficacité de la DDS que la durée de VM, pour laquelle nous n'avons pas retrouvé de différence dans notre étude. L'extubation du patient cérébro-lésé est souvent complexe avec peu de critères prédictifs de succès. Cependant des données récentes ont été publiées dans ce domaine [71, 72], précisant des facteurs prédictifs et le calcul de scores permettant de définir les conditions optimales pour une extubation chez le cérébro-lésé. Lors de la réalisation de cette étude, ces scores n'avaient pas encore été validés. Il est certain qu'ils pourraient maintenant avoir un impact important et non discutable sur ce critère.

Notre étude n'a pas été établie pour retrouver une différence significative sur le critère de mortalité, avec un effectif de patients relativement faible dans chaque groupe.

De plus, même si l'inclusion des patients du groupe DDS a été réalisée de manière prospective et si l'appariement a permis une comparabilité certaine des 2 groupes, notre étude est rétrospective avec l'utilisation d'une cohorte historique conduisant aux limites habituelles face à ce genre d'étude : modification des pratiques, absence d'aveugle.

L'équipe médicale et paramédicale prenant en charge le patient n'était pas en aveugle du traitement, l'ensemble des patients inclus lors de l'année 2012 recevant la DDS.



Enfin, la période importante, d'une durée de 3 ans, sur laquelle les patients de la cohorte historique ont été sélectionnés constitue aussi un biais à notre étude. En effet, durant ces mois, une évolution des pratiques et des protocoles dans notre service n'est pas à négliger.

### **La DDS a-t-elle une place en neuroréanimation ?**

Il est largement admis que les PAVM entraînent une surmortalité et surmorbidity en Réanimation.

La DDS a montré dans la littérature son efficacité sur le taux de mortalité, que ce soit dans des essais contrôlés randomisés [53, 55] ou dans de récentes et robustes méta-analyses [52, 54, 57] sur une population générale de patients de Réanimation.

Malgré cela, il semble pourtant que la DDS soit très rarement pratiquée dans les services cliniques.

En septembre 2017, nous avons réalisé une évaluation des pratiques dans les unités de Réanimation (chirurgicales, médicales ou polyvalentes) de différents établissements de santé (centres hospitaliers universitaires, centres hospitaliers) via un questionnaire envoyé par mail.

Sur 189 unités de Réanimation interrogées, aucune des 52 unités ayant répondu ne pratique un protocole de DDS. Les principales raisons à cette abstention thérapeutique sont le niveau de preuve insuffisant (67 % des réponses) et la crainte du risque d'émergence de BMR (54 %). Le coût financier ou son inefficacité représentaient respectivement 23 % et 6 % des réponses.

Pourtant, la méta-analyse de Daneman en 2013 [67] regroupant les données microbiologistes de 35 essais contrôlés randomisés portant sur la DDS, réalisés partout dans le monde mais principalement dans toute l'Europe, ne retrouve pas de différence sur l'émergence de

résistance aux antibiotiques. Une diminution du risque de résistance aux céphalosporines et quinolones est même retrouvée dans le sous-groupe de patients infectés à BGN bénéficiant de la DDS. L'économie d'antibiothérapie curative administrée par réduction de l'incidence des PAVM pourrait en être une explication. Toutefois, le risque d'émergence de résistance à long terme reste encore à étudier.

Le coût du protocole de DDS que nous avons utilisé lors de notre étude (hors antibiothérapie systémique) avoisine les 10 euros par jour et par patient. Comparé au surcoût majeur, estimé dans une étude à près de 7000 euros [7], provoqué par un épisode de PAVM en termes de morbidité, de durée d'hospitalisation, de démarches diagnostiques et de thérapies médicamenteuses et non-médicamenteuses, l'argument financier ne semble pas légitime.

La réduction de la durée (en passant de 4 à 2 jours d'administration) pourrait être une évolution dans les protocoles de DDS. En effet, une étude observationnelle de Roquilly en 2016 chez des patients traumatisés crâniens [73] semble montrer que l'administration systémique d'antibiotiques pendant plus de 48 heures avant le diagnostic de PAVM est un facteur de risque de PAVM à germes résistants à l'Augmentin, aux C3G ou aux fluoroquinolones.

