



HAL
open science

Impact de la dexmedetomidine sur la ventilation non invasive préventive chez le traumatisé thoracique

Baptiste Deletombe

► **To cite this version:**

Baptiste Deletombe. Impact de la dexmedetomidine sur la ventilation non invasive préventive chez le traumatisé thoracique. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-02420635

HAL Id: dumas-02420635

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02420635>

Submitted on 20 Dec 2019

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2017

N°

**Impact de la dexmedetomidine sur la ventilation non invasive préventive
chez le traumatisé thoracique**

**THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE**

DIPLÔME D'ETAT

DELETOMBE Baptiste

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

Le : 25/10/2017

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Pr. PAYEN Jean-François

Membres

Pr. BOSSON Jean-Luc

Pr. BOUZAT Pierre

Dr. TROUVE-BUISSON Thibaut

*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2017-2018

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie

PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

REMERCIEMENTS

Aux patients, d'avoir accepté de participer à cette étude.

Aux membres du jury, d'avoir accepté de juger ce travail.

Au Docteur TROUVE-BUISSON, de m'avoir encadré sans faille dans la conduite de ce projet (3ans !) et de ne pas avoir été victime d'un rapt crapuleux en zone classée rouge par le ministère des affaires étrangères. Sans toi, pas de thèse. Merci.

Au Pr PAYEN, d'avoir été à l'initiative de ce projet depuis le début, de m'avoir fait confiance et d'avoir permis sa réalisation.

Au Pr BOSSON, d'avoir eu l'idée du crossover et d'avoir encadré la partie statistique.

Au Pr BOUZAT, pour avoir écrit les RFE sur le traumatisme thoracique quelques mois trop tard.

A Pauline Manhes, pour ta bonne humeur et ton optimisme sans borne. « T'inquiètes Batistuta », plus qu'un encouragement, un leit-motiv, un mantra.

A toute l'équipe infirmier(e) de la RPC, d'avoir préparé les seringues à toute heure du jour et de la nuit, avec le sourire! Et d'avoir rempli consciencieusement les feuilles de recueil, travail fastidieux mais indispensable. Cette étude est aussi votre étude.

Aux médecins de la RPC, d'avoir accepté de conduire cette étude dans le service, d'avoir inclus des patients malgré la charge de travail supplémentaire.

A Lise Giorgis Allemand pour avoir fait les statistiques de cette étude.

A Claire Chapuis, pour la bibliographie sur la Dexmedetomidine.

A Alexandre Godon pour ton génial protocole de réglage de la VNI. Un jour tu seras professeur.

Au Dr Thomas Mistral, de m'avoir transmis ce projet par manque de temps. En effet, il te manquait trois ans.

A toute l'équipe du CVT (infirmier(e)s, médecins) de m'avoir laissé prendre des gardes au 9^e. A très bientôt.

Aux internes de ma promo, parce que vous êtes de la promo justement...

Aux internes du PAR, avec qui j'ai beaucoup appris (les anciens, Jules, Marion, Clément, Thomas, Thomas, Luc...) ou que j'ai pu maltraiter par inadvertance en garde (les jeunes, ils se reconnaîtront), aux internes de la RPC été 2017 pour avoir écouté mes cours sur la télé-médecine, à tous ceux qui ont participé au screening de VENDETTA 7/7 24/24.

A tous les infirmiers et aides-soignants du PAR, avec qui j'ai plaisir à travailler au quotidien.

Aux médecins du PAR, pour votre accompagnement au long de ces 5 années et pour l'ensemble de ce que vous m'avez enseigné.

Au Dr Cyrille Venet, pour ton accueil dans le monde de l'anesthésie réanimation, pour ta bienveillance et pour m'avoir appris à poser des péridurales.

A l'équipe de VOIRON, soins continus et bloc, qui m'ont permis de débiter « la médecine » en douceur.

A l'équipe de réanimation de CHAMBERY, pour m'avoir permis de prendre pied en réanimation.

A l'équipe moolfree, plus qu'un groupe d'amis, une famille nombreuse, avec un taux de natalité proche des pays du tiers-monde. J'espère qu'on sera amis encore longtemps.

A ma famille, d'être venue et de m'avoir soutenue au long de ces onze années d'études.

Takk til Steinar, Sara, Marita, David & Julia for at de kom heile vegen til Grenoble på framføringa mi.

A Astrid, de m'avoir fait penser à autre chose au cours des derniers mois de rédaction.

A Kristina, d'avoir relu ce patiemment ce travail, d'avoir corrigé l'orthographe, d'avoir empêché Astrid d'éteindre l'ordinateur ou de verser du lait dessus.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	6
SOMMAIRE	8
1. LISTE DES ABREVIATIONS	10
2. RESUME	11
3. INTRODUCTION	12
3.1. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES	12
3.1.1. <i>Epidémiologie</i>	12
3.1.2. <i>Physiopathologie</i>	12
3.1.3. <i>Prise en charge pré hospitalière</i>	13
3.1.4. <i>Prise en charge au déchocage</i>	14
3.1.5. <i>Prise en charge en réanimation</i>	14
3.2. SCORE DE GRAVITÉ DU PATIENT TRAUMATISÉ THORACIQUE	15
3.3. PLACE DE L'ANTALGIE	16
3.4. PLACE DE LA VNI	17
3.5. TOLÉRANCE DE LA VNI	17
3.6. LA DEXMEDETOMIDINE	18
4. MATERIEL ET METHODES	20
4.1. OBJECTIF PRINCIPAL	20
4.2. OBJECTIFS SECONDAIRES	20
4.3. CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL	20
4.4. CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES	20
4.5. SCHÉMA DE LA RECHERCHE	21
4.6. MÉTHODES POUR LA RANDOMISATION ET LE MAINTIEN D E L'AVEUGLE	21
4.7. CRITÈRES D'INCLUSION	22
4.8. CRITÈRES DE NON INCLUSION	22
4.9. PROTOCOLE DE SEDATION PAR DEX	23
4.10. PROTOCOLE D'ANTALGIE	24
4.11. DÉROULEMENT DE LA RECHERCHE	25
4.12. CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES	27
4.13. MÉTHODES STATISTIQUES EMPLOYÉES	27
4.14. CONTRÔLE DE QUALITÉ	28
4.15. CONSIDÉRATION ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES	28
5. RESULTATS	29
5.1. STATISTIQUES DESCRIPTIVES	29
5.2. DURÉE DES SÉANCES DE VNI EN MINUTES AU CYCLE 1	32
5.3. RASS AU CYCLE 1	33
5.4. NOMBRE D'INTERVENTIONS POUR AJUSTEMENT DE L'INTERFACE	34
5.5. EVA DYSPNÉE AU CYCLE 1	35
5.6. EVA DOULEUR AU CYCLE 1	36
5.7. CONSOMMATION DE MORPHINE AU CYCLE 1	37
5.8. GAZOMÉTRIE ARTÉRIELLE AU CYCLE 1	38
5.9. REPRODUCTIBILITÉ : CYCLE 2	41

5.10.	EFFETS INDESIRABLES	43
6.	DISCUSSION	44
7.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	49
8.	ANNEXES	54
	ANNEXE 1 : LISTE DES INVESTIGATEURS	54
	ANNEXE 2 : PROTOCOLE DE RÉGLAGE DE LA VNI	54
	ANNEXE 3 : ECHELLE RASS	54

1. LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARC : Attaché de Recherche Clinique

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

CNIL : Commission Nationale Informatique et Liberté

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRF: Case Report Form = cahier d'observation

CSP : Code de la Santé Publique

DEX : Dexmedetomidine

EI : effet indésirable

EVA : Echelle visuelle Analogique

FiO₂ : Fraction Inspirée en O₂

IOT : Intubation oro-trachéale

PaO₂ : Pression Artérielle en O₂

PaCO₂ : Pression Artérielle en CO₂

PCA : Patient Controlled Analgesia

RASS : Richmond Agitation Sedation Scale

SAOS : Syndrome Apnée Obstructive du Sommeil

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue

TTS : Thoracic Trauma Score

USC : Unité de Soins Continus

VNI : Ventilation Non Invasive

VS-PPC : Ventilation Spontanée en Pression Positive Continue

2. RESUME

3000 décès par an en France font suite à un traumatisme thoracique(1). Le traitement standard comprend l'oxygénothérapie, l'antalgie et la ventilation non invasive (VNI) (2). L'échec de ces techniques non invasives entraîne une intubation oro trachéale et le recours à la ventilation invasive. 20% de ces échecs sont dus à un refus de la VNI par le patient(3)(4)(5). Des études suggèrent une meilleure tolérance de la VNI sous Dexmedetomidine (DEX) (6)(7)(8). L'objectif principal est de comparer la durée des séances de VNI sous DEX et sous placebo chez le patient traumatisé thoracique.

Nous avons conduit une étude interventionnelle monocentrique type crossover en double aveugle contre placebo sur 20 patients au CHUGA dans le service de réanimation polyvalente chirurgicale entre septembre 2015 et février 2017. Tous les patient traumatisés thoraciques non intubés avec un score TTS>6 sont randomisés pour recevoir 4 séances de VNI, deux sous DEX et deux sous PLACEBO après recueil du consentement libre et éclairé. Le critère de jugement principal est la durée en minutes des différentes séances de VNI sous DEX et sous placebo chez un même patient.

99 patients présentant un traumatisme thoracique admis en réanimation ont été screenés du 9 septembre 2015 au 23 février 2017. 20 patients ont été inclus après recueil du consentement éclairé. La durée médiane des séances au cours du cycle 1 sous placebo était 120 (68;287) minutes et 280 (118;450) minutes sous DEX. On observe un effet de la DEX sur la durée de VNI au cycle 1 de 96 [12;180] minutes ($p=0.03$). Ce résultat n'est pas reproductible au cours du cycle 2. L'effet de la DEX est de 13 [-61;87] minutes ($p=0.7$) au cycle 2. Au cours du cycle 1, la médiane du RASS moyen sous PLACEBO était 0 (-0.5;0) versus DEX -0.78 (-1;0). On observe un effet de la DEX sur le RASS moyen qui était significativement plus bas au cours du cycle 1 sous DEX (p valeur=0.004). Ce résultat est reproductible au cycle 2 ($p=0.001$). L'EVA dyspnée est similaire au cycle 1 ($p\leq 0.054$). Il n'y a pas de différence sur les autres critères étudiés.

Au cours du cycle 1, les séances de VNI sont plus longues sous DEX ($p=0.03$) et le RASS moyen plus bas sous DEX ($p=0.03$). Seul l'effet sur le RASS est reproductible au cycle 2 ($p=0.001$). Il n'y a pas de facteurs confondants : sédation par hypnotiques, anxiolytiques ou neuroleptiques, douleur ou agitation incontrôlée. La consommation de morphine est similaire sous traitement DEX et PLACEBO. L'analyse des gaz du sang montre une stabilité au cours du temps des $\Delta PaCO_2$, ΔpH , $\Delta PaO_2/FiO_2$. LA DEX n'aggrave pas les patients sur le plan respiratoire malgré son effet sédatif. L'évolution des patients est favorable sur le plan respiratoire : aucun patient n'est intubé au cours de l'étude. Il n'a été décrit aucune complication majeure à l'utilisation de la VNI : aucune majoration de pneumothorax n'est apparue au cours de l'étude. La DEX par son effet sédatif allonge la durée des séances de VNI chez le patient traumatisé thoracique, améliore le confort de ces patients sous VNI et ne dégrade pas leur gazométrie artérielle.

Mots clés : *dexmedetomidine, ventilation non invasive, RASS, thoracic trauma score, sédation, douleur, traumatisme thoracique*

3. INTRODUCTION

3.1. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

3.1.1. EPIDEMIOLOGIE

Un traumatisme thoracique grave est responsable de 3000 décès par an en France(1). Les deux mécanismes principaux décrits sont les lésions directes par écrasements et les phénomènes de décélération. L'accidentologie routière et les chutes de grande hauteur sont les principaux pourvoyeurs de traumatismes thoraciques (1,9). Ces traumatismes thoraciques sont associés dans 50% des cas à un polytraumatisme (9,10) avec comme lésions fréquemment associés les traumatismes crâniens (25% des cas) et abdominaux (25% des cas)(9). La gravité est variable, cependant, la mortalité imputable chez le polytraumatisé varie entre 25% et 60% en fonction des études (11–13). On distingue les traumatismes fermés des traumatismes pénétrants qui concernent 4 à 8% des traumatismes thoraciques (9).

3.1.2. PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes de décélération induisent des lésions à type de contusion pour les organes pleins (cœur, poumon) et de rupture pour les organes creux (trachée, aorte) (14). La physiopathologie du traumatisme thoracique fermé comprend des troubles de la mécanique ventilatoire et des inadéquations du rapport ventilation perfusion (1,15). Les troubles de la mécanique ventilatoire peuvent être directs (fractures ou volet costal) ou liés à une réduction de la compliance thoracique (hémothorax, pneumothorax). Ils s'associent à une augmentation du travail inspiratoire et expiratoire (risque d'épuisement). La décélération brutale induit des contusions intra-parenchymateuses notamment au sein de la micro circulation qui provoquent une hémorragie intra alvéolaire responsable d'un collapsus alvéolaire et d'atélectasies. Ceci altère la fonction de la membrane alvéolo-capillaire et aboutit à une modification du rapport ventilation perfusion. Ces mécanismes sont responsables d'une altération importante de l'hématose (hypoxie, hypercapnie) pouvant rapidement mettre en jeu le pronostic vital.

