



HAL
open science

Intérêt des biomarqueurs de congestion cardiovasculaire (NT-proBNP et CD146) dans la prédiction de l'oedème pulmonaire chez les patients brûlés graves en réanimation

Olivier Regnier-Vigouroux

► To cite this version:

Olivier Regnier-Vigouroux. Intérêt des biomarqueurs de congestion cardiovasculaire (NT-proBNP et CD146) dans la prédiction de l'oedème pulmonaire chez les patients brûlés graves en réanimation. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03128528

HAL Id: dumas-03128528

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03128528v1>

Submitted on 2 Feb 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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 toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 86

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Intérêt des biomarqueurs de congestion cardiovasculaire (NT-proBNP et
CD146) dans la prédiction de l'œdème pulmonaire chez
les patients brûlés graves en réanimation.
Étude CAROLE

Présentée et soutenue publiquement
le 17 juin 2019

Par

Olivier REGNIER-VIGOUROUX

Né le 16 janvier 1991 à Toulouse (31)

Dirigée par M. Le Docteur Sabri Soussi, PH

Jury :

M. Le Professeur Matthieu Legrand, PU-PH Président
M. Le Professeur Gilles Dhonneur, PU-PH
M. Le Professeur Etienne Gayat, MCU
M. Le Docteur Mourad Benyamina, PH

REMERCIEMENTS

À monsieur le Professeur LEGRAND Matthieu,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse de médecine. Je vous remercie infiniment pour la qualité d'enseignement que vous m'avez apporté lors de mon passage au CTB de Saint-Louis. Puisse ce travail être le témoin de ma sincère gratitude.

À Monsieur le Docteur SOUSSI Sabri,

Merci infiniment d'avoir eu confiance en moi en me proposant ce sujet de thèse. Je te remercie pour tes multiples conseils, tes critiques constructives et pour toutes les heures que tu as consacrées à diriger cette recherche. Ta rigueur et ta grande disponibilité ont été une aide précieuse pour l'accomplissement de ce travail. Merci encore pour ta gentillesse, ta patience et ton soutien. Cela a été un plaisir de travailler avec toi. Reçois ma sincère gratitude

À Monsieur le Professeur DHONNEUR Gilles,

Vous me faites l'honneur d'accepter de siéger à mon jury de thèse. Je vous remercie pour votre grande expertise et votre bienveillance qui resteront un modèle pour ma future carrière en anesthésie-réanimation. Veuillez trouver dans ce travail toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

À Monsieur le Professeur GAYAT Etienne,

Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail. Veuillez recevoir le témoignage de mes respectueuses considérations.

À Monsieur le Docteur BENYAMINA Mourad,

Je te remercie sincèrement de faire partie de mon jury de thèse. Ton riche enseignement dans le domaine de la réanimation du patient brûlés et ta bonne humeur sont de véritables exemples à mes yeux.

Et aussi...

Merci à mes parents, pour leur soutien et leur amour depuis toujours. Tout au long de mon cursus, vous m'avez toujours soutenu, encouragé et aidé. Vous m'avez permis de réaliser mon rêve et de devenir ce que je suis, je vous en serai toujours reconnaissant.

À ma grande sœur Charlotte et à mon grand frère Paul.

Notre complicité et nos fous rires m'ont permis de rendre toutes ces années d'études plus légères. Vous serez toujours un modèle pour moi. Je vous aime.

À ma grand-mère pour son indéfectible affection. Toutes ces visites chez toi, à la campagne, resteront de merveilleux souvenirs.

À mes oncles, mes tantes, mes nombreux cousins et cousines avec lesquels j'ai de mémorables souvenirs de vacances

À mes amis d'enfance.

Alexandre, quel bonheur d'avoir vécu en colocation à tes côtés pendant ces trois dernières années. Guillaume, merci pour ta fidèle amitié. Merci à Youri, mon plus vieil ami.

À mes précieux amis, Victor, Lucas, Paul, Diwan, Edouard, Thibault... Tous ces moments de complicité resteront gravés à jamais.

À mes amis parisiens, Jean-Benoît, Louis, Maxime, Océane, Alexis, Arthur... Cela fait maintenant 4 ans que vous m'avez accueilli ici, à Paris. j'ai passé d'incroyables moments en votre compagnie. Merci

À mes co-internes et amis : Charlotte, Kyann, Martin... Merci pour votre précieuse amitié que ce soit en stage ou en dehors.

Merci à Victor pour ta participation active à l'étude.

A toutes les équipes d'anesthésie et de réanimation que j'ai pu croiser tout au long de mon cursus et qui m'ont permis de m'épanouir dans cette discipline.

Merci a toutes et à tous...

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	2
TABLE DES MATIÈRES	5
TABLE DES TABLEAUX.....	8
TABLE DES FIGURES	9
Abréviations :.....	10
PREMIÈRE PARTIE : Prise en charge hémodynamique des patients brûlés graves en réanimation et les enjeux du remplissage vasculaire.	12
1. Epidémiologie de la brûlure en France.....	13
1.1. Epidémiologie générale	13
1.2. Causes des brûlures	13
1.3. Gravité et mortalité.....	14
2. Physiopathologie de la brûlure.....	16
2.1. Syndrome inflammatoire chez le patient brûlé.....	16
2.2. Syndrome de fuite capillaire et choc hypovolémique	18
2.3. Choc hyperkinétique	20
2.4. Choc cardiogénique	22
2.5. Altérations microcirculatoires.....	22
2.6. Conséquences respiratoires de la brûlure	22

3. Prise en charge Hémodynamique du grand brûlé en réanimation	25
3.1. Evaluation de la surface cutanée brûlée.....	25
3.1.1. La règle des neuf de wallace.....	25
3.1.2. La règle de la paume de la main	26
3.1.3. La table de Lund et Browder	27
3.2. Evaluation de la profondeur de la brûlure.....	27
3.2.1. Brûlure du premier degré	28
3.2.2. Brûlure du deuxième degré superficiel	28
3.2.3. Brûlure du deuxième degré profond.....	28
3.2.4. Brûlure du troisième degré.....	29
3.3. Evaluation de la gravité et du pronostic	30
3.3.1. Indice de Baux.....	31
3.3.2. Score UBS (unité brûlé standard)	31
3.3.3. Score ABSI (Abbreviated Burn Severity Index)	32
3.3.4. Le modèle de Ryan et al.....	33
3.3.5. Score BOBI (The Belgian Outcome in Burn Injury)	33
3.3.6. Comparaison des scores pronostiques.....	33
3.4. Prise en charge hémodynamique : la question du remplissage vasculaire.	35
3.4.1. Prise en charge préhospitalière	35
3.4.2. En réanimation : Les enjeux du remplissage vasculaire	36

3.4.3. Hypovolémie permissive.....	41
3.5. Le rôle des biomarqueurs dans la prise en charge de la brûlure.....	42
3.5.1. NT-proBNP plasmatique	43
3.5.2. Le sCD146 plasmatique.....	44
DEUXIÈME PARTIE : Intérêt des biomarqueurs de congestion cardiovasculaires (NT-proBNP et CD146) dans la prédiction de l'œdème pulmonaire chez les patients brûlés graves en réanimation.....	46
ETUDE CAROLE	46
1. Introduction	47
2. Matériels et méthodes	48
2.1. Méthodologie de l'étude	48
2.2. Critères d'inclusion et de non-inclusion	48
2.3. Durée et planification de l'étude	49
2.4. Critères de jugement	50
2.5. Recueil des données	50
2.6. Mesure de l'eau pulmonaire extravasculaire	52
2.7. Prise en charge du patient.....	52
2.8. Analyse statistique	53
2.9. Calcul de la taille de l'échantillon	54
3. Résultats	55
4. Discussion	72

5. Conclusion.....	77
ANNEXES.....	79
BIBLIOGRAPHIE.....	83
Résumé.....	97

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Répartition des causes de brûlures accidentelles des victimes hospitalisées en CTB et résidentes en France métropolitaine, PMSI-MCO, 2014	14
Tableau 2 : Facteurs associés à la mortalité par brûlures de patients brûlés hospitalisés et résidents en France métropolitaine, 2011	15
Tableau 3 : table de Lund et Browder	27
Tableau 4 : score ABSI (Abbreviated Burn Severity Index), Tobiasen et al.....	32

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : schéma récapitulatif des 2 grandes phases inflammatoires dans la physiopathologie du patient brûlé	17
Figure 2 : Physiopathologie du syndrome de fuite capillaire chez des patients brûlés	19
Figure 3 : Tableau récapitulatif de la physiopathologie de la brûlure grave	20
Figure 4 : Evolution comparée du débit cardiaque (IC) et des résistances artérielles systémiques indexées (RASI) entre la 6ème et la 120ème heure après la brûlure	21
Figure 5 : Variations comparées des résistances artérielles systémiques indexées (RASI) et du taux d'Interleukine-6 (IL6) entre la 6ème et la 120ème heure après la brûlure	21
Figure 6 : Evolution du transport (TO2) et de la consommation (VO2) en oxygène entre la 6ème et la 120ème heure après la brûlure	21
Figure 7 : Règles des 9 de Wallace chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte	26
Figure 8 : Schéma récapitulatif des différents degrés de brûlure.....	29
Figure 9 : Courbes ROC des scores pronostiques chez le brûlé grave pour la prédiction de la mortalité intra-hospitalière	34
Figure 10 : Courbes ROC des scores pronostiques chez le brûlé grave pour la prédiction de la mortalité	34