La réduction du spectre de l'antibioprophylaxie systémique intraveineuse (en remplaçant la céfotaxime par une C1G de type céfazoline) pourrait aussi être envisagée. En effet, la diffusion pulmonaire des C1G est excellente. Cependant, la résistance naturelle des entérobactéries du groupe 3, tels que *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* et *Morganella morganii*, semble devoir limiter l'utilisation de ce type d'antibiotique dans les protocoles de DDS.

Des modifications de protocole pourraient peut-être entraîner une adhésion plus importante des médecins-réanimateurs en réduisant la crainte du risque de sélection de BMR. Les prochaines recommandations françaises portant sur la prévention des pneumopathies associées aux soins de Réanimation modifieront très probablement nos pratiques dans ce sens.

Un autre point à préciser concerne la population ciblée. L'étude de Melsen en 2012 [74], reprenant les données de l'étude de De Smet en 2009 [53], ne retrouve pas de différence de mortalité entre les patients médicaux ou chirurgicaux. Dans la méta-analyse de Roquilly [52], une analyse en régression semble montrer que l'efficacité de la DDS sur la mortalité augmente avec le taux de mortalité des patients. Ces résultats peuvent laisser penser que l'efficacité de la DDS serait plus intéressante chez les patients de Réanimation les plus graves, à plus haut risque de mortalité et présentant une incidence de PAVM élevée. Les patients cérébro-lésés s'inscrivent par conséquent dans cette dynamique.

## **Conclusion**

L'incidence des PAVM est particulièrement élevée chez les patients cérébro-lésés, associée à une aggravation du pronostic. L'utilisation d'un protocole de DDS avec antibioprophylaxie systémique en association avec un bundle de prévention chez ces patients, comme rapporté dans notre étude, semble avoir un effet significativement favorable sur l'incidence des PAVM sans effet sur l'émergence de bactéries résistantes. Ces observations nous incitent donc à proposer de manière systématique ces procédures lors de la prise en charge des patients traumatisés crâniens graves.

Devant le peu de données concernant l'intérêt de la DDS chez les traumatisés crâniens graves dans la littérature, un essai contrôlé randomisé comparant 2 groupes (DDS versus placebo) de patients, avec des effectifs suffisants pour espérer montrer une différence de mortalité en Réanimation, reste donc à mener.

## **Bibliographie**

1. Savey, A., Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte. Réseau REA-Raisin, France. Résultats 2015. 2017.
2. Chastre, J. and J.Y. Fagon, Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. 165(7): p. 867-903.
3. Safdar, N., C.J. Crnich, and D.G. Maki, The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care*, 2005. 50(6): p. 725-39; discussion 739-41.
4. American Thoracic, S. and A. Infectious Diseases Society of, Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005. 171(4): p. 388-416.
5. Bonten, M.J., M.H. Kollef, and J.B. Hall, Risk factors for ventilator-associated pneumonia: from epidemiology to patient management. *Clin Infect Dis*, 2004. 38(8): p. 1141-9.
6. Comité Technique des Infections Nosocomiales et des infections Liées aux Soins (CTINLS), Définition des infections associées aux soins. 2007.
7. Safdar, N., et al., Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med*, 2005. 33(10): p. 2184-93.
8. Mizgerd, J.P., Acute lower respiratory tract infection. *N Engl J Med*, 2008. 358(7): p. 716-27.
9. Bekaert, M., et al., Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. 184(10): p. 1133-9.
10. Leone, M., et al., Influence on outcome of ventilator-associated pneumonia in multiple trauma patients with head trauma treated with selected digestive decontamination. *Crit Care Med*, 2002. 30(8): p. 1741-6.
11. Nair, G.B. and M.S. Niederman, Ventilator-associated pneumonia: present understanding and ongoing debates. *Intensive Care Med*, 2015. 41(1): p. 34-48.
12. Bonten, M.J., Ventilator-associated pneumonia and the gastropulmonary route of infection: a pendulum. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. 184(9): p. 991-3.
13. Garrouste-Orgeas, M., et al., Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients. A prospective study based on genomic DNA analysis. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997. 156(5): p. 1647-55.
14. Bechis, C., et al., Décontamination digestive sélective en réanimation. Congrès SFAR 2014, 2014. Conférence d'actualisation.
15. Gastmeier, P., et al., Early- and late-onset pneumonia: is this still a useful classification? *Antimicrob Agents Chemother*, 2009. 53(7): p. 2714-8.
16. Restrepo, M.I., et al., Comparison of the bacterial etiology of early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia in subjects enrolled in 2 large clinical studies. *Respir Care*, 2013. 58(7): p. 1220-5.