3.1.3. PRISE EN CHARGE PRE HOSPITALIERE

40% des patients présentant un traumatisme thoracique nécessitent une intubation oro-trachéale (IOT) en préhospitalier et 8% nécessitent un drainage pleural. Ces pourcentages augmentent avec la gravité du traumatisme (9). La gravité patente ou potentielle des traumatismes thoraciques nécessite leur prise en charge au sein d'un réseau de soin assurant une évaluation médicale précoce. L'orientation vers un centre de traumatologie de niveau adapté réduit la mortalité des patients polytraumatisés (16). L'évaluation de la gravité en traumatologie fait appel à des critères objectifs. Le premier système de gradation a été créé en 1986 par l'ACS-COT (17). Ce système de gradation est utilisé par les équipes préhospitalières Anglo-Saxonnes. Il comprend 4 axes : évaluation physiologique (Glasgow Coma Scale, Pression Artérielle Systolique, Fréquence Respiratoire) ; évaluation anatomique (caractère pénétrant, atteinte axiale ou périphérique) ; évaluation du mécanisme (notion de cinétique) ; évaluation du terrain (enfants, patient âgé, femmes enceintes). Ce système a été repris en France en 2002 dans les critères de Vittel. En plus des critères de l'ACS-COT, le score de Vittel tient compte des manœuvres de réanimation préhospitalières engagées : IOT, remplissages, amines et pantalon antichoc. Depuis 2007 il est utilisé à Grenoble les critères ABC du RENAU (Réseau Nord Alpin des Urgences) (18).

- A = patient instable malgré les manœuvres de réanimation
- B = patient stabilisé par les manœuvres de réanimation
- C = patient stable, gravité potentielle sur le mécanisme, la cinétique, le terrain et l'environnement.

Une hypoxie, une hypotension, le mécanisme lésionnel et en particulier le caractère pénétrant (2) sont des critères de gravités chez le patient présentant une suspicion de traumatisme du thorax. Chez le traumatisé thoracique la SFAR (2) recommande l'usage du score MGAP (19) qui prend en compte l'âge, le score de Glasgow, l'hémodynamique et le caractère pénétrant des lésions.

3.1.4. PRISE EN CHARGE AU DECHOCAGE

L'accueil du polytraumatisé au Déchocage comprend la stabilisation de l'hémodynamique (utilisation d'amines vasopressives, remplissage vasculaire, transfusion, drainages pleuraux ou médiastinaux guidés par la FAST échographie) et de l'état respiratoire (intubation oro-trachéale après drainage d'un éventuel pneumothorax). La réalisation d'une angiotomodensitométrie corps entier est indiquée chez les patients stabilisés sur le plan hémodynamique et respiratoire afin d'établir un bilan lésionnel exhaustif. Certaines lésions thoraciques relèvent d'une prise en charge chirurgicale urgente (plaie pénétrante de l'aire cardiaque) (20) ou en radiologie interventionnelle (lésion de l'isthme aortique) (21).

3.1.5. PRISE EN CHARGE EN REANIMATION

Le traitement standard comprend, outre l'oxygénothérapie, des thérapeutiques visant à recruter les zones atelectasiées ou condensées afin de corriger les échanges gazeux. L'analgésie, la kinésithérapie respiratoire intensive et la ventilation non invasive (VNI) sont devenues les standards de soins pour ces patients (2). La VNI tient une place centrale dans le recrutement du parenchyme pulmonaire, grâce à l'application d'une pression positive sur l'ensemble du tractus respiratoire, via un masque facial étanche. De plus, la VNI permet de prévenir l'épuisement en diminuant le travail musculaire inspiratoire (aide inspiratoire, PEP) et assure l'oxygénation du patient par augmentation de la fraction inspirée en oxygène. L'échec des techniques non invasives se traduit soit par un défaut d'oxygénation (hypoxie),

soit par un épuisement du patient conduisant à une baisse de la ventilation alvéolaire (acidose respiratoire avec hypercapnie). L'intubation orotrachéale (IOT) avec ventilation invasive est alors nécessaire pour assurer l'hématose du patient. La ventilation invasive allonge cependant de manière importante la durée de séjour en réanimation et expose au risque d'infections respiratoires (pneumopathie acquise sous ventilation mécanique) (22,23).

3.2. SCORE DE GRAVITE DU PATIENT TRAUMATISE THORACIQUE

Le Thoracic Trauma Score (TTS) (24) est un score clinique composite côté sur 25 qui est prédictif de la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) lorsqu'il est supérieur à 12, avec une sensibilité de 95% (25). De plus, il existe une relation linéaire entre ce score et la gravité du SDRA. Une étude récente montre que tous les patients décédés de complications imputables au traumatisme thoracique présentaient un $TTS > 6$ (26). Le risque d'intubation, le taux de mortalité et la durée de séjour sont également plus élevés en cas de $TTS > 7$ (27). Le score TTS comprend des critères cliniques et anatomiques reflétant la gravité du patient. Sa réalisation est simple et reproductible.

Le score AIS est le score de référence en traumatologie. Il est corrélé à la mortalité en traumatologie thoracique (9). Cependant c'est un score anatomique qui ne tient pas compte de la sévérité clinique du patient (âge, retentissement sur l'hématose) et il est moins prédictif de son évolution.

Grade	PaO ₂ /FiO ₂	Rib fracture	Contusion	Pleural involvement	Age	Points
0	>400	0	None	None	<30	0
I	300–400	1–3	1 lobe, unilateral	PT	30–41	1
II	200–300	3–6	1 lobe bilateral or 2 lobes unilateral	HT/HPT unilateral	42–54	2
III	150–200	>3 bilateral	<2 lobes bilateral	HT/HPT bilateral	55–70	3
IV	<150	Flail chest	<2 lobes bilateral	TPT	>70	5

PT, pneumothorax; HT, haemothorax; HPT, haemopneumothorax; TPT, tension pneumothorax. For calculation of the total score, all categories were summed. A minimum value of 0 points and a maximum value of 25 points can be achieved.

*Appraisal of Early Evaluation of Blunt Chest Trauma:
Development of a Standardized Scoring System for Initial
Clinical Decision Making
Hans-Christoph Pape J Trauma. 2000;49:496–504.*

3.3. PLACE DE L'ANTALGIE DANS LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT TRAUMATISE THORACIQUE

La gestion de l'antalgie tient une place centrale dans la prise en charge du traumatisme thoracique en réanimation (28). L'évaluation de la douleur se fait par l'usage de l'Echelle Visuelle Analogique (EVA) ou de l'Echelle Visuelle Numérique (EVN) (29). Les sociétés savantes recommandent une prise en charge multimodale de la douleur associant des antalgiques opiacés et un usage de la kétamine si la douleur n'est pas contrôlée (EVA>3 malgré une titration en opiacés) (2). Enfin, une technique d'anesthésie locorégionale doit-être proposée systématiquement à tout patient dont la douleur n'est pas contrôlée malgré le traitement antalgique classique (2). Il a été montré que l'utilisation de l'analgésie par cathéter péridural est efficace sur l'antalgie, diminue le nombre de pneumopathies (28) et augmente le volume courant des patients en bénéficiant (30). Cependant cette technique présente de nombreuses contre-indications (traumatisme rachidien, troubles de la coagulation) dans le contexte post traumatique (28).

3.4. PLACE DE LA VNI DANS LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT TRAUMATISE THORACIQUE

La VNI est reconnue comme un traitement du traumatisé thoracique fermé avec un grade B depuis 2006 (31) ce qui a été confirmé par les RFE de la Société Française d'Anesthésie Réanimation de 2015 (2). La VNI est indiquée en cas d'hypoxie, dès lors qu'il n'existe pas de pneumothorax complet. Son efficacité doit cependant être réévaluée rapidement (1h) pour ne pas retarder une éventuelle intubation. La VNI diminue le travail respiratoire, favorise le recrutement et permet l'oxygénation du patient. L'effet protecteur de la VNI chez le traumatisé thoracique est confirmé dans la littérature, avec une baisse de la ventilation invasive, une baisse de la mortalité, une baisse de la durée de séjour en réanimation et une baisse du taux de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (22,23,32–35). Hernandez et al ont montré au cours d'un essai randomisé le bénéfice de la VNI contre une prise en charge standard du traumatisé thoracique (33). Chez le traumatisé thoracique, la prévention efficace de l'épuisement respiratoire (1^{ère} cause d'intubation chez le traumatisé thoracique (33)) peut nécessiter des durées de ventilations non invasive totales prolongées (33).

3.5. TOLERANCE DE LA VNI

L'échec de la VNI défini par une impossibilité de poursuivre la séance reste fréquent (10 à 20 % selon les études) (3)(4)(5). Il peut être lié soit à la nécessité d'une IOT pour administrer une ventilation invasive, soit au refus du patient pour cause d'intolérance du masque (10% à 20% des échecs de VNI). Ce refus est associé à des composantes d'angoisse et de claustrophobie. Ce pourcentage de refus a été obtenu chez des patients victimes de détresse respiratoire aiguë d'origine médicale (insuffisance cardiaque gauche avec œdème aiguë pulmonaire, décompensation de Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive) qui sont des patients habituellement peu algiques. Le taux de refus constaté est plus élevé chez le patient traumatisé présentant un stimulus douloureux important. Afin d'améliorer la tolérance du

patient à la VNI, les sédations classiquement disponibles sont le propofol et le midazolam. Ces deux médicaments sont responsables d'un important effet dépresseur respiratoire et le midazolam présente un risque d'accumulation en cas d'administration prolongée. Leur usage est par conséquent très limité dans le cadre de la VNI en réanimation.

3.6. LA DEXMEDETOMIDINE

Dans ce contexte, un nouveau médicament a récemment obtenu une AMM en réanimation. La Dexmedetomidine (DEX), agoniste alpha2 central, possède des propriétés à la fois sédatives, anxiolytiques, analgésiques et ne présente pas d'effet dépresseur respiratoire. L'indication retenue par l'AMM est la sédation en USI (Unité de Soins Intensifs) chez l'adulte nécessitant un état de sédation pas plus profond que celui permettant une réponse à un stimulus verbal (correspondant à un score de 0 à -3 sur l'échelle de vigilance-agitation de Richmond (RASS) décrite en annexe 3) (36). Il présente un effet sympatholytique traduit en clinique par une baisse de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle. Il n'induit pas d'effet dépresseur respiratoire. Sa demi-vie est de 2h et son élimination essentiellement hépatique. L'administration de la dexmedetomidine en association avec des anesthésiques, sédatifs, hypnotiques et opioïdes peut entraîner une potentialisation des effets. Des études spécifiques ont confirmé ces effets avec l'isoflurane, le propofol, l'alfentanil et le midazolam. La possibilité d'une augmentation des effets hypotenseurs et bradycardisants doit être prise en compte chez les patients recevant d'autres médicaments entraînant ces effets, comme les bêtabloquants. Son utilisation la mieux décrite reste le sevrage de la ventilation invasive où elle a prouvé son intérêt vis à vis des sédations standard (propofol, midazolam) en permettant une extubation plus précoce et une meilleure communication du patient vis à vis de la douleur (37). Les patients traités par DEX décrivent de plus un meilleur confort. Le service médical rendu par la DEX est jugé important dans par l'HAS. Enfin la DEX a une action indépendante

des récepteurs GABA (contrairement aux benzodiazépines et au propofol). Cette absence d'action GABA pourrait se traduire par un taux de confusions mentales inférieur aux autres molécules testées (38). L'utilisation de la DEX au cours de la VNI a fait l'objet de plusieurs études. Celles-ci suggèrent un effet de la DEX sur l'angoisse et l'agitation. En effet, la DEX diminue le score RASS des patients sous VNI au cours du temps (7). Le délai d'intubation chez des patients en SDRA bénéficiant de VNI préventive est significativement plus long sous DEX, suggérant une meilleure tolérance de la technique (6). Enfin la DEX allonge la durée totale de VNI en heures au cours du séjour en réanimation (8). Cependant la plupart des articles de la littérature sur la tolérance de la VNI s'intéressent à des patients médicaux, peu algiques. Les doses moyennes de DEX faibles utilisées dans certains articles négatifs (8) font évoquer des posologies insuffisantes. Ces données ne sont donc pas extrapolables directement aux patients en échec de VNI ou douloureux qui pourrait retirer un bénéfice plus important de la DEX.

4. MATERIEL ET METHODES

4.1. OBJECTIF PRINCIPAL

L'objectif principal de cette étude est la comparaison de la durée des séances de VNI sous DEX et sous placebo chez le patient traumatisé thoracique fermé.

4.2. OBJECTIFS SECONDAIRES

- Démontrer l'amélioration de la tolérance du patient lors de la séance de VNI sous DEX via des éléments d'hétéro évaluation, d'autoévaluation (EVA dyspnée, EVA douleur) et la consommation d'antalgiques pendant les séances.
- Comparer les critères gazométriques avant et après les séances de VNI.
- Evaluer la sécurité : recueil du nombre d'effets indésirables imputables à la DEX au cours des séances.

4.3. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Le critère de jugement principal est la durée en minutes des séances de VNI avec et sans DEX.

4.4. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES

Comparaison de la tolérance du patient :

- Echelle RASS horaire
- Nombre d'interventions totales nécessaires pour ajustement de l'interface
- Auto évaluation par le patient (EVA dyspnée, EVA douleur)
- Posologie en mg de morphine et de kétamine consommées pendant les séances.