Abréviations :

ABSI = Abbreviated Burn Severity Index
ANOVA = analysis of variance
ASC : aire sous la courbe
BNP : brain natriuretic peptide
BOBI : Belgian Outcome in Burn Injury
CAP : cathéter artériel pulmonaire
CEC : cellules endothéliales circulantes
CTB : centre de traitement des brûlés
DC : débit cardiaque
DU : débit urinaire
EPEV : eau pulmonaire extravasculaire
EPEVI : eau pulmonaire extravasculaire indexée
ETO : échographie trans œsophagienne
ETT : échographie trans thoracique
EtCO₂ : fraction expirée en CO₂
FC : fréquence cardiaque
FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche
FiO₂ : fraction inspirée en O₂
GDFT : goal directed fluid therapy (GDFT)
IC : index cardiaque
IL : interleukin
IPVP : index de perméabilité vasculaire pulmonaire
IRAC : insuffisance respiratoire aigüe d'origine cardiaque
ITV : intervalle temps vitesse
MODS = Multiple Organ Dysfunction Syndrom
PAF : Platelet Activating Factor
PAm : pression artérielle moyenne
PaO₂ : pression artérielle partielle en oxygène
PVC : pression veineuse centrale
ROC : Receiver operating characteristic curve
SAPS II : Simplified Acute Physiology Score II
SCA : syndrome du compartiment abdominal
SCB : surface cutanée brûlée
SCBP : surface cutanée brûlée profonde
SCBT : surface cutanée brûlée totale
ScvO₂ : saturation veineuse en oxygène
SDMV : syndrome de défaillance multiviscéral
SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigüe
SOFA : Sepsis-related Organ Failure score
TaO₂ : transport artériel en oxygène
TGF : transforming growth factor
TNF : tumor necrosis factor

TTP : thermodilution transpulmonaire
UBS : Unit of Burn Skin
VAS : voies aériennes supérieures
VCI : veine cave inférieure
VCS : veine cave supérieure
VD : ventricule droit
VD/VG : rapport du diamètre télédiastolique du ventricule droit sur celui du ventricule gauche
VES : volume d'éjection systolique
VG : ventricule gauche
VPP : variation de la pression artérielle pulsée
VVE : variation du volume d'éjection
VSIT : volume sanguin intrathoracique
VTDGI : volume télédiastolique globale indexé

**PREMIÈRE PARTIE : Prise en charge
hémodynamique des patients brûlés graves en
réanimation et les enjeux du remplissage
vasculaire.**

1. Epidémiologie de la brûlure en France

1.1. Epidémiologie générale

Les données du Programme de médicalisation des systèmes d'information en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie (PMS I-MCO) pour les années 2009 à 2014 ont été analysées afin de quantifier et caractériser les victimes de brûlures hospitalisées, résidentes en France métropolitaine.

En 2014, 8120 patients résidents en France métropolitaine ont été hospitalisés pour brûlure avec un taux d'incidence de 12,3 pour 100 000 habitants [1]. Ce taux est globalement retrouvé dans d'autres études en France [2] ou à l'étranger [3, 4]. Parmi eux, 5099 hommes et 3021 femmes ont été pris en charge, soit un sexe ratio homme/femme de 1,69. L'âge moyen est de 30,4 ans et l'âge médian de 27 ans toutes catégories d'âge confondues. Les enfants de 0 à 4 ans représentent quasiment $\frac{1}{3}$ des patients hospitalisés pour brûlures (28,8 %). Près de la moitié des patients (45,7 % (n = 3714)) ont été pris en charge dans des centres spécialisés : centre de traitement des brûlés (CTB). Les patients en CTB présentaient des brûlures plus graves que les patients des autres services. En effet les durées de séjours y étaient plus longues en moyenne : 13,8 vs 4,4, et le nombre de décès beaucoup plus élevé : 161 vs 29. A noter que l'on constate une baisse de l'incidence des brûlures sur la période 2009-2014 : 13,8 pour 100 000 en 2009 contre 12,3 pour 100 000 en 2014 [1].

1.2. Causes des brûlures

Les brûlures sont en grande majorité d'origine accidentelle (93,7% des patients) et surviennent plus rarement dans un contexte de tentative de suicide (4,9%) ou d'agression (1,4%). Parmi les brûlures accidentelles, Les brûlures par des liquides chauds sont le plus souvent représentées (50,8% des patients). L'exposition aux "feu, flammes, fumées» (27,1

%)” arrivent en deuxième position. A l’inverse, les brûlures par substances chimiques ou par électrisation restent peu fréquentes (Tableau 1) [1].

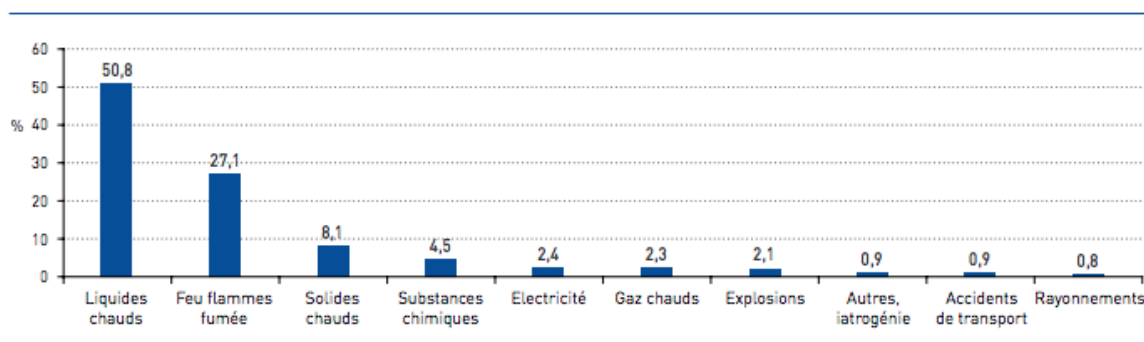


Tableau 1. Répartition des causes de brûlures accidentelles des victimes de brûlures hospitalisées en CTB et résidentes en France métropolitaine, PMSI-MCO, 2014.

1.3. Gravité et mortalité

En 2014, dans les CTB, la brûlure a été considérée comme grave pour 9,4% des patients (n = 309). En CTB, les patients victimes de brûlures graves ont une moyenne d’âge supérieure à celles des victimes de brûlures peu graves : 40,1 ans ; médiane 40 ans contre 30,2 ans ; médiane 27 ans. Globalement les brûlures sont moins graves chez les enfants (moins de 15 ans) comparées à celles de l’adulte (5,3% de brûlures graves chez les 0-4 ans, 3,5% chez les 5-14 ans, et entre 9,5% et 15,7% selon les classes d’âge chez les 15 ans et plus) [1].

Concernant la mortalité, en 2014, 190 personnes résidentes en France métropolitaine sont décédées à l’hôpital des suites de brûlures, correspondant à un taux de létalité de 2,3% [1] (contre 215 en 2011 soit un taux de létalité de 2.5% [5]). L’âge moyen des personnes décédées est de 67,8 ans et il s’agit principalement d’hommes (115 hommes contre 75 femmes).

Concernant les déterminants associés à la mortalité, une analyse multivariée montre que le risque de décéder suite à une hospitalisation pour brûlure augmentait avec l'âge. En effet Les personnes âgées de 65 à 84 ans et celles âgées de 85 ans et plus hospitalisées pour brûlures avaient respectivement huit et 28 fois plus de risque de décéder que les personnes âgées de 25 à 44 ans. De plus, il existait un risque 2,7 plus important de décéder lorsque le patient était hospitalisé en CTB par rapport à une hospitalisation dans un autre service. Ce chiffre pouvant être expliqué notamment par la différence de gravité des brûlures traitées. Enfin, les femmes étaient moins susceptibles (dans un rapport de 0,7) de décéder que les hommes (Tableau 2) [6].

Une revue a également montré que l'âge et la surface cutanée brûlée (SCB) sont les deux principaux facteurs prédictifs de la durée de séjour à l'hôpital [7].

N=8 670 215 patients décédés	Décès par brûlures	
	Odds-ratio ajustés*	Intervalle de confiance (95%)
Classes d'âge (ans)		
0-24	0,27	[0,13-0,54]
25-44	1	
45-64	3,60	[2,23-5,81]
65-84	8,36	[5,13-13,61]
85 et plus	27,93	[16,31-47,85]
Sexe		
Hommes	1	
Femmes	0,69	[0,51-0,93]
Type de prise en charge		
CTB	2,7	[2,02-3,62]
Autres services	1	
Période		
Février à septembre	1	
Octobre à janvier	1,15	[0,86-1,55]

Source : PMSI-MCO base nationale 2011 (ATIH), traitement InVS. Champ : France métropolitaine.
 * Les odds-ratios sont interprétés comme des risques relatifs étant donné la faible incidence.
 CTB : centre de traitement des brûlés.

Tableau 2 : Facteurs associés à la mortalité par brûlures de patients brûlés hospitalisés et résidents en France métropolitaine, 2011 (analyse en régression logistique).