17. Iregui, M., et al., Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest*, 2002. 122(1): p. 262-8.
18. Lepelletier, D., et al., Retrospective analysis of the risk factors and pathogens associated with early-onset ventilator-associated pneumonia in surgical-ICU head-trauma patients. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2010. 22(1): p. 32-7.
19. Esnault, P., et al., Early-Onset Ventilator-Associated Pneumonia in Patients with Severe Traumatic Brain Injury: Incidence, Risk Factors, and Consequences in Cerebral Oxygenation and Outcome. *Neurocrit Care*, 2017.
20. Pelosi, P., et al., Management and outcome of mechanically ventilated neurologic patients. *Crit Care Med*, 2011. 39(6): p. 1482-92.
21. Société de Neurochirurgie de Langue Française, Traumatismes du crâne et du rachis. ESTEM ed. 1992.
22. Cerf, C., Contusions pulmonaires : aspects physiopathologiques et principes de prise en charge. *Réanimation*, 2007. 16: p. 82-87.
23. Aufinkolk, M., et al., Effect of lung contusion on surfactant composition in multiple-trauma patients. *J Trauma*, 1996. 41(6): p. 1023-9.
24. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation and Société de Réanimation de Langue Française, Prevention of hospital-acquired sepsis in intensive care unit (except cross transmission and neonate). *Ann Fr Anesth Reanim*, 2009. 28(10): p. 912-20.
25. Morris, A.C., et al., Reducing ventilator-associated pneumonia in intensive care: impact of implementing a care bundle. *Crit Care Med*, 2011. 39(10): p. 2218-24.
26. Keyt, H., P. Faverio, and M.I. Restrepo, Prevention of ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a review of the clinically relevant recent advancements. *Indian J Med Res*, 2014. 139(6): p. 814-21.
27. Young, D., et al., Effect of early vs late tracheostomy placement on survival in patients receiving mechanical ventilation: the TracMan randomized trial. *JAMA*, 2013. 309(20): p. 2121-9.
28. Siempos, II, et al., Effect of early versus late or no tracheostomy on mortality and pneumonia of critically ill patients receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*, 2015. 3(2): p. 150-158.
29. Alkhwaja, S., et al., Post-pyloric versus gastric tube feeding for preventing pneumonia and improving nutritional outcomes in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(8): p. CD008875.
30. Siempos, II, K.Z. Vardakas, and M.E. Falagas, Closed tracheal suction systems for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Br J Anaesth*, 2008. 100(3): p. 299-306.
31. Lacherade, J.C., et al., Intermittent subglottic secretion drainage and ventilator-associated pneumonia: a multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010. 182(7): p. 910-7.
32. Muscedere, J., et al., Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*, 2011. 39(8): p. 1985-91.
33. Tokmaji, G., et al., Silver-coated endotracheal tubes for prevention of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(8): p. CD009201.