Comparaison de l'efficacité des séances par gazométrie artérielle (entre le début et la fin de la séance en fonction du type de sédation) :

- Variation de la PaCO₂
- Variation du rapport PaO₂/FiO₂
- Variation du pH

Evaluation de la sécurité :

- Effets indésirables de la DEX ayant nécessité un traitement

4.5. SCHEMA DE LA RECHERCHE

Il s'agit d'un essai clinique de phase 4 mono centré au CHU de Grenoble Alpes, dans les 3 services de réanimation chirurgicale (réanimation polyvalente chirurgicale, cardio vasculaire et thoracique et neurochirurgicale) prospectif, en crossover, en triple insu (patient, investigateur, statisticien), contre placebo selon un protocole croisé sur deux jours.

4.6. METHODES POUR LA RANDOMISATION ET LE MAINTIEN D E L'AVEUGLE

La randomisation non-stratifiée était centralisée selon le protocole du CIC. La randomisation avait lieu après consentement libre, éclairé et écrit du patient pour son inclusion dans le protocole. Selon le numéro d'inclusion du patient, l'investigateur principal remettait en aveugle à l'infirmière en charge de la préparation des seringues (en ouvert) une enveloppe cachetée comprenant les traitements à préparer selon une liste de randomisation préalable. Cette infirmière n'avait pas en charge le patient et travaillait dans un secteur différent de celui où est hospitalisé le patient. L'IDE en ouvert transmettait les seringues étiquetées, indistinguables à l'IDE en charge du patient. La DEX et le placebo (sérum physiologique) sont tous deux limpides et incolores.

4.7. CRITERES D'INCLUSION

- Patient hospitalisé en réanimation ou Unité de Soins Continus (USC)
- Patient présentant un traumatisme thoracique fermé non intubé (score TTS > 6)
- Présence d'un cathéter de pression artérielle invasive
- Patient affilié à la sécurité sociale
- Patient majeur

4.8. CRITERES DE NON INCLUSION

- EVA repos > 3
- Agitation avec RASS > 2
- Patient sous Dexdor ou ayant reçu un alpha 2 agoniste dans les 8 dernières heures
- Patient ayant reçu comme sédation : propofol, midazolam, kétamine à dose sédative (> 0,2 mg/kg/h)
- Patient sous psychotropes Patient sous VNI à domicile (sauf VS-PPC pour SAOS)
- Patient sous tutelle ou curatelle
- Femme enceinte
- Analgésie par Cathéter péridural
- Traitement au long cours par neuroleptiques
- Contre-indications à la VNI :
 - Patient non coopérant ou agité
 - Intubation imminente
 - Coma
 - État de choc, arythmie ventriculaire graves
 - Pneumothorax complet non drainé
 - Obstruction des voies aériennes supérieures
 - Vomissements incoercibles

- Hémorragie digestive haute
- Traumatisme crânio-facial grave
- Tétraplégie traumatique
- Contre-indication à la DEX :
 - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
 - Bloc atrio ventriculaire de haut grade sauf si pacemaker.
 - Hypotension artérielle non-contrôlée.
 - Pathologies cérébrovasculaires aiguës.

4.9. PROTOCOLE DE SEDATION PAR DEX

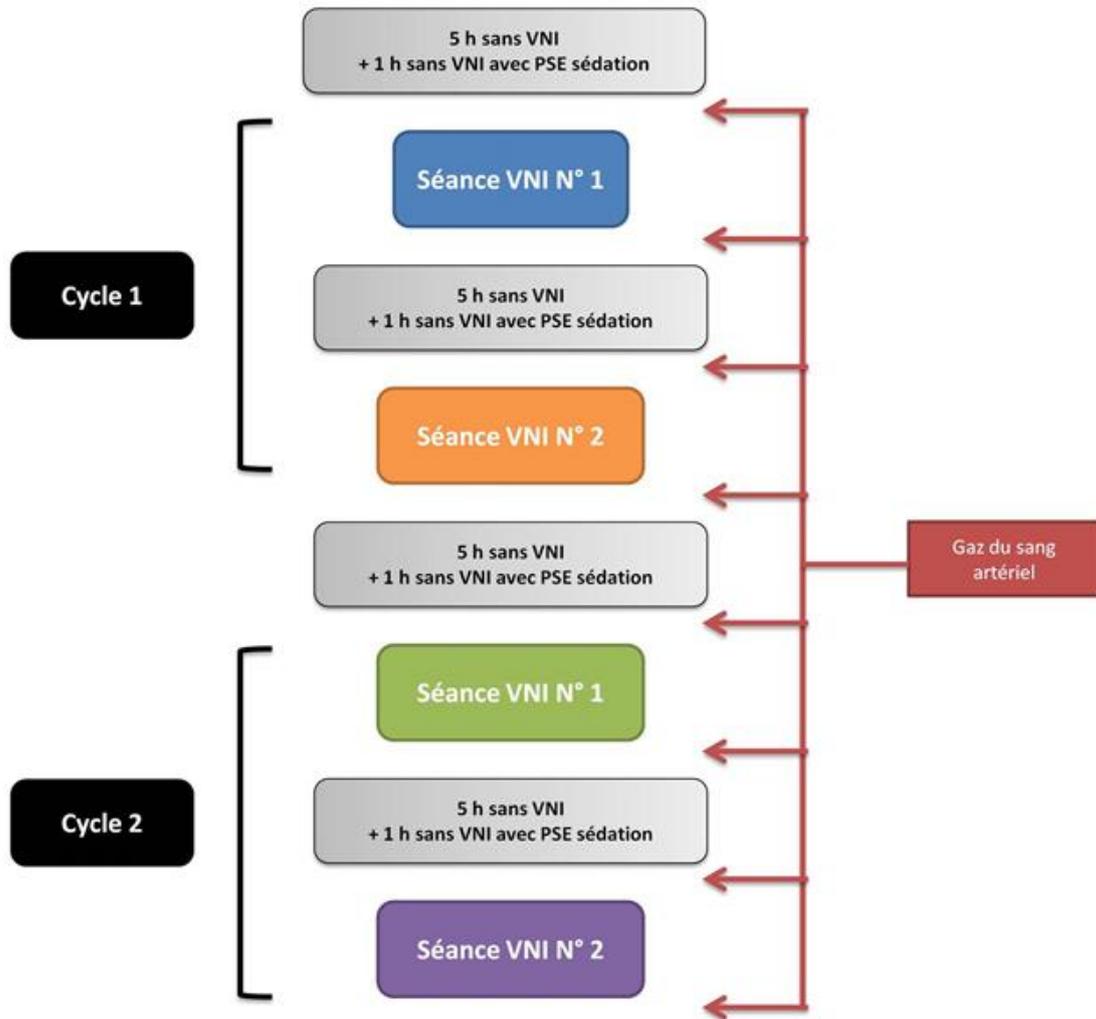
Les patients sont mis sous perfusion de dexmedetomidine ou placebo 60 minutes avant la séance de VNI au pousse-seringue électrique. La VNI était réglée selon le protocole en ANNEXE 2. La vitesse du pousse seringue en ml/h correspond à la posologie de 0,7 µg/kg/h de dexmedetomidine. Cette vitesse est la même pour les deux seringues. La dexmedetomidine présente un modèle à deux compartiments. Chez les volontaires sains, une phase de distribution rapide est observée avec une estimation centrale de la demi-vie ($t_{1/2\alpha}$) à environ 6 minutes. La dose initiale est de 0,7 microgrammes/kg/h qui peut être ajustée par paliers allant de 0,2 microgrammes/kg/h toutes les 60 minutes pour atteindre le niveau de sédation désiré : RASS [0 ; -3]. La dexmedetomidine a un effet puissant et la vitesse de perfusion est donnée par heure. Après ajustement de la dose, un nouveau niveau stable de sédation peut ne pas être atteint avant une heure. La dose maximale recommandée de 1,4 microgrammes/kg/h ne doit pas être dépassée. L'utilisation d'une dose de charge de Dexdor n'est pas recommandée et est associée à une augmentation des effets indésirables. Les données

d'utilisation de Dexdor sont limitées à 14 jours. On respecte une période de 6h wash-out entre les séances basée sur la demi-vie contextuelle du médicament de 1h soit 6 demi-vies contextuelles (environ 98% de la dose éliminée). Dans le contexte de la réanimation, l'utilisation de la demi-vie contextuelle est plus pertinente que la demi-vie indiquée dans la RCP (39). Le patient bénéficie donc au total de 4 séances de VNI durant la durée de l'étude. La stabilité de la DEX est de 24h, les seringues sont donc préparées avant chaque cycle de VNI (un cycle = 2 séances + wash-out, durée maximale totale d'un cycle = 22h).

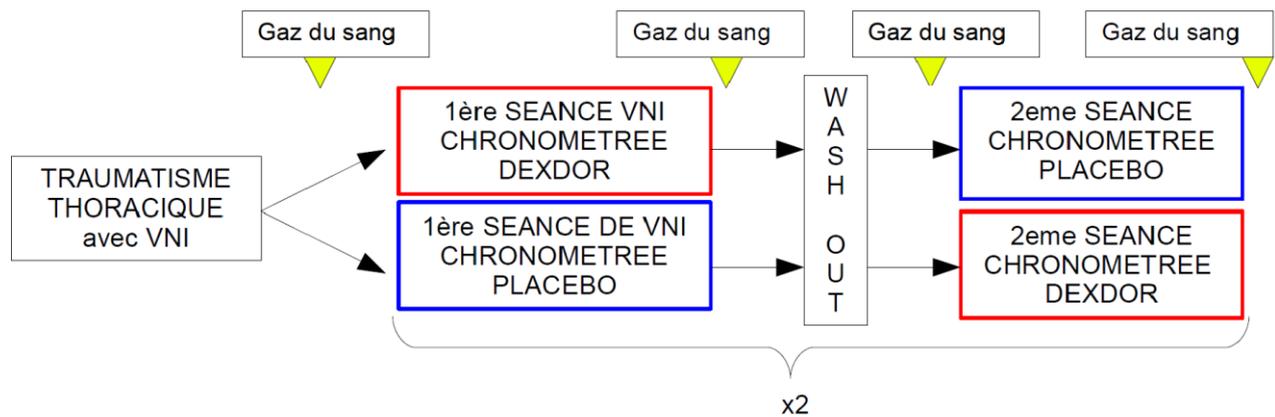
4.10. PROTOCOLE D'ANTALGIE

Un protocole d'antalgie a été appliqué pour tous les patients inclus. Avant chaque séance, si l'EVA repos > 4 : une titration en morphine est débutée 30 minutes avant le début la séance par une injection de 2 mg de morphine toutes les 5 minutes par l'infirmière en charge du patient. L'objectif est une EVA $< 3/10$. Pendant chaque séance, quel que soit l'EVA : le patient bénéficie d'une Patient Controlled Analgesia (PCA), avec pousse-seringue de morphine asservi à la demande du patient délivrant des bolus de 1mg de morphine avec une période réfractaire de 7 minutes, sans dose maximale sur 4h. Une adjonction de kétamine est possible à la discrétion du clinicien à la dose de 1 mg/ml.

4.11. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE



Tous les patients inclus sont randomisés pour recevoir 4 séances de VNI sous DEX ou placebo. Les deux premières séances constituent le cycle 1 et servent au critère de jugement principal. Les deux dernières séances constituent le cycle 2 et servent à vérifier la reproductibilité des résultats. Il est observé entre chaque séance un Wash-out de 6h pour éviter un « carry-over effect ».



L'administration de DEX ou de placebo suit un schéma inversé. Le patient est randomisé pour recevoir :

- DEX placebo DEX placebo ou
- placebo DEX placebo DEX.

Toutes les séances sont interrompues selon les critères d'interruption de VNI suivants :

- RASS > 2
- Arrachage du masque facial
- Refus du patient de poursuivre la séance
- Critères de ventilation invasive remplis (33) :
 - Arrêt cardiaque ou respiratoire
 - Pauses cardiaques ou respiratoires avec $FC < 50$ et perte de conscience ou gasping
 - Agitation majeure avec RASS > 4
 - Incapacité à drainer les sécrétions pulmonaires
 - Instabilité hémodynamique sans réponse au remplissage ni aux amines
 - Hypoxémie réfractaire avec $SaO_2 < 85\%$ malgré Fraction inspirée en oxygène

(FiO₂)>80%

- Acidose respiratoire avec pH <7,25
- Survenue d'un évènement indésirable grave

4.12. CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES

Le nombre de sujets à inclure est de 20 patients sur une période de 2 ans. Le calcul du nombre de sujets nécessaires est basé sur une durée moyenne de séance de VNI de 3h (avec un écart type de 2h) dans le groupe placebo. Nous faisons l'hypothèse d'un delta de 2h entre les deux groupes. Ce qui pour une puissance de 80%, un risque alpha de 5% et un coefficient de corrélation de 0,7 amène à inclure 8 patients par séquence.

4.13. METHODES STATISTIQUES EMPLOYEES

Les analyses statistiques ont été réalisées par l'ingénieur statisticienne Lise Giorgis Allemand de la cellule data stat du CHU Grenoble Alpes sous la responsabilité du Pr J.L. Bosson, après les procédures habituelles de data management et gel de base, à l'aide du Logiciel STATA® version 11 ou supérieure (Stata Corporation 4905 Lakeway Drive College Station, TX 77845 USA). Le seuil de signification est fixé à 5%.

L'analyse descriptive porte sur l'ensemble des variables recueillies. Elle utilise les descripteurs usuels (nombre et fréquence pour les variables qualitatives, et moyenne et écart-type ou médiane et interquartile pour les variables continues, selon la distribution des données).

L'analyse statistique prévue est un test de comparaison de moyennes avec la méthode CROS analysis (Senn 2002 section 3.6) si la différence des deux traitements suit une loi

normale. Si la différence des valeurs ne peut être transformée pour être normale, le test U de Mann Whitney est utilisé comme une alternative non paramétrique à la méthode CROS.