2. Physiopathologie de la brûlure

Les brûlures étendues sont à l'origine de nombreuses dysfonctions d'organe. L'élément principal en physiopathologie à l'origine de ces dysfonctions est l'intense et prolongé syndrome inflammatoire s'installant rapidement après une agression thermique. Il est à l'origine de plusieurs réponses systémiques comme le syndrome de fuite capillaire et diverses modifications vasculaires qui amènent à un état de choc.

2.1. Syndrome inflammatoire chez le patient brûlé

Les connaissances actuelles décrivent la formation de 3 zones secondaires à l'agression thermique (décrite par Jackson dans le *British journal of surgery*, 1953) : une zone de coagulation, une zone de stase, et une zone d'hyperémie [8]. La première zone correspond au tissu nécrosé, totalement détruit par la brûlure. Cette zone est entourée par la zone dite de stase, très inflammatoire avec de bas niveaux de perfusion, pouvant se nécroser dans les 48h. Enfin, on identifie la zone d'hyperémie où la perfusion n'est pas altérée, le tissu y est viable. Ainsi, les lésions peuvent évoluer et la brûlure peut s'étendre en superficie et en profondeur.

Les modifications microvasculaires du syndrome inflammatoire sont associées à 3 principaux mécanismes : les microthromboses vasculaires dues aux dommages vasculaires causés directement par le traumatisme, la libération de médiateurs pro-inflammatoires et l'expression de facteurs pro-apoptotiques. Plusieurs mécanismes cellulaires et humoraux entrent alors en jeu.

La première phase dite pro-inflammatoire, est orchestrée par l'expression des cellules macrophagiques et celle de médiateurs biochimiques. Cette première phase, d'installation rapide (notamment pour les atteintes sévères, supérieures à 30-40% de la SCB) sous forme d'une réaction en chaîne, aboutit au syndrome de réaction inflammatoire systémique (SIRS) [9].

Les macrophages, dont l'activité sera stimulée par l'agression et par l'hypermétabolisme qui en résulte, produisent et libèrent davantage de substances pro-inflammatoires [10]. Parmi celles-ci, on retrouve les *prostaglandines E2*, le *reactive nitrogen intermediates*, l'*interleukin-6* (IL-6) ou encore le *Tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) qui sera plus spécifiquement impliqué dans les phénomènes d'apoptose cellulaire.

Arrive ensuite, dans les jours suivant la brûlure, la phase dite anti-inflammatoire, dont l'expression dépend d'autres facteurs comme le *Transforming Growth Factor-beta* (TGF- β 1) (détecté jusqu'à trois semaines après la brûlure) ou les cytokines IL-4 et IL-10 qui sont responsables de phénomènes d'immunosuppression leucocytaire rendant le patient sujet à des états septiques sévères [10-12].

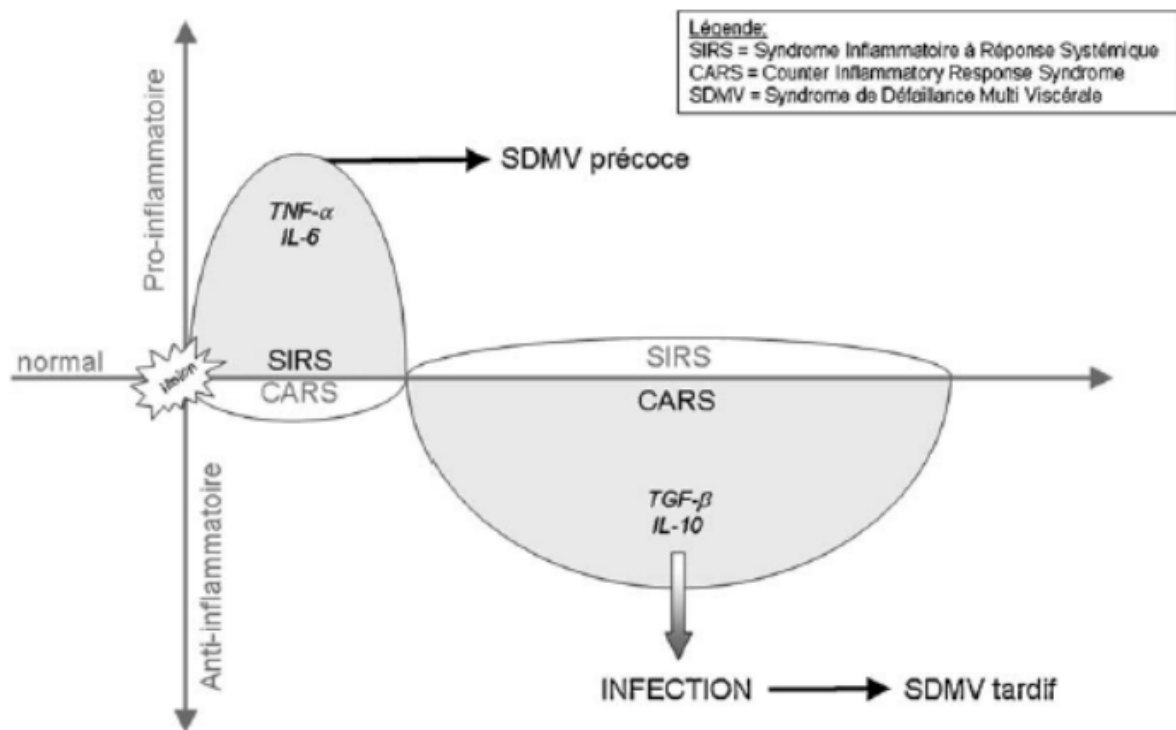


Figure 1 : schéma récapitulatif des 2 grandes phases inflammatoires dans la physiopathologie du patient brûlé. Ravat et al [9].

2.2. Syndrome de fuite capillaire et choc hypovolémique

Deux phénomènes interviennent dans les premières heures suivant la brûlure : l'hyperperméabilité capillaire en zone brûlée et non brûlée et l'apparition d'une hypoprotidémie. Ces deux perturbations sont à l'origine d'un choc hypovolémique et de l'apparition rapide d'un syndrome œdémateux diffus [13]. Durant cette phase initiale du choc, l'hyperperméabilité est secondaire à la lésion thermique en tant que telle, qui altère directement la structure endothéliale du capillaire, notamment du glycocalyx et d'autres éléments comme les protéoglycanes et les sialoprotéines [14, 15]. L'augmentation de la perméabilité est également la conséquence de l'expression des médiateurs de l'inflammation comme l'histamine, la bradykinine, le *platelet activating factor (PAF)* ainsi que les radicaux libres issus de l'ischémie de reperfusion qui altèrent et modifient aussi l'architecture endothéliale [16]. Il existe donc une fuite de plasma en zone brûlée et non brûlée (pendant les 48h à 72h après la brûlure) et de protéines en zone brûlée (principalement pendant les 8-12 premières heures) qui engendre une baisse de la pression oncotique plasmatique et une augmentation de la pression oncotique interstitielle. A ces phénomènes s'ajoutent d'autres mécanismes aggravant la fuite. En effet une vasoconstriction adrénergique initiale, au niveau microcirculatoire, amplifie la fuite par augmentation de la pression hydrostatique intra capillaire. En parallèle, il existe une diminution de la pression hydrostatique interstitielle par destruction de la matrice extracellulaire (augmentation de la compliance interstitielle avec création d'un troisième secteur) (Figure 2). Tous ces éléments contribuent à modifier tous les paramètres de l'équilibre de Starling régissant les mouvements liquidiens trans capillaires et vont ainsi créer un véritable phénomène d'aspiration mécanique des capillaires vers le tissu interstitiel. Plus les lésions thermiques sont profondes, plus ces phénomènes sont importants [17-19].

Sur le plan clinique, durant cette phase initiale de l'état de choc hypovolémique, on observe un faible index cardiaque (IC) avec une baisse de la ScvO₂ (saturation veineuse en oxygène) et une vasoconstriction systémique compensatrice. Sur le plan biologique, il apparaît entre autre une hémococoncentration et une hypoalbuminémie (figure 3) [20].

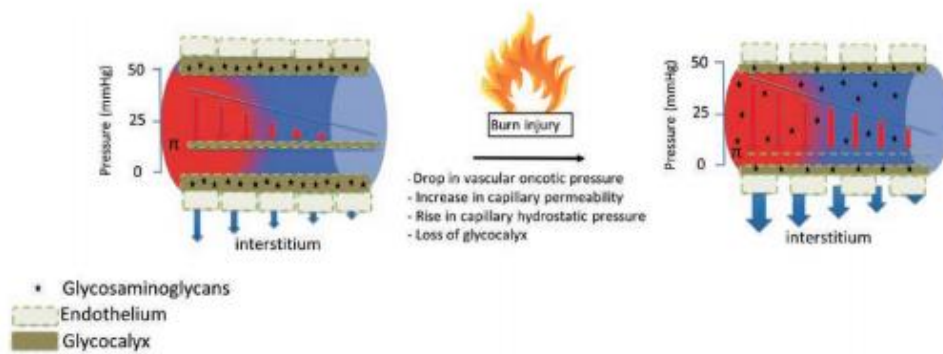


Figure 2 : Physiopathologie du syndrome de fuite capillaire chez des patients atteints de brûlure. Les flèches bleues indiquent la pression oncotique. La chaîne verte foncée représente le glycocalyx. Π = pression oncotique [18].