34. Philippart, F., et al., Randomized intubation with polyurethane or conical cuffs to prevent pneumonia in ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015. 191(6): p. 637-45.
35. Kelly, M., et al., Heated humidification versus heat and moisture exchangers for ventilated adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(4): p. CD004711.
36. Menegueti, M.G., M. Auxiliadora-Martins, and A.A. Nunes, Effectiveness of heat and moisture exchangers in preventing ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a meta-analysis. *BMC Anesthesiol*, 2014. 14: p. 115.
37. Craven, E.D., et al., Hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. 2013.
38. Reper, P., et al., Improving the quality of the intensive care follow-up of ventilated patients during a national registration program. *Public Health*, 2017. 148: p. 159-166.
39. Claridge, J.A., et al., Aerosolized ceftazidime prophylaxis against ventilator-associated pneumonia in high-risk trauma patients: results of a double-blind randomized study. *Surg Infect (Larchmt)*, 2007. 8(1): p. 83-90.
40. Krag, M., et al., Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients. A systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med*, 2014. 40(1): p. 11-22.
41. Knight, D.J., et al., Effect of synbiotic therapy on the incidence of ventilator associated pneumonia in critically ill patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med*, 2009. 35(5): p. 854-61.
42. Manzanares, W., et al., High-dose intravenous selenium does not improve clinical outcomes in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 2016. 20(1): p. 356.
43. Abecasis, F., et al., Is selective digestive decontamination useful in controlling aerobic gram-negative bacilli producing extended spectrum beta-lactamases. *Microb Drug Resist*, 2011. 17(1): p. 17-23.
44. Leone, M., et al., Risk factors for late-onset ventilator-associated pneumonia in trauma patients receiving selective digestive decontamination. *Intensive Care Med*, 2005. 31(1): p. 64-70.
45. Garbino, J., et al., Prevention of severe *Candida* infections in nonneutropenic, high-risk, critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination. *Intensive Care Med*, 2002. 28(12): p. 1708-17.
46. Dahms, R., et al., Selective digestive tract decontamination and vancomycin-resistant enterococcus isolation in the surgical intensive care unit. *Shock*, 2000. 14(3): p. 343-6.
47. Hua, F., et al., Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 10: p. CD008367.
48. Chan, E.Y., Oral decontamination with chlorhexidine reduced ventilator associated pneumonia in patients needing mechanical ventilation for  $\geq 48$  hours. *Evid Based Nurs*, 2007. 10(1): p. 19.
49. Seguin, P., et al., Effect of oropharyngeal povidone-iodine preventive oral care on ventilator-associated pneumonia in severely brain-injured or

- cerebral hemorrhage patients: a multicenter, randomized controlled trial. *Crit Care Med*, 2014. 42(1): p. 1-8.
50. Krueger, W.A., et al., Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: a prospective, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. 166(8): p. 1029-37.
51. Silvestri, L., M.A. de la Cal, and H.K. van Saene, Selective decontamination of the digestive tract: the mechanism of action is control of gut overgrowth. *Intensive Care Med*, 2012. 38(11): p. 1738-50.
52. Roquilly, A., et al., Pneumonia prevention to decrease mortality in intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2015. 60(1): p. 64-75.
53. de Smet, A.M., et al., Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med*, 2009. 360(1): p. 20-31.
54. Price, R., et al., Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, 2014. 348: p. g2197.
55. de Jonge, E., et al., Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2003. 362(9389): p. 1011-6.
56. de La Cal, M.A., et al., Survival benefit in critically ill burned patients receiving selective decontamination of the digestive tract: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Surg*, 2005. 241(3): p. 424-30.
57. Liberati, A., et al., Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): p. CD000022.
58. Silvestri, L., et al., Survival benefit of the full selective digestive decontamination regimen. *J Crit Care*, 2009. 24(3): p. 474 e7-14.
59. Stoutenbeek, C.P., et al., The effect of selective decontamination of the digestive tract on mortality in multiple trauma patients: a multicenter randomized controlled trial. *Intensive Care Med*, 2007. 33(2): p. 261-70.
60. Korinek, A.M., et al., Selective decontamination of the digestive tract in neurosurgical intensive care unit patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med*, 1993. 21(10): p. 1466-73.
61. Gathier, C.S., et al., Preventive Antibiotics and Delayed Cerebral Ischaemia in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage Admitted to the Intensive Care Unit. *Neurocrit Care*, 2016. 24(1): p. 122-7.
62. Leone, M., et al., Variable compliance with clinical practice guidelines identified in a 1-day audit at 66 French adult intensive care units. *Crit Care Med*, 2012. 40(12): p. 3189-95.
63. Cuthbertson, B.H., et al., Clinical stakeholders' opinions on the use of selective decontamination of the digestive tract in critically ill patients in intensive care units: an international Delphi study. *Crit Care*, 2013. 17(6): p. R266.
64. Buelow, E., et al., Effects of selective digestive decontamination (SDD) on the gut resistome. *J Antimicrob Chemother*, 2014. 69(8): p. 2215-23.