4.14. CONTROLE DE QUALITE

Un attaché de recherche clinique mandaté par le promoteur a visité de façon régulière le centre investigateur, lors de la mise en place de la recherche, une ou plusieurs fois en cours de recherche selon le rythme des inclusions et en fin de recherche. Les éléments à revoir lors de ces visites ont été définis à la visite de pré-procédure en collaboration avec l'équipe investigatrice. Toutes les visites ont fait l'objet d'un rapport de monitoring par compte-rendu écrit.

4.15. CONSIDERATION ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Est V le 01/07/2015 et l'autorisation de l'ANSM le 16/06/2015. Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé au CIC de Grenoble dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004. Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de référence » (MR-001) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'information, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 5 janvier 2006. Le CHU de Grenoble a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de référence ». Cette recherche est enregistrée dans la base européenne EudraCT sous le n° 2015-002210-71 conformément à l'art. L1121.15 du code de la santé publique. Cette recherche est enregistrée sur le site <http://clinicaltrials.gov/>

5. RESULTATS

5.1. STATISTIQUES DESCRIPTIVES

99 patients présentant un traumatisme thoracique admis en réanimation ont été screenés du 9 septembre 2015 au 23 février 2017. 20 patients ont été inclus après recueil du consentement éclairé. 1 patient a été exclu de l'étude sans avoir reçu de traitement car il était inclus à tort (inclusion concomitante dans une autre étude). 1 patient n'a pas participé au cycle 2. Parmi les patients screenés 14 patients ont exprimé leur refus de participer à l'étude ou étaient inaptes à consentir. 11 présentaient un score TTS <6 et 15 patients présentaient une contre-indication à la VNI. Douze patients étaient intubés au moment du screening.

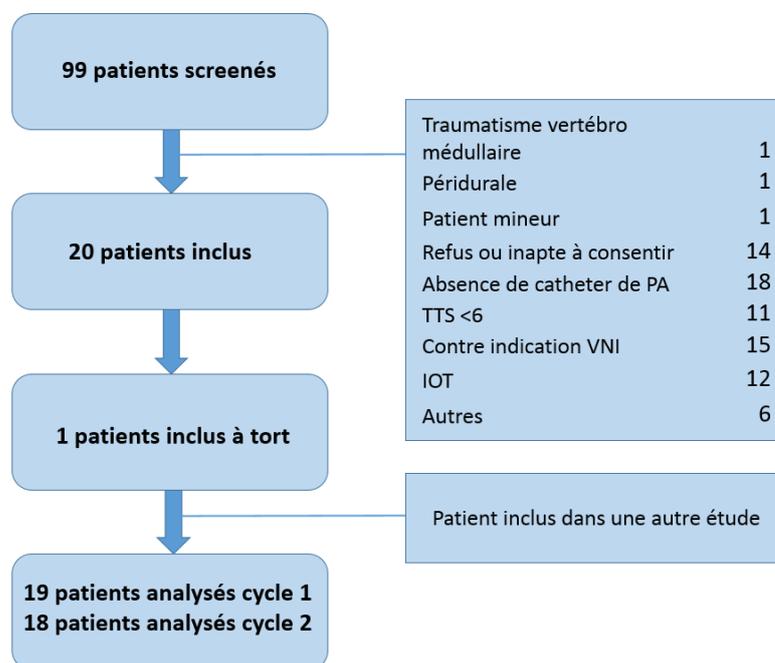


Figure 1
Flow chart

18 hommes et 2 femmes ont été inclus. L'âge médian était de 56 (29; 67) ans. La durée d'inclusion dans le protocole variait entre 18 et 48h au maximum. Le score TTS médian à l'inclusion est de 9 (7;10), le score AIS thorax médian est de 4 (4;4) et l'IGS 2 médian 32

(21.7;36.5). 15 patients présentaient un pneumothorax documenté à l'inclusion. 11 patients étaient porteurs d'au moins 1 drain thoracique. 4 Patients présentaient un pneumothorax minime non drainable. 2 patients avaient entre 1 et 3 côtes fracturées. 5 patients avaient entre 3 et 6 côtes fracturées. 4 patients avaient plus de 3 côtes bilatérales fracturées. 8 patients présentaient un volet thoracique. La fréquence respiratoire médiane à l'inclusion était de 17 (14;19) cycles par minutes et la saturation médiane 100% (98;100). L'EVA médiane à l'inclusion est de 2 (0;2). 11 patients présentaient un traumatisme rachidien associé.

	N	Tous (N=2)		AB		BA		Total	
		p50	p25	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Age du patient	19	56	29	67					
Score TTS à l'inclusion	19	9	7	10					
EVA à l'inclusion	19	2	0	2					
EVA dyspnée à l'inclusion	18	2	0	5					
Fréquence cardiaque (bpm)	19	92	75	112					
Pression artérielle moyenne (mmHg)	19	90	80	98					
Fréquence respiratoire (c/mn)	19	17	14	19					
Posologie noradrénaline (mg/h)	19	0	0	0					
SpO2 (%)	19	100	98	100					
gaz du sang PaO2	19	13.9	12.5	18					
gaz du sang PaCO2	19	5.8	5	6.3					
gaz du sang pH	19	7.4	7.3	7.4					

	AB	BA	Total
	N	(%)	N (%)
Glascow inclusion			
14	2	(20)	0 (0) 2 (10)
15	8	(80)	9 (90) 17 (85)
Manquant	0	(0)	1 (10) 1 (5)
RASS inclusion			
-1	1	(10)	0 (0) 1 (5)
0	9	(90)	9 (90) 18 (90)
Manquant	0	(0)	1 (10) 1 (5)
BMI inclusion			
Normal	4	(40)	3 (30) 7 (35)
Overweight	4	(40)	4 (40) 8 (40)
Moderately obese	1	(10)	1 (10) 2 (10)
Severely obese	1	(10)	1 (10) 2 (10)
Manquant	0	(0)	1 (10) 1 (5)

Figure 2 : Caractéristiques à l'inclusion (A=Placebo, B=DEX)

	Total (n=19)
Pneumothorax [n]	15
- drainé	11
- non drainable	4
Traumatisme rachidien	11
Fractures costales	
- 1 à 3	2
- 3 à 6	5
- plus de 3 bilatérales	4
- volet costal	8

Figure 3 : Caractéristiques traumatologiques à l'inclusion

La dose médiane de DEX reçue est de 0.7 µg/kg/h (0.4-0.7).

	N	p50	min	p25	p75	max	SD	Variance
Cycle 1, vitesse PSE au début de la séance sous A	19	5	1.8	4	6	8	1.4	1.9
Cycle 1, vitesse PSE à la fin de la séance sous A	19	5	1.8	4	6	8	1.5	2.4
Cycle 1, vitesse PSE au début de la séance sous B	19	5	3	4	6	9.2	1.6	2.5
Cycle 1, vitesse PSE à la fin de la séance sous B	19	5	1.8	4	6	9.2	2.0	4.1
Cycle 1 séance sous A, dose moyenne de DEX (en µg/kg/h)	19	0.7	0.2	0.5	0.7	1.3	0.2	0.05
Cycle 1 séance sous B, dose moyenne de DEX (en µg/kg/h)	19	0.7	0.2	0.4	0.7	1.3	0.2	0.06

Figure 4 : Vitesse de PSE (A =placebo, B = DEX)

	Séance sous A	Séance sous B
posologie psychotropes		
non	18	18
tranxene 20mg à minuit		1
tranxene 20 mg 18h00	1	
manquant	1	1
Arrêt = RASS > 2		
Non	18	18
Oui	1	1
manquant	1	1
Arrêt = arrachage masque		
Non	16	17
Oui	3	2
manquant	1	1
Arrêt = Refus poursuite séance		
Non	4	5
Oui	15	14
manquant	1	1
Arrêt = Critères VI remplis		
Non	19	19
manquant	1	1
Arrêt = survenue EI grave		
Non	19	19
manquant	1	1

**Figure 2 : Motifs d'arrêts de la VNI
A=Placebo B=DEX**

5.2. DUREE DES SEANCES DE VNI EN MINUTES AU CYCLE 1

La durée médiane des séances au cours du cycle 1 sous placebo était 120 (68;287) minutes et 280 (118;450) minutes sous DEX.

	N	p50	p25	p75
C1, durée séance sous traitement A (mn)	19	120	68	287
C1, durée séance sous traitement B (mn)	19	280	118	450
Cross-over différence (B-A)	19	60	-30	207

Figure 3
A=Placebo B=DEX

On observe un effet de la DEX sur la durée de VNI de 96 [12;180] minutes (p valeur=0.03) au cycle 1.

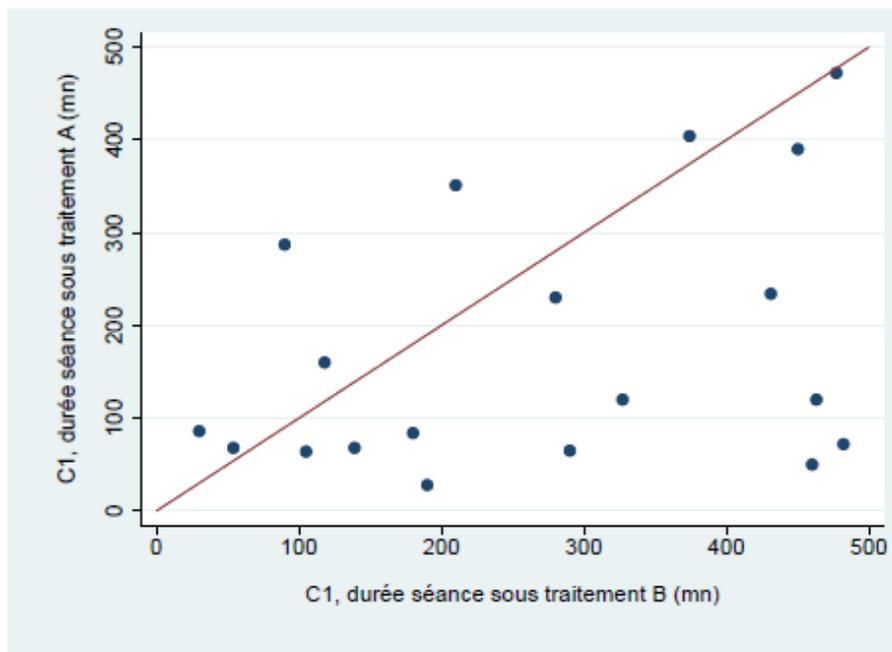


Figure 4
A=Placebo B=DEX

Représentation graphique des différences de durées de séances de VNI sous placebo et DEX par patient

5.3. RASS AU CYCLE 1

Au cours du cycle 1, la médiane du RASS moyen au cycle 1 sous placebo était 0 (-0.5;0) versus DEX -0.78 (-1;0).

	N	p50	p25	p75
C1, moyenne RASS séance sous traitement A (mn)	19	0	-0.50	0
C1, moyenne RASS séance sous traitement B (mn)	19	-0.78	-1	0
Cross-over différence (B-A)	19	-0.25	-0.78	0

Figure 5

A=placebo B=DEX

On observe un effet de la DEX sur le RASS moyen qui était significativement plus bas au cours du cycle 1 (p valeur=0.004).

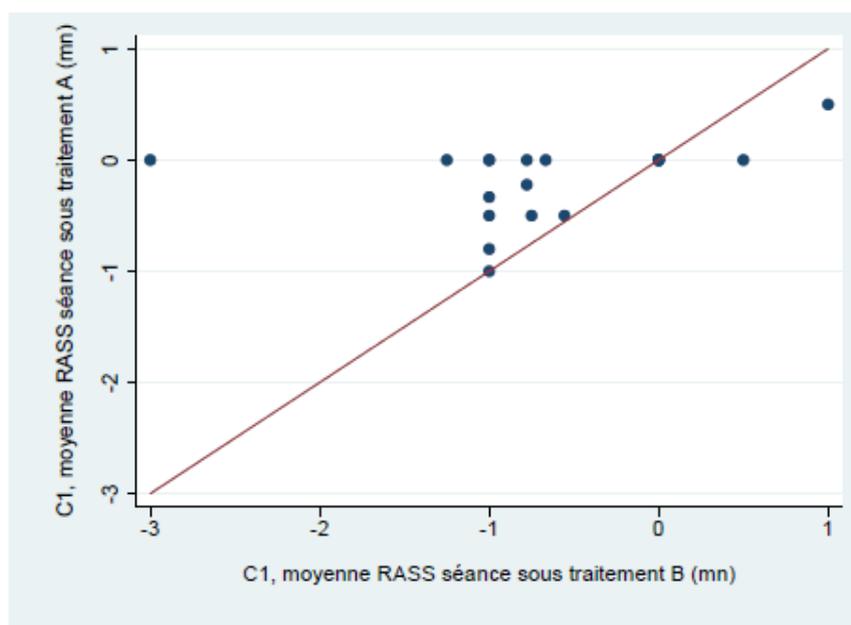


Figure 6

A=placebo B=DEX

5.4. NOMBRE D'INTERVENTIONS POUR AJUSTEMENT DE L'INTERFACE

Il y a eu au total 10 interventions pour ajustement de la VNI sous placebo (n=19, durée de suivi totale = 56 heures) et 36 sous DEX (n=19, durée de suivi totale = 86 heures).

	N	p50	p25	p75	max
C1, nombre d'interventions VNI par heure sous traitement A	19	0	0	0.50	1.76
C1, nombre d'interventions VNI par heure sous traitement B	19	0.25	0	0.57	6

Figure 7
A=placebo B=DEX

5.5. EVA DYSPNEE AU CYCLE 1

L'EVA Dyspnée médiane au cycle 1 est de 2.17 (0 ; 5.53) sous placebo et 0.57 (0 ; 3) sous DEX.