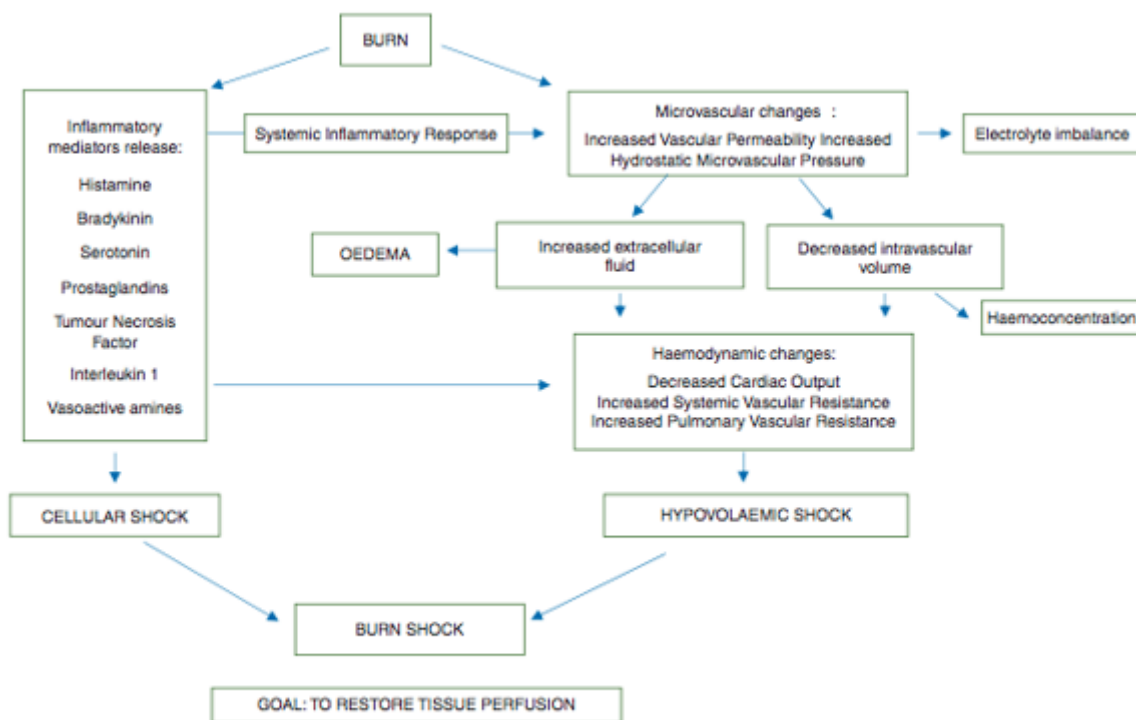


Figure 3 : Tableau récapitulatif de la physiopathologie de la brûlure grave [19].

2.3. Choc hyperkinétique

A partir de la 48ème-72ème heure, le choc hypovolémique fait place à un choc hyperkinétique [13]. Ce dernier est lié à une vasoplégie d’origine inflammatoire (SIRS) en zone saine et brûlée (principalement secondaire aux médiateurs IL6 et monoxyde d’azote) et à une réaction adrénérergique qui se prolonge plusieurs semaines après la brûlure [20].

Sur le plan clinique, cet état de choc se caractérise par un index cardiaque (IC) élevé, des résistances vasculaires effondrées, une augmentation de la consommation d’oxygène (Figure 4,5,6)

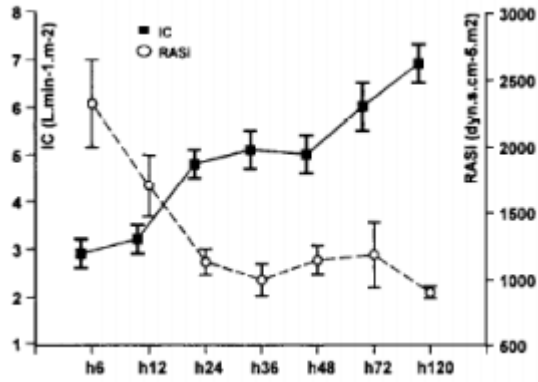


Figure 4 : Evolution comparée du débit cardiaque (IC) et des résistances artérielles systémiques indexées (RASi) entre la 6ème et la 120ème heure après la brûlure [20].

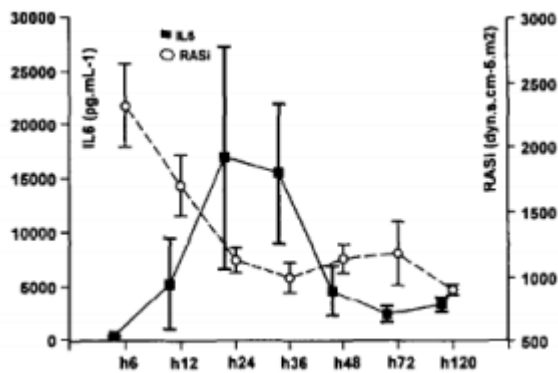


Figure 5 : Variations comparées des résistances artérielles systémiques indexées (RASi) et du taux d'Interleukine-6 (IL6) entre la 6ème et la 120ème heure après la brûlure [20].

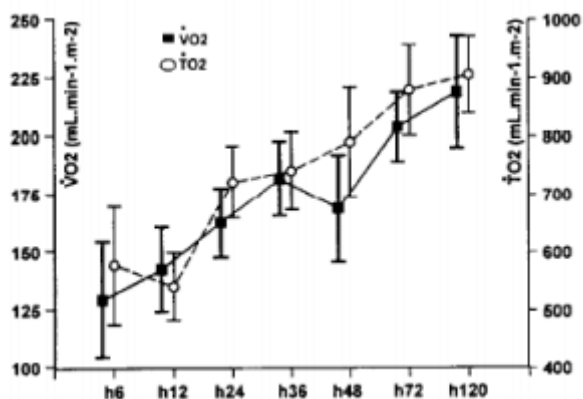


Figure 6 : Evolution du transport (TO2) et de la consommation (VO2) en oxygène entre la 6ème et la 120ème heure après la brûlure [20].

2.4. Choc cardiogénique

Une dépression myocardique précoce, survenant généralement à partir de la deuxième heure après l'agression, peut accompagner la phase hypovolémique du choc chez le brûlé. Cette dysfonction associe une altération de la fonction systolique ventriculaire gauche, une dysfonction diastolique avec des troubles de la relaxation isovolumique et de la compliance ventriculaire [21, 22]. Elle s'apparente à celle connue lors des périodes aiguës inflammatoires des pathologies graves en réanimation (comme le choc septique). Le mécanisme est mal décrit mais on évoque chez le brûlé un mécanisme ischémique ou un processus inflammatoire atteignant la fibre myocardique. Habituellement transitoire, Cette dysfonction ventriculaire gauche disparaît généralement dans les premières 72h. Elle sera entre autre responsable d'une majoration de l'œdème au niveau pulmonaire.

2.5. Altérations microcirculatoires

Des lésions au niveau microvasculaires, principalement identifiées dans les territoires splanchnique et cutané ont été décrites. L'œdème secondaire à la brûlure entraîne une occlusion veineuse et une augmentation des résistances vasculaires avec formation locale de microthrombi qui déforment les érythrocytes. Ces dérèglements microvasculaires pouvant s'exprimer même en présence de paramètres macro-circulatoires dans les objectifs thérapeutiques (débit urinaire (DU), lactatémie, Pression artérielle moyenne (PAm)...) sont de mauvais pronostic et entraînent des dommages organiques importants [23].

2.6. Conséquences respiratoires de la brûlure

La brûlure est à l'origine de multiples complications respiratoires. Les plus fréquentes sont la pneumonie infectieuse, le syndrome de détresse respiratoire aiguë

(SDRA), l'œdème pulmonaire, l'atélectasie (sur bouchons muqueux notamment) et l'embolie pulmonaire [24]. L'inhalation de fumées chez le patient brûlé augmente nettement la mortalité (près de 20% de plus que chez le patient brûlé n'ayant pas inhalé), le risque d'infection pulmonaire, la durée de ventilation mécanique et de séjour à l'hôpital [25]. Après inhalation de fumées, il est important de noter que toutes les voies aériennes (supérieures, trachée, bronches, alvéoles) sont atteintes par les composants toxiques. Plusieurs mécanismes sont impliqués dans cette atteinte et ils vont être responsables de ces graves complications [26].

Au niveau des voies aériennes supérieures (VAS), on décrit une altération des capacités d'humidification et de tamponnement thermique. De plus, l'apparition d'un œdème des VAS est à la fois la conséquence directe de l'effet thermique sur les muqueuses respiratoires mais aussi secondaire à l'hyperperméabilité capillaire d'origine inflammatoire qui atteint les tissus brûlés ou non brûlés [17].

Au niveau de la trachée, les lésions proviennent de la combustion des matériaux (acides, aldéhydes, dérivés chlorés et soufrés) qui se déposent avec les suies sur la muqueuse et détruisent l'épithélium [27].

Au niveau des bronches, d'autres mécanismes interviennent. Tout d'abord, un état inflammatoire local avec hyperhémie de la muqueuse bronchique s'installe et entraîne un hyper-débit sanguin dans la circulation bronchique qui favorise la circulation des cellules et des médiateurs de l'inflammation [28]. L'obstruction des bronches distales (par l'œdème, les nécroses et hémorragies, les suies) va également entraîner la formation de micro-atélectasies avec des inégalités du rapport ventilation/perfusion [29]. La production de NO lors de la cascade inflammatoire conduit à l'hypoxie en inhibant la vasoconstriction hypoxique et en aggravant les inhomogénéités entre ventilation et perfusion (VA/Q) [30]. Il n'est également pas rare d'observer un bronchospasme à la phase initiale de la brûlure directement secondaire à l'irritation d'origine thermique et toxique.