65. Leone, M., et al., Long-term (6-year) effect of selective digestive decontamination on antimicrobial resistance in intensive care, multiple-trauma patients. *Crit Care Med*, 2003. 31(8): p. 2090-5.
66. Oostdijk, E.A., et al., Colistin resistance in gram-negative bacteria during prophylactic topical colistin use in intensive care units. *Intensive Care Med*, 2013. 39(4): p. 653-60.
67. Daneman, N., et al., Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2013. 13(4): p. 328-41.
68. C.d.D.C. and H.I.C.P.A. Committee, Guidelines for Preventing Health-Care-Associated Pneumonia. *Respiratory Care*, 2004. 49(8): p. 926-939.
69. Dellinger, R.P., et al., Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*, 2013. 39(2): p. 165-228.
70. Rhodes, A., et al., Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*, 2017. 43(3): p. 304-377.
71. Asehnoune, K., et al., Extubation Success Prediction in a Multicentric Cohort of Patients with Severe Brain Injury. *Anesthesiology*, 2017. 127(2): p. 338-346.
72. Godet, T., et al., Extubation Failure in Brain-injured Patients: Risk Factors and Development of a Prediction Score in a Preliminary Prospective Cohort Study. *Anesthesiology*, 2017. 126(1): p. 104-114.
73. Roquilly, A., et al., Empiric antimicrobial therapy for ventilator-associated pneumonia after brain injury. *Eur Respir J*, 2016. 47(4): p. 1219-28.
74. Melsen, W.G., et al., Selective decontamination of the oral and digestive tract in surgical versus non-surgical patients in intensive care in a cluster-randomized trial. *Br J Surg*, 2012. 99(2): p. 232-7.

# **Effets de la décontamination digestive sélective sur l'incidence des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) chez les patients traumatisés crâniens graves**

## **Introduction**

Les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) constituent la première cause d'infection acquise des patients de Réanimation, particulièrement chez les patients cérébro-lésés. Elles sont associées à une augmentation de la mortalité, de la morbidité et des coûts d'hospitalisation.

Parmi les mesures préventives de PAVM, l'intérêt de la réduction de la colonisation bactérienne par décontamination digestive sélective (DDS) reste discuté. Malgré des résultats discordants entre les nombreux essais randomisés, les dernières méta-analyses concluent à une réduction des PAVM précoces et à une réduction de la mortalité. La crainte de l'émergence croissante de bactéries multi-résistantes (BMR) par la DDS demeure le principal frein à la généralisation de cette pratique en France.

## **Matériel et Méthodes**

Nous avons réalisé une étude monocentrique chez des patients traumatisés crâniens graves admis en Réanimation, comparant un groupe ayant bénéficié d'une procédure de DDS apparié à un groupe « contrôle » tiré d'une cohorte historique et non traité par DDS. Ces 2 groupes étaient appariés sur le sexe, l'âge, le score de Glasgow initial, le score IGS 2 et la présence ou non d'un traumatisme thoracique associé en cas de polytraumatisme.

Les patients du groupe « DDS » bénéficiaient d'un bundle comportant une décontamination digestive quotidienne par application d'une pâte associant polymyxine / tobramycine / amphotéricine B dans la cavité buccale et dans la sonde naso-gastrique durant l'ensemble du séjour en Réanimation, ainsi qu'une antibioprofylaxie systémique par céfotaxime pendant les 4 jours suivant l'intubation oro-trachéale (IOT).

Le critère principal de jugement était le taux de patients ayant développé au moins une PAVM au cours de l'hospitalisation en Réanimation.

Les critères secondaires étaient le délai d'apparition de la première PAVM, la mortalité en Réanimation, la durée d'IOT, la durée de séjour en Réanimation et d'hospitalisation, le taux de patients colonisés par BMR lors de leur séjour en Réanimation, les taux de trachéotomie, de réintubation et de SDRA.

## **Résultats et Discussion**

41 patients ont été inclus dans chaque groupe.

On observe une diminution significative du taux de patients atteints d'au moins une PAVM dans le groupe « DDS » par rapport au groupe « contrôle » (46% versus 73%,  $p = 0,013$ ) (Figure 1).

On retrouve un allongement significatif du délai d'apparition de la première PAVM par rapport à l'admission (moyenne de 7,9 jours versus 4,1 jours,  $p = 0,002$ ) en faveur du groupe « DDS ».

On ne retrouve pas de différence concernant le taux de colonisation par BMR entre les 2 groupes.

## **Conclusion**

En accord avec les résultats des dernières méta-analyses, cette étude retrouve une réduction statistiquement significative concernant le nombre de patients cérébro-lésés atteints de PAVM en Réanimation en faveur du groupe traité par DDS sans émergence de BMR.

## Serment d'Hippocrate

*« En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

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