	N	p50	p25	p75
EVA dyspnée				
C1, moyenne EVA dyspnée séance sous traitement A	19	2.17	0	5.33
C1, moyenne EVA dyspnée séance sous traitement B	19	0.57	0	3
Cross-over différence (B-A)	19	-0.50	-1.50	0
EVA douleur				
C1, moyenne EVA douleur séance sous traitement A	18	2.89	0.50	5
C1, moyenne EVA douleur séance sous traitement B	19	1.33	1	3
Cross-over différence (B-A)	18	-0.92	-2	0.25

Figure 8
A=placebo B=DEX

On observe une tendance statistiquement non significative: l' EVA dyspnée semble plus basse sous DEX (pvalue=0.054).

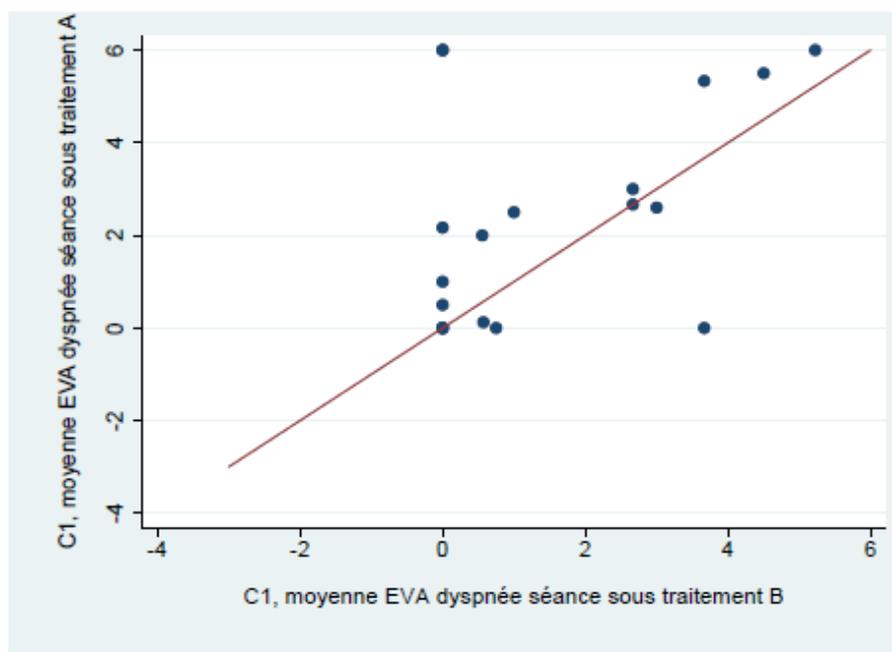


Figure 9
A=placebo B=DEX

5.6. EVA DOULEUR AU CYCLE 1

L'EVA Douleur médiane au cycle 1 est de 2.89 (0.5 ;5) sous placebo et 1.33(1 ;3) sous DEX.

	N	p50	p25	p75
EVA dyspnée				
C1, moyenne EVA dyspnée séance sous traitement A	19	2.17	0	5.33
C1, moyenne EVA dyspnée séance sous traitement B	19	0.57	0	3
Cross-over différence (B-A)	19	-0.50	-1.50	0
EVA douleur				
C1, moyenne EVA douleur séance sous traitement A	18	2.89	0.50	5
C1, moyenne EVA douleur séance sous traitement B	19	1.33	1	3
Cross-over différence (B-A)	18	-0.92	-2	0.25

Figure 10
A=placebo B=DEX

Il n'y a pas de différence significative de l'EVA douleur entre les deux groupes (p valeur=0.109).

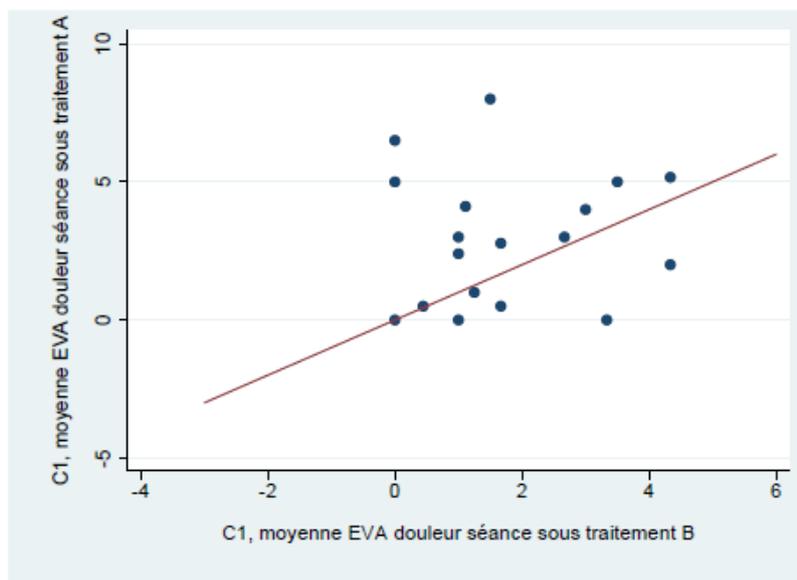


Figure 11
A=placebo B=DEX

5.7. CONSOMMATION DE MORPHINE AU CYCLE 1

La consommation de morphine médiane au cycle 1 était de 8 (0 ;2) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ sous placebo et de 4(0 ;1) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ sous DEX. Aucun patient n'a reçu de kétamine au cours de l'étude.

	N	p50	p25	p75
Morphine ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$)				
C1, morphine en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ séance sous traitement A	19	8.2	0	22.2
C1, morphine en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ séance sous traitement B	19	3.5	0	14.4
Cross-over différence (B-A), morphine, $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, C1	19	0	-9.3	9.1

Figure 12
A=placebo B=DEX

Il n'y a pas de différence statistiquement significative de consommation de morphine entre les deux traitements (p valeur=0.743).

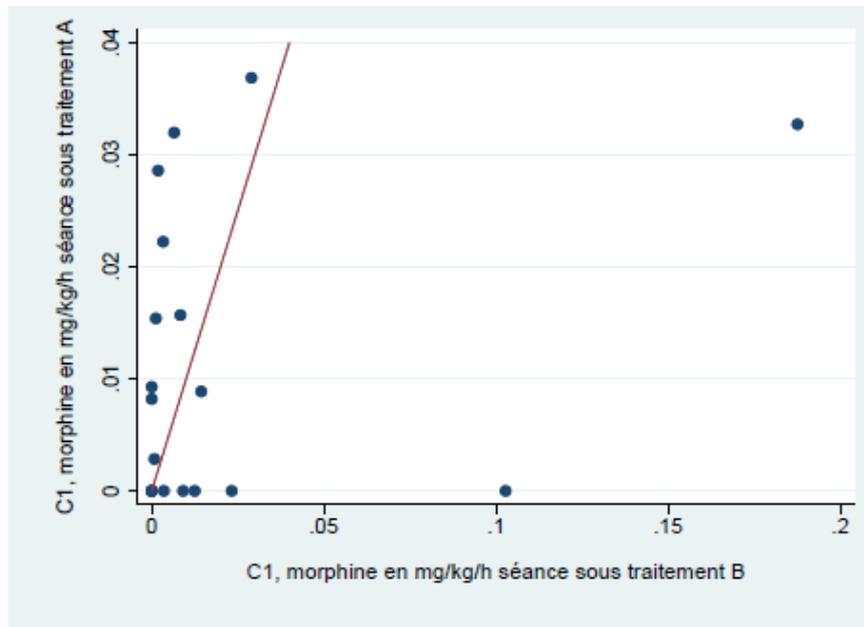


Figure 13
A=placebo B=DEX

5.8. GAZOMETRIE ARTERIELLE AU CYCLE 1

On définit par $\Delta PaCO_2$ la différence de $PaCO_2$ en mmHg sur les GDS réalisés avant et après la séance de VNI. La $\Delta PaCO_2$ médiane sous placebo était -0.04 (-0.2 ;0.1) mmHg et -0.02(-0.3 ;0.3) mmHg sous DEX.

	N	p50	p25	p75
C1, différence $PaCO_2$ entre fin et début séance sous traitement A	15	-0.04	-0.2	0.1
C1, différence $PaCO_2$ entre fin et début séance sous traitement B	17	-0.02	-0.3	0.3
Cross-over différence (B-A)	15	-0.01	-0.3	0.6

Figure 14
A=placebo B=DEX

Il n'y a pas de différence statistiquement significative de la $\Delta PaCO_2$ sous DEX ou placebo : effet de la DEX 0.1 [-0.2 ;0.4] mmHg (p valeur = 0.5).

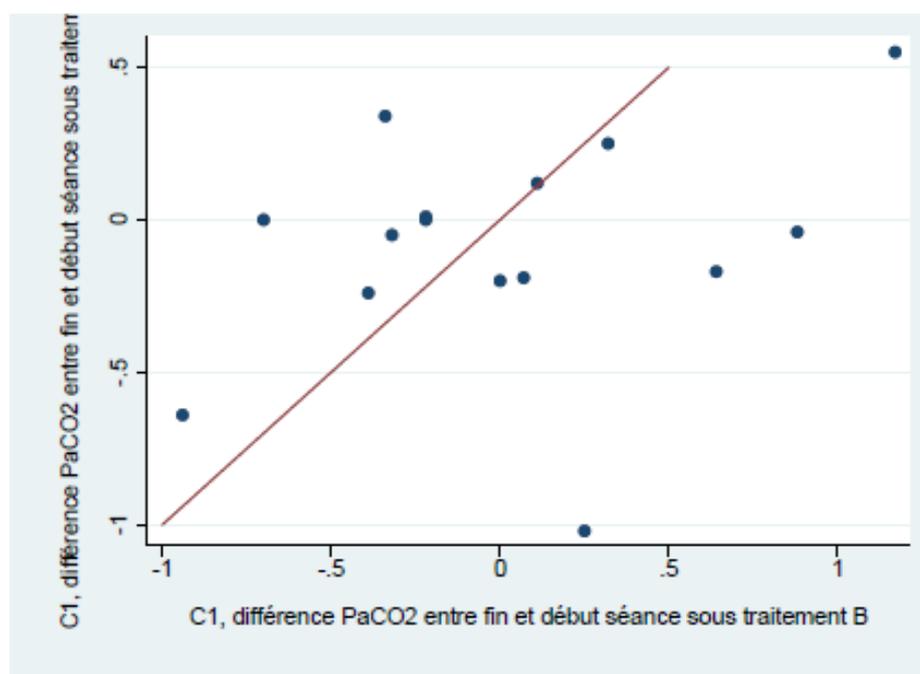


Figure 15
A=placebo B=DEX

On définit par ΔpH la différence de pH sur les GDS réalisés avant et après la séance de VNI.

La ΔpH médiane sous placebo était 0.01 (0 ;0.02) mmHg et 0(-0.01 ;0.01) mmHg sous DEX.

	N	p50	p25	p75
Cross-over différence (B-A)	15	0	-0.03	0.02
C1, différence pH entre fin et début séance sous traitement A	15	0.010	0	0.02
C1, différence pH entre fin et début séance sous traitement B	17	0	-0.010	0.010

Figure 16
A=placebo B=DEX

Il n'y a pas de différence statistiquement significative de la ΔpH sous DEX ou placebo : effet de la DEX 0 [0;0] (p valeur = 0.79).

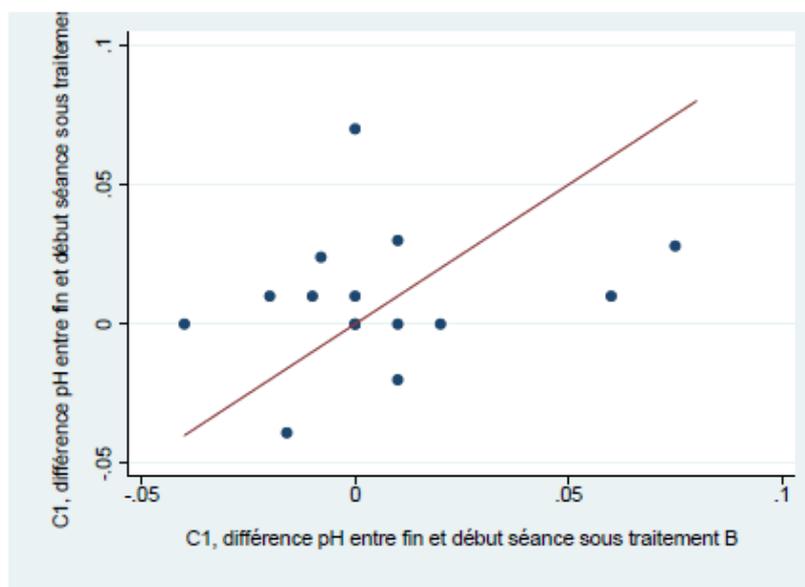


Figure 17
A=placebo B=DEX

On définit par $\Delta PaO_2/FiO_2$ la différence de PaO_2/FiO_2 sur les GDS réalisés avant et après la séance de VNI. La $\Delta PaO_2/FiO_2$ médiane sous placebo était -18.7 (-72.3; 35.1) mmHg et 5(-20.9 ;33.1) mmHg sous DEX.