Au niveau des alvéoles, l'exposition aux fumées est aussi responsable d'une

réaction inflammatoire locale importante avec un afflux de polynucléaires neutrophiles suivie d'une production locale de cytokines, d'une hyperperméabilité capillaire pulmonaire et d'une exsudation intra-alvéolaire [31]. Ces mécanismes inflammatoires et toxiques provoquent la destruction du surfactant et conduisent au SDRA avec un collapsus alvéolaire [109].

Il est important de noter que, Indépendamment de toute inhalation de gaz toxiques, il est décrit une modification de la microcirculation pulmonaire, principalement d'origine inflammatoire, à l'origine de perturbation des rapports VA/Q chez le brûlé.

3. Prise en charge Hémodynamique du grand brûlé en réanimation

3.1. Evaluation de la surface cutanée brûlée

Avec une précision variable, plusieurs règles sont proposées au clinicien afin qu'il puisse rapidement évaluer la SCB. Ce critère clinique constitue un élément primordial pour la prise en charge initial et l'évaluation pronostique du patient pris en charge pour brûlure.

3.1.1. La règle des neuf de wallace

Chez l'adulte, elle attribue des multiples de 9% de la surface corporelle totale à différents territoires cutanés : 9% pour la tête et le cou, 9% pour chaque membre supérieur, 18% pour chaque membre inférieur, 18% pour chaque face du tronc et 1% pour le périnée

Utile en préhospitalier car facile à mémoriser, elle est cependant trop approximative et ne prend pas vraiment en compte les variations morphologiques en rapport avec l'âge. Une évaluation supplémentaire, plus précise sera nécessaire une fois le patient admis en structure hospitalière.

Règle des 9	0 – 4 ans	5 – 9 ans	10 – 15 ans	Adulte
Tête	18	15	13	9
Tronc (devant + derrière, avec fesses)	32	32	32	36
Bras (les 2)	19	18	18	18
Cuisse (les 2)	15	17	18	18
Jambe (les 2)	15	17	18	18
Génitaux	1	1	1	1

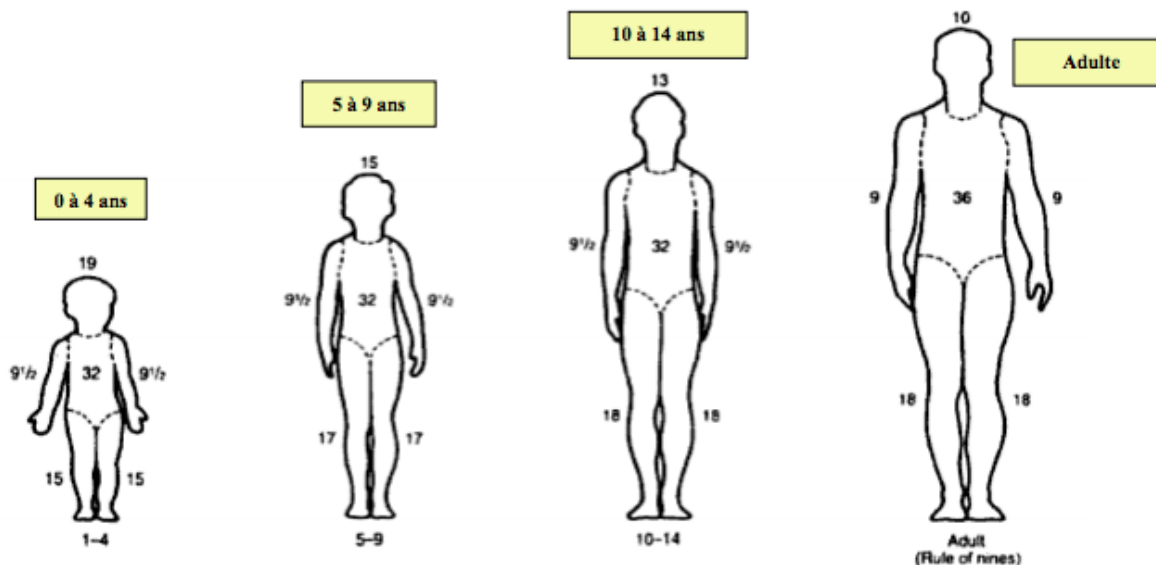


Figure 7 : Règles des 9 de Wallace chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte.

3.1.2. La règle de la paume de la main

Cette règle est fondée sur la théorie que la surface de la paume de la main correspond à 1% de la surface corporelle totale. Cette technique est principalement utilisée en pédiatrie ou chez des patients atteints de petites zones de brûlure éparses.

3.1.3. La table de Lund et Browder

Beaucoup plus précise que les deux précédentes, elle sera principalement utilisée une fois le patient admis en milieu hospitalier. Elle prend en considération l'âge des patients.

SURFACE							
Âge	N-Né	1 an	5 ans	10 ans	15 ans	Adulte	
Tête	9,5	8,5	6,5	5,5	4,5	3,5	x 2
Cou	1	1	1	1	1	1	x 2
Tronc	13	13	13	13	13	13	x 2
Bras	2	2	2	2	2	2	x 4
Av. bras	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	x 4
Main	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	x 4
Org. gén.	1	1	1	1	1	1	x 1
Fesse	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	x 2
Cuisse	2,75	3,25	4	4,25	4,5	4,75	x 4
Jambe	2,5	2,5	2,75	3	3,25	3,5	x 4
Pied	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	x 4

Paume de la main = 1 % = 100 %

Tableau 3 : table de Lund et Browder.

3.2. Evaluation de la profondeur de la brûlure

Avec la surface, la profondeur des brûlures est également un critère essentiel pour l'évaluation de la gravité et du pronostic fonctionnel du brûlé. L'évaluation de la profondeur est avant tout clinique. La brûlure est souvent polymorphe et évolue dans les 48 premières heures qui suivent le traumatisme rendant le diagnostic souvent difficile [8]. La complexité de l'évaluation de la profondeur réside aussi dans le caractère rarement homogène des brûlures avec des profondeurs différentes au sein d'une même localisation (mosaïque de brûlure). La nature de l'agent causal et les circonstances de survenue sont

une aide non négligeable pour l'établissement du diagnostic de profondeur.

3.2.1. Brûlure du premier degré

Elles touchent les couches superficielles de l'épiderme. Elles se caractérisent par un simple érythème de la peau, douloureux. Elles peuvent également s'accompagner de la formation d'un œdème et peuvent provoquer un léger prurit d'origine nerveuse. Les brûlures du premier degré sont bénignes et ne sont pas prises en compte dans l'évaluation de la SCB. Isolées, elles ne nécessitent pas d'hospitalisation et leur guérison se fait spontanément, *ad integrum*, en moins d'une semaine par desquamation et ré-épidermisation à partir de la couche basale.

3.2.2. Brûlure du deuxième degré superficiel

Elles touchent l'ensemble des structures de l'épiderme. Elles sont intensément douloureuses et leur caractéristique pathognomonique est l'apparition de phlyctènes (séreuses et hématiques) immédiatement après la brûlure ou quelques heures après. Elles sont entourées d'un érythème. Leur guérison peut se faire sans séquelle et sans cicatrice en moins de dix jours. Cependant, pour ce type de brûlures, des dyschromies sont possibles.

3.2.3. Brûlure du deuxième degré profond

Les brûlures du second degré profond, considérées comme graves se caractérisent par la destruction du tissu épidermique, sans atteinte des follicules pileux, ni de la jonction dermo-épidermique. Cliniquement, elles sont paradoxalement peu douloureuses car elles entraînent la destruction d'une partie des terminaisons nerveuses, des récepteurs sensoriels et des vaisseaux sanguins. On décrit un derme pâle, décoloré et des phlyctènes

inconstantes, séreuses (fond rouge et brun...), associées à une exsudation. Les lésions blanchissent à la vitropression. En ce qui concerne la guérison, la cicatrisation est lente pouvant aller jusqu'à plus de trente jours, si la brûlure ne s'est pas infectée. Néanmoins, dans la majorité des cas, ces brûlures nécessitent des soins médicaux voir chirurgicaux si elles évoluent vers un approfondissement au troisième degré.

3.2.4. Brûlure du troisième degré

Elles se caractérisent par une destruction de la totalité de l'épiderme et d'une atteinte profonde du derme, de l'hypoderme et parfois même des structures musculaires profondes. Il existe une destruction totale de l'ensemble des vaisseaux sanguins et des terminaisons nerveuses et ne sont donc pas douloureuses. Les lésions sont blanches ou brunes, parfois carbonées avec un aspect sec et cartonné. Il n'y a aucun blanchiment lors de la vitropression, aucune phlyctène. Le risque d'infection est majeur car la peau devient alors dépourvue de système immunitaire cutané. Le traitement est uniquement chirurgical.