	N	p50	p25	p75	sd	variance
C1, différence rapport P/F entre fin et début séance sous ttt A	14	-18.7	-72.3	35.1	109.8	12063.6
C1, différence rapport P/F entre fin et début séance sous ttt B	16	5.0	-20.9	33.1	107.5	11559.1
Cross-over différence (B-A), P/F, C1	14	3.4	-39.4	77.8	124.8	15584.0

Figure 18
A=placebo B=DEX

Il n'y a pas de différence statistiquement significative de la $\Delta PaO_2/FiO_2$ sous placebo ou DEX : effet de la DEX -1.9 [-71.2; 67.3] (pvaleur = 0.95).

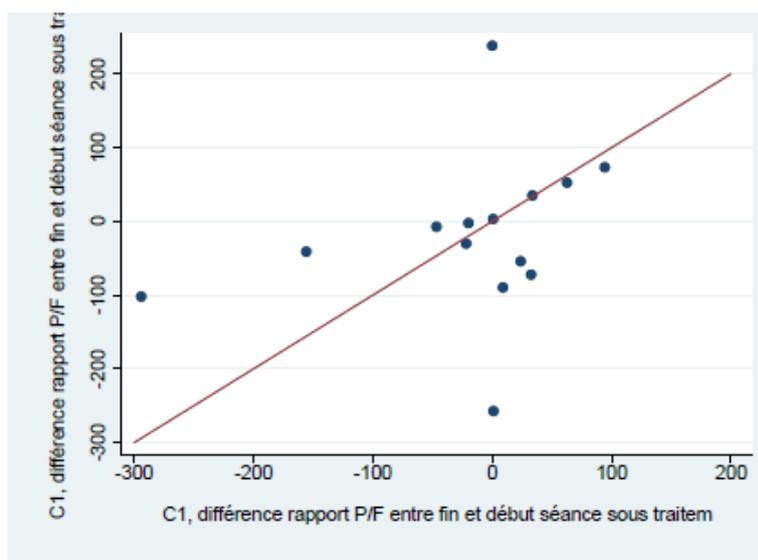


Figure 19
A=placebo B=DEX

5.9. REPRODUCTIBILITE : CYCLE 2

La durée médiane des séances au cours du cycle 2 sous traitement A était 150.5 (74;282) minutes et 179.5 (80;245) minutes sous traitement B.

	N	p50	p25	p75
C2, durée séance sous traitement A (mn)	18	150.5	74	282
C2, durée séance sous traitement B (mn)	18	179.5	80	245
Cross-over différence (B-A)	18	20.5	-60	114

Figure 20
A=placebo B=DEX

On observe une effet du traitement B au cycle 2 sur la durée de VNI de 13 [-61 ;87] minutes statistiquement non significatif (pvalue=0.7).

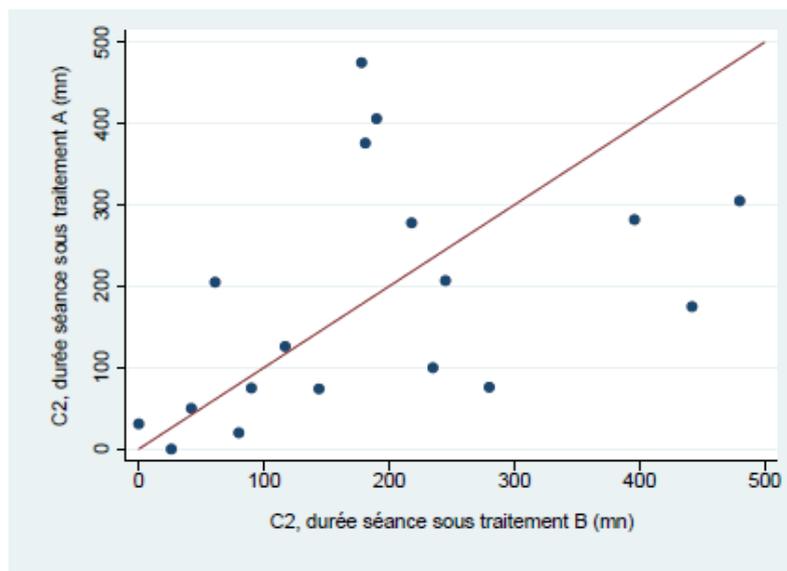


Figure 21
A=placebo B=DEX

Au cours du cycle 2, la médiane du RASS moyen au cycle 2 sous traitement A était 0 (-0.44;0) versus B -0.17 (-1;0).

	N	p50	p25	p75
C2, moyenne RASS séance sous traitement A (mn)	16	0	-0.44	0
C2, moyenne RASS séance sous traitement B (mn)	16	-0.17	-1	0
Cross-over différence (B-A)	16	-0.095	-1.06	0

Figure 22
A=placebo B=DEX

On observe un effet du traitement B sur le RASS moyen qui était significativement plus bas au cours du cycle 2 (p valeur=0.001).

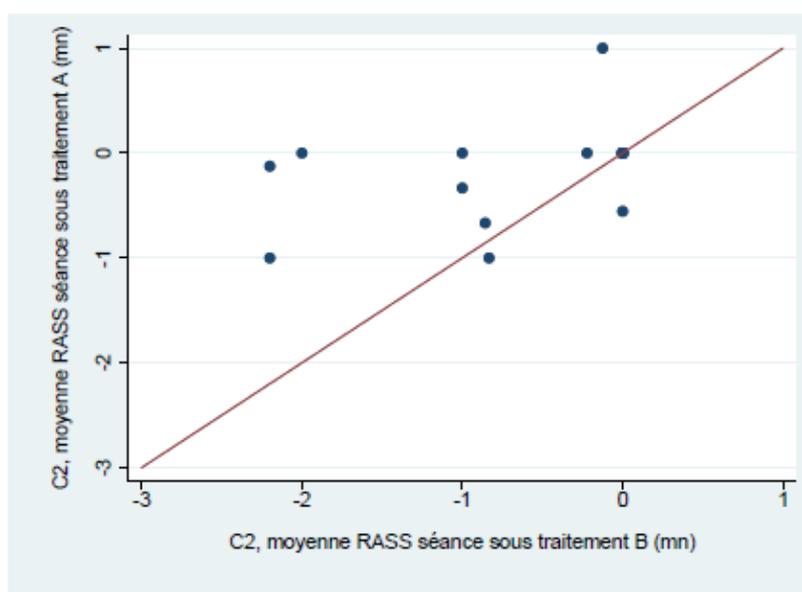


Figure 23
A=placebo B=DEX

5.10. EFFETS INDESIRABLES

Aucun effet indésirable n'est survenu sous placebo. Sous DEX, 7 patients ont présenté un épisode hypotensif au cours de l'étude dont 3 nécessitant l'introduction de noradrénaline et 1 patient a présenté un trouble du rythme supra ventriculaire (fibrillation auriculaire lente) motivant l'arrêt de sa participation à l'étude à la fin du premier cycle. Aucun cas de sédation excessive n'a été constaté sous placebo ou DEX. Aucun cas de distension gastrique et/ou vomissement ni décompensation de pneumothorax minime non drainé n'a été décrit sous VNI.

Notes :

- sujet 10 : n'apparaît pas dans ce tableau
- sujet 8 : cycle 2, séance sous traitement A exclue (durée = 0 mn)
- sujet 16 : cycle 2, séance sous traitement B exclue (durée = 0 mn)
- sujet 19 : cycle 2 : n'apparaît pas dans le tableau

TABLE 2.14 – Objectif secondaire 3 - présence d'événement indésirable : nombre de sujets avec un événement indésirable

	C1 traitement B		C1 traitement A		C2 traitement B		C2 traitement A	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Bradycardie <40 bpm								
Non	18	(95)	19	(100)	17	(100)	17	(100)
Oui	1	(5)						
Hypotension PAM<55 mmHg								
Non	14	(74)	19	(100)	15	(88)	17	(100)
Oui	5	(26)			2	(12)		
Sédation excessive RASS<-3								
Non	19	(100)	19	(100)	17	(100)	17	(100)
Complications cutanées, oculaires								
Non	18	(95)	19	(100)	17	(100)	17	(100)
Oui	1	(5)						
IOT per protocole								
Non	19	(100)	19	(100)	17	(100)	17	(100)
Vomissements								
Non	19	(100)	19	(100)	17	(100)	17	(100)

Figure 24
A=placebo B=DEX

6. DISCUSSION

Les patients inclus dans cette étude présentaient un niveau de gravité élevé comme en témoigne les scores IGS2, AIS et TTS médians. Ces patients sont à fort risque de nécessiter une intubation orotrachéale voir d'évoluer vers un Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë(25,27). Ils sont stabilisés à l'inclusion sur le plan respiratoire : fréquence respiratoire $<20/\text{min}$ et $\text{SpO}_2 > 95\%$, les épanchements gazeux ou liquidiens menaçants ont été drainés. Cette étude confirme que la VNI est difficile à conduire chez le patient avec un traumatisme thoracique, quelle que soit la sédation : 4 patients ont refusé de participer à l'étude car ils refusaient la VNI, 2 patients ont refusé la séance 2 au cycle 2. 31 séances sur 76 ont duré moins de 2h. 11 séances sur 76 ont duré moins de 1h.

Cependant dans notre étude le traitement par DEX permettait un allongement statistiquement et cliniquement significatif des séances de VNI. Au cours du cycle 1, les séances de VNI sont plus longues sous DEX ($p=0.03$) et le RASS moyen plus bas sous DEX ($p=0.004$). Les effets sur la durée de séance et sur le RASS étaient attendus. Il existe une tendance à une EVA dyspnée plus basse sous DEX (non significative $p=0.054$). Ceci suggère que les séances sous DEX sont mieux tolérées car les patients se sentent moins dyspnéiques. L'effet de la DEX sur la durée des séances est proche des hypothèses initiales : nous avons fait l'hypothèse d'un delta de 2h et nous trouvons un delta de 96 min. Cette augmentation de temps de séance sous VNI semble cliniquement pertinente (3h à raison de 2 séances par jour). A ce jour il n'y a pas de donnée dans la littérature permettant de fixer un seuil en heures au-delà duquel la VNI est efficace chez le traumatisé thoracique. En revanche, il existe des arguments pour effectuer des séances de VNI très prolongées voir des séances continues dans les premières 24 heures qui suivent le traumatisme (33). L'absence de reproductibilité au

cycle 2 du critère de jugement principal peut s'expliquer à la fois par un allongement des séances sous placebo et par une diminution de la durée des séances sous DEX. Plusieurs hypothèses expliquent l'allongement des séances sous Placebo. Les patients sont traités depuis environ 24h par VNI en réanimation : ils acceptent mieux la technique après 24h de pratique (meilleure synchronisation, disparition des sensations d'étouffement ou d'oppression). On observe par ailleurs une diminution de la durée des séances sous DEX. Certains patients bénéficient d'examen complémentaires interrompant la séance, d'autres enlèvent leur masque pour parler avec leur famille. Le protocole ne tenait pas compte du cycle nyctéméral mais celui-ci pourrait avoir influencé la tolérance de la VNI. Les séances sous DEX restent plus longues (effet de 13 minutes) mais cet effet est non significatif ($p=0.7$). Cette étude était conçue pour montrer un effet sur la durée des séances au cycle 1 (critère de jugement principal) et non au cycle 2. Seul l'effet sur le RASS est reproductible au cycle 2 ($p=0.001$). La faiblesse de l'effet observée est probablement liée au respect du protocole de sédation par hétéro évaluation qui visait à obtenir un score RASS entre 0 et -3. Les facteurs confondants suivants ont été éliminés : sédation par hypnotiques, anxiolytiques ou neuroleptiques, douleur ou agitation incontrôlée. A notre connaissance, il s'agit de la première étude retrouvant un allongement de la durée de VNI sous DEX dans une population de traumatisés thoraciques. Ce critère de jugement principal semble avoir une pertinence clinique importante même si des études s'intéressant au taux de recours à la ventilation invasive ou à la mortalité semblent nécessaires pour confirmer le bénéfice d'un traitement par DEX dans cette population.

Les 19 patients étaient peu algiques à l'inclusion et consomment peu de morphine au cours des séances de VNI. La consommation de morphine était similaire sous les 2 traitements. Pourtant, 8 patients présentaient un volet thoracique et 4 patients présentaient plus de 3 fractures costales de manière bilatérale. On attendait donc des consommations

globales d'antalgiques plus élevées, indépendamment d'un effet traitement. Les EVA basses peuvent être expliquées car ce sont des EVA de repos et non des EVA à la toux et aux mobilisations qui sont les temps douloureux chez le traumatisé thoracique(2). Un effet antalgique de la VNI par effet pneumatique stabilisateur sur les fractures costales (application d'une PEP) est également largement accepté. L'analyse des gaz du sang montre une stabilité au cours du temps des $\Delta PaCO_2$, ΔpH , $\Delta PaO_2/FiO_2$. La DEX ne semble pas détériorer l'hématose des patients malgré son effet sédatif. Ceci confirme l'absence d'effet déresseur respiratoire central de la DEX. L'évolution des patients a été favorable sur le plan respiratoire : aucun patient n'est intubé au cours de l'étude. Aucune complication majeure liée à l'utilisation de la VNI n'a été décrite. Concernant les pneumothorax, la VNI n'a pas modifié la gestion du drainage ni majoré les pneumothorax minimes non drainés à la prise en charge initiale. La VNI apparaît donc comme un outil sûr dans le contexte de traumatisme thoracique pris en charge en réanimation au sein d'une équipe entraînée.

La population de traumatisés thoracique de cette étude est comparable sur les scores AIS et IGS aux populations de traumatisés thoraciques étudiés dans la littérature (33). A notre connaissance, seulement 3 études se sont intéressées à la tolérance de la VNI sous DEX (6–8). Les difficultés rencontrées pour la tolérance de l'interface sont également décrites dans la littérature (5,33). Pour une population de traumatisés thoraciques comparables sur les scores de gravité mais hypoxiques ($P/F=100$ mmHg), il est décrit une incidence de 10% de l'intubation (33). Il est donc cohérent que nous n'ayons pas eu de patients intubés au cours de l'étude. En effet, nous avons inclus des patients à risque d'évolution défavorable mais ne présentant pas d'altération majeure de l'hématose. 6 patients n'ont pas répondu à la DEX : leurs séances sont plus longues sous traitement placebo. Parmi ces 6 patients, 3 ont un RASS similaire sous DEX et sous placebo. Une étude négative sur la tolérance de la VNI sous DEX avait utilisé des posologies de DEX dans le protocole de sédation en deçà des posologies

actuellement recommandées (8). En effet dans cette étude, la DEX était initiée à 0.2µg/kg/h jusqu'à 0.7 µg/kg/h. Dans notre étude nous avons débuté la DEX directement à 0.7 µg/kg/h jusqu'à 1.4 µg/kg/h. Ceci explique d'une part que la DEX améliore la tolérance de la VNI dans notre étude, d'autre part cela élimine un facteur confondant (posologie insuffisante) dans l'absence de réponse à la DEX. Nous observons dans la pratique clinique des patients non répondeurs à la DEX, quel que soit la dose administrée. Il n'existe à l'heure actuelle pas de facteurs prédictifs d'une réponse ou non à la DEX. Il pourrait s'agir d'un sujet de recherche intéressant dans l'avenir. Les effets indésirables de la DEX (hypotensions, bradycardie) observés au cours de cette étude sont cohérents dans leur intensité et leur fréquence avec la littérature (37,40) et ont été pris en charge de manière protocolisée.

Cette étude présente cependant plusieurs limites. Tout d'abord il s'agit d'un faible collectif de patient. Certaines données extrêmes pourraient avoir un impact important sur une partie de nos résultats comme pour la consommation de morphine (cf. figure 16 chapitre 5.7). En revanche elle présente une conception statistique robuste pour compenser ce faible effectif grâce à son design en crossover permettant de s'affranchir d'une grande partie de la variabilité inter individuelle.

Cette étude ne tient pas compte de l'ensemble des référentiels de la SFAR (2) sur l'évaluation de la douleur chez le traumatisé thoracique car ces référentiels ont été publiés après la validation du protocole de l'étude. L'absence de prise en charge par ALR dans la population de l'étude s'explique par une volonté d'homogénéité. En effet le recrutement de la Réanimation Polyvalente Chirurgicale via le Déchocage de Grenoble est constitué de patients polytraumatisés présentant fréquemment des associations lésionnelles contre indiquant l'ALR thoracique (fractures rachidiennes ou pelviennes pour l'anesthésie péridurale, fractures bilatérales pour les cathéters paravertébraux). Un seul patient a pu bénéficier d'une ostéosynthèse de 3 côtes sur 13 côtes fracturées au total.

En conclusion, le traitement par DEX permet un allongement significatif de la durée et de la tolérance des séances de VNI chez le patient traumatisé thoracique. De plus, la DEX ne semble pas présenter d'effet dépresseur respiratoire, ni d'effets secondaires graves sous réserve d'une surveillance des patients en soins intensifs.

7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Avaro J-P, D'journo X-B, Trousse D, Roch A, Thomas P, Doddoli C. Le traumatisme thoracique grave aux urgences, stratégie de prise en charge initiale. *Réanimation*. 2006 Dec 1;15(7):561–7.
2. SFAR - RFE Traumatisme Thoracique : Prise en charge des 48 premières heures [Internet]. [cited 2015 Mar 12]. Available from: <http://www.sfar.org/article/1227/rfe-traumatisme-thoracique-prise-en-charge-des-48-premieres-heures>
3. Rocco M, Dell'Utri D, Morelli A, Spadetta G, Conti G, Antonelli M, et al. Noninvasive ventilation by helmet or face mask in immunocompromised patients: a case-control study. *Chest*. 2004 Nov;126(5):1508–15.
4. Carlucci A, Richard JC, Wysocki M, Lepage E, Brochard L, SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation. Noninvasive versus conventional mechanical ventilation. An epidemiologic survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Mar;163(4):874–80.
5. Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, Gonzalez-Diaz G, Confalonieri M, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med*. 2001 Nov;27(11):1718–28.
6. Huang Z, Chen Y, Yang Z, Liu J. Dexmedetomidine versus midazolam for the sedation of patients with non-invasive ventilation failure. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2012;51(17):2299–305.
7. Akada S, Takeda S, Yoshida Y, Nakazato K, Mori M, Hongo T, et al. The efficacy of dexmedetomidine in patients with noninvasive ventilation: a preliminary study. *Anesth Analg*. 2008 Jul;107(1):167–70.
8. Devlin JW, Al-Qadheeb NS, Chi A, Roberts RJ, Qawi I, Garpestad E, et al. Efficacy and safety of early dexmedetomidine during noninvasive ventilation for patients with acute respiratory failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Chest*. 2014 Jun;145(6):1204–12.
9. Bayer J, Lefering R, Reinhardt S, Kühle J, Südkamp NP, Hammer T. Severity-dependent differences in early management of thoracic trauma in severely injured patients - Analysis based on the TraumaRegister DGU®. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* [Internet]. 2017 Feb 2;25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5288852/>
10. Ried M, Bein T, Philipp A, Müller T, Graf B, Schmid C, et al. Extracorporeal lung support in trauma patients with severe chest injury and acute lung failure: a 10-year institutional experience. *Crit Care Lond Engl*. 2013 Jun 20;17(3):R110.
11. Bardenheuer M, Obertacke U, Waydhas C, Nast-Kolb D. [Epidemiology of the severely injured patient. A prospective assessment of preclinical and clinical management. AG Polytrauma of DGU]. *Unfallchirurg*. 2000 May;103(5):355–63.
12. Gaillard M, Hervé C, Mandin L, Raynaud P. Mortality prognostic factors in chest injury. *J Trauma*. 1990 Jan;30(1):93–6.
13. Geiger EV, Lustenberger T, Wutzler S, Lefering R, Lehnert M, Walcher F, et al. Predictors of pulmonary failure following severe trauma: a trauma registry-based analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2013 Apr 22;21:34.
14. Karmy-Jones R, Jurkovich GJ. Blunt chest trauma. *Curr Probl Surg*. 2004 Mar;41(3):211–380.

15. Putensen C, Waibel U, Koller W, Putensen-Himmer G, Beck E, Benzer H. [Acute lung failure following thoracic trauma]. *Anaesthesist*. 1990 Oct;39(10):530–4.
16. MacKenzie EJ, Rivara FP, Jurkovich GJ, Nathens AB, Frey KP, Egleston BL, et al. A national evaluation of the effect of trauma-center care on mortality. *N Engl J Med*. 2006 Jan 26;354(4):366–78.
17. Optimal hospital resources for care of the seriously injured. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Aug 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=ACS-%C2%AD%E2%80%90COT%2C+Optimal+hospital+resources+for+care+of+the+seriously+injured.+Bull+Am+Coll+Surg%2C+2014>.
18. Berthet M. Impact du triage préhospitalier des patients au sein d'un réseau régional de soins en traumatologie. 2014 Oct 10;78.
19. Sartorius D, Le Manach Y, David J-S, Rancurel E, Smail N, Thicoipé M, et al. Mechanism, glasgow coma scale, age, and arterial pressure (MGAP): a new simple prehospital triage score to predict mortality in trauma patients. *Crit Care Med*. 2010 Mar;38(3):831–7.
20. Mollberg NM, Tabachnik D, Farjah F, Lin F-J, Vafa A, Abdelhady K, et al. Utilization of cardiothoracic surgeons for operative penetrating thoracic trauma and its impact on clinical outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2013 Aug;96(2):445–50.
21. Lee WA, Matsumura JS, Mitchell RS, Farber MA, Greenberg RK, Azizzadeh A, et al. Endovascular repair of traumatic thoracic aortic injury: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg*. 2011 Jan;53(1):187–92.
22. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Dec 15;168(12):1438–44.
23. Gunduz M, Unlugenc H, Ozalevli M, Inanoglu K, Akman H. A comparative study of continuous positive airway pressure (CPAP) and intermittent positive pressure ventilation (IPPV) in patients with flail chest. *Emerg Med J EMJ*. 2005 May;22(5):325–9.
24. Pape HC, Remmers D, Rice J, Ebisch M, Krettek C, Tscherne H. Appraisal of early evaluation of blunt chest trauma: development of a standardized scoring system for initial clinical decision making. *J Trauma*. 2000 Sep;49(3):496–504.
25. Daurat A, Charbit J, Millet I, Roustan JP, Maury C, Jaber S, et al. Le score Thoracic Trauma Severity prédit dès l'admission la survenue d'un SDRA durant le séjour chez les patients traumatisés sévère avec une contusion pulmonaire. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2014 Sep;33:A19.
26. Leenen L, Aukema, Beenen, Hietbrink. Validation of the Thorax Trauma Severity Score for mortality and its value for the development of acute respiratory distress syndrome. *Open Access Emerg Med*. 2011 Aug;49.
27. Pressley CM, Fry WR, Philp AS, Berry SD, Smith RS. Predicting outcome of patients with chest wall injury. *Am J Surg*. 2012 Dec;204(6):910–3; discussion 913–4.
28. Bulger EM, Edwards T, Klotz P, Jurkovich GJ. Epidural analgesia improves outcome after multiple rib fractures. *Surgery*. 2004 Aug;136(2):426–30.
29. Bijur PE, Latimer CT, Gallagher EJ. Validation of a verbally administered numerical rating scale of acute pain for use in the emergency department. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. 2003 Apr;10(4):390–2.
30. Moon MR, Luchette FA, Gibson SW, Crews J, Sudarshan G, Hurst JM, et al. Prospective, randomized comparison of epidural versus parenteral opioid analgesia in thoracic trauma. *Ann Surg*. 1999 May;229(5):684–91; discussion 691–2.
31. SFAR - Ventilation non invasive au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë (nouveau-né exclu) (CC 2006) [Internet]. [cited 2015 Feb 22]. Available from:

<http://www.sfar.org/article/83/ventilation-non-invasive-au-cours-de-l-rsquo-insuffisance-respiratoire-aigue-nouveau-ne-exclu-cc-2006>

32. Chiumello D, Coppola S, Froio S, Gregoretti C, Consonni D. Noninvasive ventilation in chest trauma: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2013 Jul;39(7):1171–80.
33. Hernandez G, Fernandez R, Lopez-Reina P, Cuenca R, Pedrosa A, Ortiz R, et al. Noninvasive ventilation reduces intubation in chest trauma-related hypoxemia: a randomized clinical trial. *Chest.* 2010 Jan;137(1):74–80.
34. Duggal A, Perez P, Golan E, Tremblay L, Sinuff T. Safety and efficacy of noninvasive ventilation in patients with blunt chest trauma: a systematic review. *Crit Care Lond Engl.* 2013 Jul 22;17(4):R142.
35. Bolliger CT, Van Eeden SF. Treatment of multiple rib fractures. Randomized controlled trial comparing ventilatory with nonventilatory management. *Chest.* 1990 Apr;97(4):943–8.
36. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J.* 1974 Jun 22;2(5920):656–9.
37. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA.* 2012 Mar 21;307(11):1151–60.
38. Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, Hammond N, Bass F, Campbell M, et al. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine COmpared to Morphine-DEXCOM Study). *Anesthesiology.* 2009 Nov;111(5):1075–84.
39. Iiro I. Population pharmacokinetics of dexmedetomidine during long-term sedation in intensive care patients. *British Journal of Anaesthesia.* 2012;108(3-460):8.
40. Kawazoe Y, Miyamoto K, Morimoto T, Yamamoto T, Fuke A, Hashimoto A, et al. Effect of Dexmedetomidine on Mortality and Ventilator-Free Days in Patients Requiring Mechanical Ventilation With Sepsis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 04;317(13):1321–8.

TITRE :

Impact de la dexmedetomidine sur la ventilation non invasive préventive chez le traumatisé thoracique

CONCLUSION

3000 décès par an en France font suite à un traumatisme thoracique(1). Le traitement standard comprend l'oxygénothérapie, l'antalgie et la ventilation non invasive (VNI) (2). L'échec de ces techniques non invasives entraîne une intubation oro-trachéale et le recours à la ventilation invasive. 20% de ces échecs sont dus à un refus de la VNI par le patient(3). Des études suggèrent une meilleure tolérance de la VNI sous Dexmedetomidine (DEX) (4). L'objectif principal est de comparer la durée des séances de VNI sous DEX et sous placebo chez le patient traumatisé thoracique.

Nous avons conduit une étude interventionnelle mono centrique de type crossover en double aveugle contre placebo sur 20 patients au CHU Grenoble Alpes dans le service de réanimation polyvalente chirurgicale entre septembre 2015 et février 2017. Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Est V le 01/07/2015 et l'autorisation de l'ANSM le 16/06/2015. Tous les patients traumatisés thoraciques non intubés avec un score Thoracic Trauma Score (TTS)>6 sont randomisés pour recevoir 4 séances de VNI, deux sous DEX et deux sous PLACEBO après recueil du consentement libre et éclairé. Le critère de jugement principal est la durée en minutes des différentes séances de VNI sous DEX et sous placebo chez un même patient. L'analyse statistique prévue est un test de comparaison de moyennes avec la méthode CROS analysis (Senn 2002 section 3.6) si la différence des deux traitements suit une loi normale. Si la différence des valeurs ne peut être transformée pour être normale, le test U de Mann Whitney est utilisé comme une alternative non paramétrique à la méthode CROS.