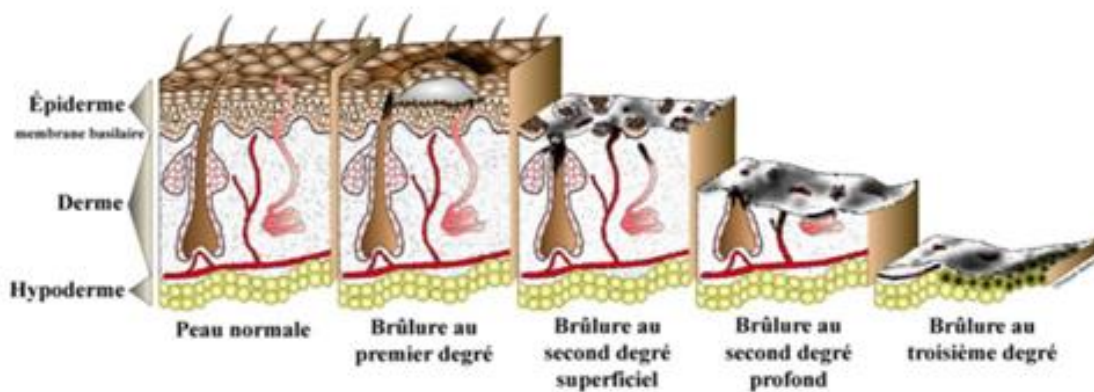


Figure 8 : Schéma récapitulatif des différents degrés de brûlure.

3.3. Evaluation de la gravité et du pronostic

Cette évaluation est primordiale car elle permet d'orienter les patients dans les structures adaptées (hospitalisation conventionnelle, unité de soins intensifs ou réanimation en CTB...) avec un mode de transport approprié et de hiérarchiser les premiers gestes thérapeutiques. Il est important d'avoir conscience de l'évolution des lésions au cours des premières heures voir des premiers jours suivant le traumatisme [8]. Cependant, plusieurs éléments présents dès l'arrivée sur les lieux du sinistre ou en réanimation sont prédictifs d'une évolution défavorable et de l'apparition de défaillance d'organe.

Parmi ces facteurs de gravité, outre une brûlure supérieure à 25% de la SCB (20% aux âges extrêmes) ; la présence de lésions profondes supérieures à 10% de la SCB, un âge supérieur à 60 ans (risque relatif de décès : 16,93), l'inhalation de fumées [32-34], et le retard à l'initiation de la réanimation constituent aussi des critères pronostiques majeurs et augmentent le risque de survenue d'une défaillance d'organe ou de décompensation de tares préexistantes [35, 36].

La localisation des brûlures ou la présence de brûlures circulaires (membres, cou) sont aussi à prendre en considération. En effet les brûlures intéressant la face, les mains, le thorax, les pieds et le périnée engagent davantage le pronostic. Ces patients devront être rapidement adressés en centre spécialisé (CTB).

L'électricité ou les produits chimiques sont également responsables de brûlures de moins bon pronostic que les autres types d'agent.

Des indices pronostiques, pratiques et faciles à utiliser ont donc été conçus pour évaluer la gravité et ainsi optimiser la prise en charge initiale du patient brûlé. Ils renseignent également sur la potentielle réponse aux thérapeutiques qui vont être administrées.

3.3.1. Indice de Baux

L'indice de Baux, très largement utilisé, permet d'évaluer le pronostic vital d'un brûlé selon son âge, la surface et la profondeur de la brûlure (à partir du second degré intermédiaire), et selon d'éventuelles comorbidités associées [37]. La règle du calcul de l'indice est la suivante : âge additionné à la SCB (plus ou moins 15 s'il y a existence d'une tare avérée). Si l'indice dépasse 100, le pronostic vital est très fortement engagé.

Le score de Baux modifié intègre la notion d'inhalation de fumées et voit ainsi sa pertinence augmenter [37, 38].

3.3.2. Score UBS (unité brûlé standard)

Le score UBS additionne le pourcentage de SCB à trois fois le pourcentage de la SCB au troisième degré :

- Résultat inférieur à 50 : brûlure légère et moyenne.
- Résultat entre 50 et 100 : brûlure sévère.
- Résultat entre 100 et 200 : brûlure grave.
- Résultat supérieur à 200 : brûlure gravissime, avec survie exceptionnelle.

3.3.3. Score ABSI (Abbreviated Burn Severity Index)

Le score ABSI prend en considération cinq critères : l'âge, le sexe, l'inhalation de fumées, la SCB et la présence de brûlures au 3^e degré. Il est compris entre 2 et 18 points et distingue six groupes de risque [39]. Malgré ses premières utilisations en 1982 et les changements significatifs à la fois démographiques et dans les connaissances médicales survenues depuis, une étude récente (Forster et al, 2011) a montré que ce score reste, aujourd'hui, toujours pertinent dans la prédiction de la mortalité chez le brûlé [40].

Éléments de gravité	Variabes	Score
Sexe	Femme	1
	Homme	0
Age (années)	0-20	1
	21-40	2
	41-60	3
	61-80	4
	81-100	5
	Brûlure des voies aériennes supérieures	Au moins 2 critères parmi : <ul style="list-style-type: none"> • Incendie en espace fermé • Brûlure de la face • Expectoration noire • Tirage
Présence de 3 ^e degré	Oui	1
Surface cutanée brûlée	1-10	1
	11-20	2
	21-30	3
	31-40	4
	41-50	5
	51-60	6
	61-70	7
	71-80	8
	81-90	9
	91-100	10
Score	Probabilité de survie	
2-3	0,99	
4-5	0,98	
6-7	0,8-0,9	
8-9	0,5-0,7	
10-11	0,2-0,4	
≥ 12	≤ 0,1	

Tableau 4 : score ABSI (Abbreviated Burn Severity Index), Tobiasen et al [39].

3.3.4. Le modèle de Ryan et al

Ce modèle est basé sur la présence ou l'absence de trois facteurs de risque : Âge > 60 ans, SCB > 40% et la présence de lésions par inhalation [33]. Il décrit une mortalité de 0,3% si aucun des critères n'est présent et respectivement une mortalité de 3%, 33% et 90% si un, deux ou trois critères sont simultanément présents.

3.3.5. Score BOBI (The Belgian Outcome in Burn Injury)

Le BOBI score (2009, n = 6227) se situe entre 0 et 10 points, en divisant les tranches d'âge en quatre groupes (0-3 points), SCB en 5 groupes (0-4 points) et la présence de lésions par inhalation (3 points) [106].

3.3.6. Comparaison des scores pronostiques

Dans des études récentes de comparaison des scores pronostiques chez le brûlé, les scores ABSI et de Baux modifié se sont montrés les plus performants. Le score de Ryan était quand à lui moins précis [41, 42].

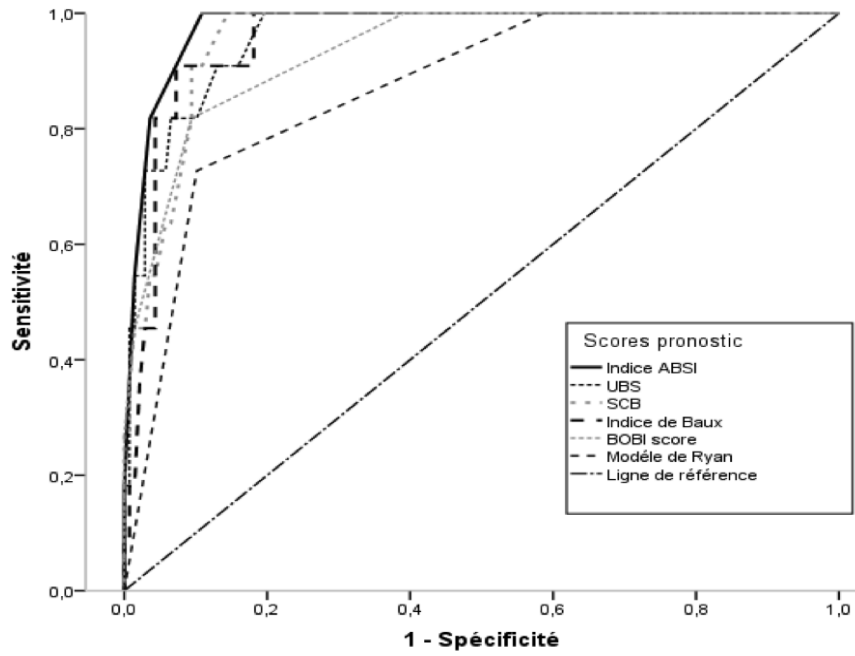


Figure 9 : Courbes ROC des scores pronostiques chez le brûlé grave pour la prédiction de la mortalité intra-hospitalière, Sabah et al, 2011 [41].

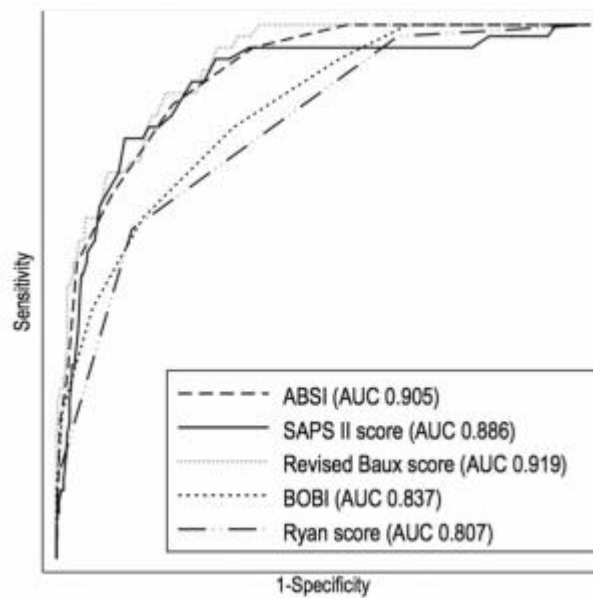


Figure 10 : Courbes ROC des scores pronostiques chez le brûlé grave pour la prédiction de la mortalité, Pantet et al, 2016 [42].

3.4. Prise en charge hémodynamique : la question du remplissage vasculaire

3.4.1. Prise en charge préhospitalière

Comme décrit dans le chapitre précédent (physiopathologie de la brûlure), la phase initiale de la brûlure est marquée par un état de choc hypovolémique caricatural qui fait ensuite place à un état de choc distributif. L'un des principaux objectifs de la réanimation à la phase précoce est donc de maintenir une volémie efficace grâce au remplissage vasculaire, qui doit être administré le plus rapidement possible pour éviter de graves complications [35, 43]. L'intérêt est de conserver un débit cardiaque adapté pour assurer une perfusion tissulaire suffisante et prévenir l'ischémie : ischémie mésentérique, nécrose tubulaire aiguë... [43, 44].

Pendant la phase préhospitalière, il est recommandé de commencer la réanimation volémique par la perfusion de 20 ml/kg de cristalloïdes (Ringer Lactate) au cours de la première heure quelle que soit la surface brûlée, dès lors qu'elle dépasse 10% de la SCB. Ensuite le remplissage peut être guidé par des formules de prédiction des besoins en remplissage vasculaire et des paramètres hémodynamiques simples de monitoring (pression artérielle sanguine non invasive, fraction expirée en CO₂ (EtCO₂)).

Pour guider le remplissage vasculaire, différentes formules ont été proposées dans la littérature. La formule de Baxter du Parkland hospital est la plus utilisée en Europe [45, 46]. Facile à appliquer, elle est basée sur la perfusion de cristalloïdes (type Ringer Lactate) à la dose de 4 ml/kg/pourcentage de SCB (les brûlures du premier degré sont exclues du calcul). La première moitié du volume doit être administrée sur les huit premières heures en débit continu, et l'autre moitié sur les 16 heures suivantes.

3.4.2. En réanimation : Les enjeux du remplissage vasculaire

Aujourd'hui, il est important de noter qu'aucun consensus strict n'a été admis concernant la quantité de fluide à administrer au patient à la phase initiale de la prise en charge alors que le remplissage vasculaire constitue la pierre angulaire de la réanimation du patient brûlé. L'enjeu est majeur car il s'agit d'ajuster avec le plus de précision possible le remplissage et de trouver l'équilibre parfait afin d'éviter les complications d'une hypovolémie significative ou au contraire d'un état de surcharge. Le sur-remplissage aura en effet des conséquences tout aussi néfastes. Il a été montré que l'hypervolémie altérait aussi la structure endothéliale en détériorant le glycocalyx [47, 48]. De plus le remplissage excessif, en favorisant l'hémodilution, diminue la pression oncotique intravasculaire et augmente la pression hydrostatique au niveau des capillaires. Ainsi la fuite capillaire, initialement principalement d'origine inflammatoire [16-18], va être aggravée avec des complications bien connues comme l'insuffisance rénale aiguë (d'origine congestive), le syndrome du compartiment abdominal (SCA), et le SDRA [49-51]. Le sur-remplissage pourrait même augmenter le risque de pneumopathie infectieuse, de bactériémie et de mortalité [48]. Plusieurs études ont montré que lorsque les objectifs de remplissage étaient dépassés (ou même lorsqu'ils suivaient les formules théoriques standards), il existait un risque accru de développer un SDRA par rapport à une réanimation volémique restrictive [49, 52]. Une association entre une large balance liquidienne et la survenue d'une insuffisance rénale aiguë a également été observée chez les patients sévèrement brûlés, et le rôle de la congestion veineuse dans le mécanisme physiopathologique de l'IRA a été évoqué [53].

Malgré sa popularité, la formule de Parkland est sujette à de nombreuses interrogations concernant sa pertinence [54, 55]. Plusieurs éléments remettent en cause sa fiabilité comme l'imprécision dans le calcul de la SCB d'un patient dans les premières 48 heures suivant sa brûlure du fait de l'évolution quasi systématique des lésions profondes [8]. Il est essentiel de prendre en compte qu'il existe d'importantes variations interindividuelles dans la réponse à la brûlure. De plus, le mécanisme de la brûlure, l'étendue des lésions d'emblée au 3^{ème} degré, l'association d'une inhalation de fumées

(qui majore la fuite liquidienne au niveau pulmonaire) ou d'un traumatisme (hémorragie...), l'âge du patient et ses antécédents (consommation de drogues, d'alcool), ou encore la nécessité d'avoir recours à une chirurgie urgente à la phase initiale (incision de décharge...) sont également des critères importants à prendre en considération [56].

De ce fait, une fois admis en réanimation, plusieurs éléments, clinico-biologiques, simples vont être utilisés par le praticien pour guider le débit de remplissage. Parmi eux, on retient la diurèse horaire, avec des objectifs de 0,5 à 1 ml/kg/h, la PAm, la fréquence cardiaque (FC), la ScvO₂ ou encore la lactatémie. Les cliniciens vont même se reposer davantage sur ces critères (principalement la diurèse et la PAm), que la formule de Parkland qui reste théorique, pour guider l'expansion volémique [57].

Malgré ces éléments, il est toujours difficile de trouver un juste milieu et d'assurer un remplissage optimal sans les effets délétères du sous et sur-remplissage. Leur fiabilité reste encore à prouver car il existe souvent une inadéquation entre les signes cliniques et les phénomènes hémodynamiques microcirculatoires chez ce type de patients. Par exemple, le débit urinaire peut être influencé par de multiples autres éléments secondaires à la brûlure (inflammation, rhabdomyolyse, hémolyse, vasoconstriction intra rénale sur activation neuro hormonale...) et n'est pas seulement le témoin d'une hypovolémie. Une oligurie peut aussi apparaître dans le cadre d'une réanimation volémique trop agressive sur de la congestion rénale ou secondaire à l'expression d'un SCA. En effet, lorsqu'ils sont utilisés de manière isolée, la diurèse horaire et la PAm ont déjà été reconnus comme peu représentatifs du débit cardiaque (DC) et de la perfusion tissulaire en oxygène, et donc comme de mauvais outils pour guider la réanimation [58-60]. Ces derniers devraient être utilisés comme des signaux d'alarme d'une réanimation inadéquate. Le taux sérique de lactate, également largement dosé à la phase initiale de la prise en charge et ayant déjà prouvé son rôle dans le pronostic du patient brûlé [60, 64], constitue aussi un marqueur peu fiable en étant dépendant de nombreux paramètres physiologiques comme la fonction rénale et hépatique. L'étude de Papp et al en 2003, a en effet montré que le taux de lactate sanguin et le débit urinaire pouvaient être normaux malgré la présence d'une hypovolémie mesurée par un cathéter de pression veineuse centrale et un cathéter artériel pulmonaire

(CAP) [13].

C'est dans ce contexte qu'est introduit le concept de *goal directed fluid therapy (GDFT)* avec des auteurs, comme Dries et Wax en 1991 [58], qui suggèrent d'autres méthodes de monitoring invasifs et semi-invasifs des paramètres d'oxygénation et de perfusion tissulaire, notamment des paramètres statiques de précharge (volume sanguin intrathoracique (VSIT) et pressions de remplissage) pour guider la réanimation du grand brûlé et l'adapter à chaque situation. Le monitoring du débit cardiaque a montré sa pertinence dans la titration du remplissage vasculaire et a prouvé qu'il était un facteur pronostique intéressant [19, 43]. Sur plusieurs années, divers auteurs ont étudié et tenté de prouver l'efficacité de nouvelles techniques (moins invasives que le CAP de Swan-Ganz) basées sur l'analyse de l'onde de pouls et la thermodilution transpulmonaire (TTP) (système PICCO) pour le monitoring du débit cardiaque. L'étude récente de Guilabert et al (British journal of anesthesia, 2016) [19] a tenté de recenser l'ensemble de ces études pour répondre à la question de l'applicabilité et de la validité de ces techniques et si elles permettent concrètement d'améliorer le pronostic des grands brûlés. Des études ont globalement montré une bonne corrélation entre les mesures de TTP et celles du CAP chez des grands brûlés, notamment sur les mesures de VSIT, volume thoracique total (VTT), DC, volume d'éjection systolique (VES) ou encore des résistances vasculaires systémiques sans être influencées par les variations thermiques des patients [61, 62]. La comparaison de ces mesures hémodynamiques avec celles de l'échographie transoesophagienne (ETO) à la phase initiale de la prise en charge (à 24h, 36h et 72h) montraient également des concordances significatives chez des patients réanimés selon la formule de Parkland [63].