A ce jour, la levée d'aveugle n'a pas encore eu lieu. 99 patients présentant un traumatisme thoracique admis en réanimation ont été screenés du 9 septembre 2015 au 23 février 2017. 20 patients ont été inclus après recueil du consentement éclairé. 1 patient a été exclu de l'étude sans avoir reçu de traitement car il était inclus à tort (inclusion concomitante dans une autre étude). Parmi les patients screenés 14 patients ont exprimé leur refus de participer à l'étude ou étaient inaptes à consentir. 11 présentaient un TTS<6 et 15 patients présentaient une contre-indication à la VNI. 12 patients étaient intubés au moment du screening. 17 hommes et 3 femmes ont été inclus. L'âge médian était de 56 (29; 67) ans. La durée d'inclusion dans le protocole variait entre 18 et 48h au maximum. Les patients inclus sont des patients de réanimation avec un niveau de gravité élevée comme en témoigne les scores IGS2, AIS et TTS médians. Ces patients sont à risque d'évolution vers un Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë. Ils sont stabilisés à l'inclusion sur le plan respiratoire : fréquence respiratoire <20/min et SpO₂>95%, les épanchements gazeux ou liquidiens sont drainés. Au cours du cycle 1, les séances de VNI sont plus longues sous traitement B (p=0.03) et le RASS moyen plus bas sous traitement B (p=0.03). Seul l'effet sur le RASS est reproductible au cycle 2 (p=0.001). Il n'y a pas de facteurs confondants : sédation par hypnotiques, anxiolytiques ou neuroleptiques, douleur ou agitation incontrôlée. L'EVA dyspnée est

morphine est similaire sous traitement A et B. L'analyse des gaz du sang montre une stabilité au cours du temps des $\Delta PaCO_2$, ΔpH , $\Delta PaO_2/FiO_2$. Le traitement B n'aggrave pas les patients sur le plan respiratoire malgré son effet sédatif. L'évolution des patients est favorable sur le plan respiratoire : aucun patient n'est intubé au cours de l'étude. Il n'a été décrit aucune complication majeure à l'utilisation de la VNI : aucune majoration de pneumothorax n'est apparue au cours de l'étude.

Si la levée d'aveugle confirme que le traitement B est la DEX, nous pourrions alors conclure que le DEX par son effet sédatif allonge la durée des séances de VNI chez le traumatisé thoracique, améliore le confort de ces patients sous VNI et ne dégrade pas leur état respiratoire.

1. Avaro J-P, D'journo X-B, Trousse D, Roch A, Thomas P, Doddoli C. Le traumatisme thoracique grave aux urgences, stratégie de prise en charge initiale. Réanimation. 2006 Dec 1;15(7):561-7.
2. SFAR - RFE Traumatisme Thoracique : Prise en charge des 48 premières heures [Internet]. [cited 2015 Mar 12]. Available from: <http://www.sfar.org/article/1227/rfe-traumatisme-thoracique-prise-en-charge-des-48-premieres-heures>
3. Rocco M, Dell'Utri D, Morelli A, Spadetta G, Conti G, Antonelli M, et al. Noninvasive ventilation by helmet or face mask in immunocompromised patients: a case-control study. Chest. 2004 Nov;126(5):1508-15.
4. Devlin JW, Al-Qadheeb NS, Chi A, Roberts RJ, Qawi I, Garpestad E, et al. Efficacy and safety of early dexmedetomidine during noninvasive ventilation for patients with acute respiratory failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Chest. 2014 Jun;145(6):1204-12.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

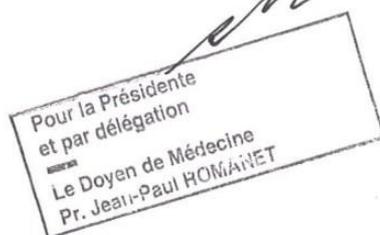
Grenoble, le 05/10/17

LE DOYEN

LE PRESIDENT DE LA THESE

J.P. ROMANET

PROFESSEUR J.F. PAYEN



A handwritten signature in blue ink, appearing to read "J.F. Payen", written over a large, stylized signature mark.

8. ANNEXES

ANNEXE 1 : LISTE DES INVESTIGATEURS

ANNEXE 2 : PROTOCOLE DE REGLAGE DE LA VNI

ANNEXE 3 : ECHELLE RASS

ANNEXE 1 : liste des investigateurs

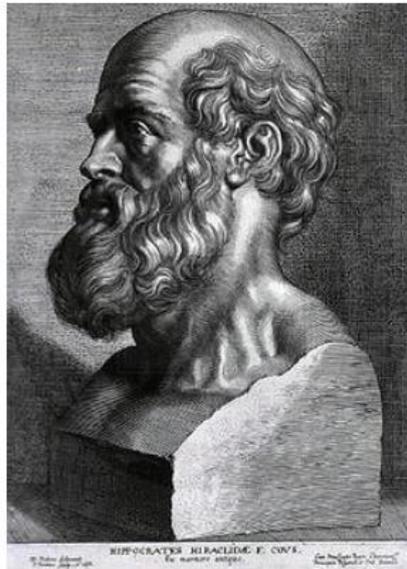
CENTRE	LISTE DES INVESTIGATEURS (VEUILLEZ INDIQUER LE NOM <u>ET</u> PRENOM)	
CHU de Grenoble	Investigateur principal : Dr Thibaut TROUVE-BUISSON	Service : Réanimation Polyvalente Chirurgicale - Pôle Anesthésie Mail : TTrouve-buisson@chu-grenoble.fr Tel : 04 76 76 52 95 N° RPPS : 10100688257
	Responsable Scientifique : Mr Baptiste DELETOMBE	Service : Réanimation Polyvalente Chirurgicale - Pôle Anesthésie Mail : BDeletombe@chu-grenoble.fr
	Investigateur associé : Pr Jean-François PAYEN	Service : Réanimation Polyvalente Chirurgicale - Pôle Anesthésie Mail : JFPayen@chu-grenoble.fr Tel : 04 76 76 92 88 N° RPPS : 10002987526
	Investigateur associé : Dr Dominique FALCON	Service : Réanimation Polyvalente Chirurgicale - Pôle Anesthésie Mail : DFalcon@chu-grenoble.fr Tel : 04 76 76 43 15 N° RPPS : 10003106126
	Investigateur associé : Dr Pierre LAVAGNE	Service : Réanimation Polyvalente Chirurgicale - Pôle Anesthésie Mail : plavagne@chu-grenoble.fr Tel : 04 76 76 56 30 N° RPPS : 10002987492
	Investigateur associé : Julien Duško PICARD	Service : Réanimation Polyvalente Chirurgicale - Pôle Anesthésie Mail : JPicard@chu-grenoble.fr Tel : 04 76 76 35 63 N° RPPS : 10004390794
	Investigateur associé : Dr Michel DURAND	Service : Réanimation Cardio Vasculaire et Thoracique Mail : MDurand@chu-grenoble.fr Tel : 04 76 76 55 10 N° RPPS : 10002989910
	Investigateur associé : Dr Gilles FRANCONY	Service : Réanimation neurochirurgicale Mail : GFrancony@chu-grenoble.fr Tel : 04 76 76 55 04 Mail : GFrancony@chu-grenoble.fr

ANNEXE 2 : PROTOCOLE de réglage de la VNI

Protocole de VNI d'après A. GODON				
Mode Ventilatoire : PC-AI / Volume Courant cible désactivé / Mode VNI +				
Paramètre	Valeur Initiale	Valeurs Limites		Adaptation des paramètres
<i>Aide Inspiratoire</i>	8 cm H2O	8 – 16 cm H2O	La somme AI + PEEP ≤ 24 cm H2O	Modification par paliers de 1 cm H2O pour obtenir un volume courant de 7 à 10 ml/kg de poids idéal théorique, et une fréquence respiratoire ≤ 25 cycles par minute.
<i>Pression Positive de fin d'expiration (PEEP)</i>	4 cm H2O	4 - 8 cm H2O		Augmentation en cas d'effort inspiratoire inefficace, après optimisation de l'interface (fuites), du trigger et de la pente
<i>Pente Inspiratoire</i>	250 ms	100 – 250 ms		Diminution de la pente en cas de tirage / mise en jeu des muscles respiratoires accessoires
<i>Trigger Inspiratoire</i>	2 L/min	1 – 4 L/min		Augmenter la sensibilité en cas d'effort inspiratoire inefficace, ou trop important ; diminuer en cas d'auto-déclenchement
<i>Trigger Expiratoire Cyclage</i>	25 % du Débit Inspiratoire de Pointe	20 – 50 % du Débit Inspiratoire de pointe		Augmentation par palier de 5% en cas de frein expiratoire
<i>FiO2</i>	En fonction de la saturation du patient	Pas de valeur limite de FiO2		En fonction de la saturation du patient : objectif SpO2 > 92%
<i>Fréquence minimum</i>	10	10 - 14		<ul style="list-style-type: none"> • Pour les patients ayant une fréquence respiratoire ≤ 15 cycles par minutes, régler 2 cycles en dessous de la fréquence spontanée du patient • Pour les patients ayant une fréquence respiratoire > 15 cycles par minute, laisser la fréquence sur 14

ANNEXE3

Annexe 3. Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) ⁸		
Pointage	Niveau	Comportement observable
+4	Combatif	Combatif, violent : présente un danger immédiat pour le personnel
+3	Très agité	Tire ou enlève le(s) tubes ou cathéter(s), agressif
+2	Agité	Mouvements non adaptés fréquents, combat le ventilateur
+1	Nerveux	Anxieux, craintif, mais ses mouvements ne sont pas agressifs ni énergiques
0	Réveillé et calme	
-1	Somnolent	Pas totalement éveillé mais maintient son éveil à la voix (ouverture des yeux et contact inférieur à 10 secondes)
-2	Sédation légère	S'éveille brièvement à la voix (ouverture des yeux et contact inférieur à 10 secondes)
-3	Sédation modérée	Mouvements ou ouverture des yeux à la voix mais sans contact du regard
-4	Sédation profonde	Pas de réponse à la voix mais mouvements ou ouverture des yeux à la stimulation physique
-5	Non stimuable	Aucune réponse à la voix ou à la stimulation physique



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité 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.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

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.

3000 décès par an en France font suite à un traumatisme thoracique(1). Le traitement standard comprend l'oxygénothérapie, l'antalgie et la ventilation non invasive (VNI) (2). L'échec de ces techniques non invasives entraîne une intubation oro trachéale et le recours à la ventilation invasive. 20% de ces échecs sont dus à un refus de la VNI par le patient(3)(4)(5). Des études suggèrent une meilleure tolérance de la VNI sous Dexmedetomidine (DEX) (6)(7)(8). L'objectif principal est de comparer la durée des séances de VNI sous DEX et sous placebo chez le patient traumatisé thoracique.

Nous avons conduit une étude interventionnelle monocentrique type crossover en double aveugle contre placebo sur 20 patients au CHUGA dans le service de réanimation polyvalente chirurgicale entre septembre 2015 et février 2017. Tous les patient traumatisés thoraciques non intubés avec un score TTS>6 sont randomisés pour recevoir 4 séances de VNI, deux sous DEX et deux sous PLACEBO après recueil du consentement libre et éclairé. Le critère de jugement principal est la durée en minutes des différentes séances de VNI sous DEX et sous placebo chez un même patient.

99 patients présentant un traumatisme thoracique admis en réanimation ont été screenés du 9 septembre 2015 au 23 février 2017. 20 patients ont été inclus après recueil du consentement éclairé. La durée médiane des séances au cours du cycle 1 sous placebo était 120 (68;287) minutes et 280 (118;450) minutes sous DEX. On observe un effet de la DEX sur la durée de VNI au cycle 1 de 96 [12;180] minutes ($p=0.03$). Ce résultat n'est pas reproductible au cours du cycle 2. L'effet de la DEX est de 13 [-61;87] minutes ($p=0.7$) au cycle 2. Au cours du cycle 1, la médiane du RASS moyen sous PLACEBO était 0 (-0.5;0) versus DEX -0.78 (-1;0). On observe un effet de la DEX sur le RASS moyen qui était significativement plus bas au cours du cycle 1 sous DEX (p valeur=0.004). Ce résultat est reproductible au cycle 2 ($p=0.001$). L'EVA dyspnée est similaire au cycle 1 ($p\leq 0.054$). Il n'y a pas de différence sur les autres critères étudiés.

Au cours du cycle 1, les séances de VNI sont plus longues sous DEX ($p=0.03$) et le RASS moyen plus bas sous DEX ($p=0.03$). Seul l'effet sur le RASS est reproductible au cycle 2 ($p=0.001$). Il n'y a pas de facteurs confondants : sédation par hypnotiques, anxiolytiques ou neuroleptiques, douleur ou agitation incontrôlée. La consommation de morphine est similaire sous traitement DEX et PLACEBO. L'analyse des gaz du sang montre une stabilité au cours du temps des $\Delta PaCO_2$, ΔpH , $\Delta PaO_2/FiO_2$. LA DEX n'aggrave pas les patients sur le plan respiratoire malgré son effet sédatif. L'évolution des patients est favorable sur le plan respiratoire : aucun patient n'est intubé au cours de l'étude. Il n'a été décrit aucune complication majeure à l'utilisation de la VNI : aucune majoration de pneumothorax n'est apparue au cours de l'étude. La DEX par son effet sédatif allonge la durée des séances de VNI chez le patient traumatisé thoracique, améliore le confort de ces patients sous VNI et ne dégrade pas leur gazométrie artérielle.

Mots clés : *dexmedetomidine, ventilation non invasive, RASS, thoracic trauma score, sédation, douleur, traumatisme thoracique*