Il est nécessaire de définir sur quels paramètres hémodynamiques s'appuyer pour diriger la réanimation du grand brûlé. Holm et al, en 2000 ont été parmi les premiers à poser la question en proposant l'utilisation de l'index cardiaque et du transport artériel en oxygène (TaO₂) comme paramètres de monitoring de l'administration des fluides au cours des premières heures de la réanimation [64]. Bien qu'ils se montraient d'une utilité évidente dans le monitoring en se révélant plus élevés dans le groupe de survivants, il était difficile de conclure sur leur fiabilité optimale, notamment à cause du faible effectif inclus

dans l'étude. La même année, Holm et al ont également étudié les valeurs de VSIT comme critère isolé de monitoring du remplissage [65]. Les auteurs concluaient que les patients réanimés selon cet objectif recevaient un remplissage vasculaire plus important que ne le voudrait la formule de Parkland, sans différence de volume d'eau pulmonaire extravasculaire (EPEV). Les valeurs de VSIT montraient une bonne corrélation avec les valeurs d'IC et les paramètres d'oxygénation tissulaire.

Pour mesurer l'intérêt du monitoring invasif par rapport aux formules théoriques, plusieurs études se sont investies à comparer les effets d'une administration de fluides basée sur la formule de Parkland par rapport à celle guidée par la stratégie de GDFT. Tout d'abord, Csontos et al. ont comparé les effets d'une réanimation centrée sur le débit urinaire par rapport à une réanimation guidée par les valeurs de VSIT avec comme critère de jugement le MODS (Multi-Organ Dysfunction Syndrome) [66] et la ScVO₂ dans les premières 72h [67]. Les résultats montrent que la moyenne de ScVO₂ était significativement plus basse et le score de MODS significativement plus élevé dans le groupe "débit urinaire" par rapport au groupe "VSIT". A noter que Le volume de remplissage vasculaire était supérieur dans le groupe monitoré par le VSIT au cours des premiers jours et qu'il n'y avait pas de différence significative dans la mortalité entre les deux groupes. D'autres études comme celle de Holm et al en 2004, incluant 50 patients, montre que la GDTS basée sur la TTP et des critères de précharge (VSIT supérieur à 800 ml/m²) aboutit à un volume administré supérieur à la stratégie standard de Parkland sans incidence sur le débit cardiaque et le pronostic. L'étude suggérait qu'un remplissage pure n'était peut-être pas suffisant à la phase initiale du choc pour rétablir une hémodynamique efficace [68]. De plus, En 2013, dans un essai thérapeutique randomisé, Aboelatta et al. incluaient 30 patients répartis dans deux groupes : soit dans le groupe "Parkland" (avec ajustement du remplissage pour atteindre des objectifs cliniques dont une PAm supérieure à 60 mmHg et une diurèse supérieure à 0,5 ml/kg/h associés à une ScvO₂ supérieure à 65% et une lactatémie inférieure à 2 mmol/l), soit dans le groupe où la réanimation était guidée par des objectifs hémodynamiques relevés par la TTP (volume sanguin intrathoracique supérieur à 800 ml/m² et IC supérieur à 3,5 L/min/m²) [69]. Le groupe « TTP » recevait un remplissage vasculaire plus important au cours des 72 premières heures, mais la PAm

et la FC étaient inférieures dans ce groupe. Aucune différence n'était retrouvée concernant la pression veineuse centrale (PVC), la durée d'hospitalisation ou la mortalité entre les deux groupes. Les auteurs soulignaient, tout comme Holm et al, la difficulté voire l'impossibilité d'obtenir des paramètres de normo volémie dans les 24h suivants la brûlure, suggérant la nécessité de redéfinir ces objectifs chez ces patients.

Au contraire, d'autres études montrent plutôt un bénéfice à l'utilisation de la GDTS par rapport aux stratégies standards. Dans une étude récente, rétrospective, incluant des patients sévèrement brûlés (supérieur à 80% de la SCB) [70], la GDTS était associée à de meilleurs résultats que les stratégies de remplissage non invasives (sans qu'il y ait de différence sur la mortalité) sur les critères suivants : ScvO₂ et rapport PaO₂/FiO₂ supérieures dans le groupe GDTS ; volume moyen de fluide administré et complication de surcharge moins élevées dans le groupe GDTS. Cependant il n'y avait pas de différence significative sur les données suivantes : la PAM, le débit urinaire, la survenue d'un sepsis ou encore la mortalité. De plus une méta-analyse, incluant 20 études, a aussi montré une baisse significative de la mortalité lorsque la réanimation volémique reposait sur certains critères hémodynamiques précis obtenus grâce à la TTP (principalement le DC et le VSIT), par rapport à la diurèse horaire (Risque relatif, 0.58; 95% IC, 0.42-0.85; P < 0.004). On note qu'il n'y avait pas de différence quant à la survenue d'insuffisance rénale (RR, 0.77; 95% IC, 0.39-1.43; P = 0.38) [71].

Pour résumer, il ressort de ces études des résultats contradictoires. Globalement, on constate qu'une stratégie de réanimation du grand brûlé basée sur des critères de précharge (VSIT, PVC), entraîneraient une expansion volémique plus abondante que lorsque les méthodes standards de remplissage (formule théorique de Parkland associée à des critères clinico-biologiques) sont utilisées sans qu'il y ait de bénéfices évidents sur la mortalité et la survenue de complications. Le principal objectif du monitoring hémodynamique est de garantir un apport d'oxygène adéquate aux tissus en assurant un débit cardiaque minimum et on remarque que l'obtention d'une normo volémie selon les critères obtenus grâce au monitoring invasif ne semble pas être l'objectif principal à atteindre [19]. Les services de réanimation de grands brûlés proposent aujourd'hui leur

propre algorithme basé sur ces multiples observations [18]. Il est important d'utiliser tous les paramètres à disposition pour orienter la réanimation avec le plus de précision possible. La surveillance de critères clinico-biologiques (PAm, débit urinaire, FC, lactatémie, ScvO2...) constitue la base de la réanimation hémodynamique car ces éléments, associés entre eux restent plutôt pertinents et faciles à obtenir. Le monitoring hémodynamique invasif quant à lui devrait plus être réservé aux patients très sévèrement brûlés, ne répondant pas à la réanimation basée sur les techniques standards ou dans d'autres situations plus complexes [72]. De plus, concernant le monitoring invasif et la GDTS, Il est plus pertinent pour les cliniciens de se concentrer en priorité sur des cibles de monitoring hémodynamiques basées sur des critères dynamiques (variation de la pression artérielle pulsée (VPP), variation du volume d'éjection (VVE), test de levée de jambe...) plutôt que sur des critères statiques (VSIT, PVC...) qui doivent plutôt être considérés comme des outils d'aide complémentaire [18].

C'est notamment à partir de ces observations qu'est née le concept d'hypovolémie permissive.

3.4.3. Hypovolémie permissive

Le concept d'hypovolémie permissive consiste en une stratégie restrictive de remplissage, jusqu'à même tolérer un certain degré d'hypovolémie pour éviter les complications liées à une expansion volémique trop massive (responsable d'un approfondissement des brûlures, de défaillances d'organes, de SDRA, de SCA...) tout en maintenant une bonne perfusion tissulaire [49-51]. Il ne s'agit donc pas de maximiser le débit cardiaque ni d'atteindre un état de "précharge dépendance". En effet, il a été constaté qu'une normalisation des indices de précharge ne semblait pas modifier l'évolution clinique des patients, la survenue de complications comme l'insuffisance rénale, la durée de ventilation, la durée de séjour ou encore la mortalité [67, 68]. De même, il semble qu'une hypovolémie prolongée ne soit pas à l'origine de signes cliniques ou biologiques (hyperlactatémie) d'hypoperfusion [13]. Dans une étude randomisée de

2007, Arlati et al ont étudié les bénéfices d'une réanimation restrictive fondée sur le principe d'hypovolémie permissive et les résultats montrent que cette stratégie est associée à un meilleur pronostic avec un score de MODs significativement plus faible que dans le groupe où une stratégie standard était utilisée (formule de Parkland) [73].

3.5. Le rôle des biomarqueurs dans la prise en charge de la brûlure

Face aux enjeux que peuvent impliquer une sur ou une sous-réanimation, et devant l'absence d'éléments d'une fiabilité optimale à disposition pour monitorer le remplissage vasculaire sans engendrer de complications, d'autres marqueurs non invasifs, mesurables au lit du patient, sont nécessaires à étudier.

Certains marqueurs biologiques ont déjà fait l'objet d'études comme la microalbuminurie qui a été décrite comme un marqueur de perméabilité endothéliale [74]. Dans une étude expérimentale sur le sepsis, il a été montré une augmentation des fuites d'albumine dans les urines due à une altération de la barrière du glycocalyx au niveau de la barrière glomérulaire [75]. Le Syndecan-1 et l'Endocan ont également été proposés comme autres biomarqueurs de dégradation du glycocalyx et d'altération de l'endothélium chez les patients en sepsis ou chez les polytraumatisés [76]. Chez les patients brûlés, Osaka et al ont montré que le Syndecan-1 était un marqueur indépendant de l'augmentation des besoins en liquide après ajustement sur l'âge, le sexe, la SCB et l'inhalation de fumées [48].

Logiquement, les auteurs ont également étudié le rôle des marqueurs de congestions cardiovasculaires chez les patients nécessitant une importante expansion volumique. En effet, Friese et al ont notamment montré l'intérêt du NT-proBNP comme marqueur pouvant guider le remplissage vasculaire chez les polytraumatisés [84].

3.5.1. NT-proBNP plasmatique

Depuis l'étude princeps de Davis et al. en 1994 [77], les marqueurs *brain natriuretic peptide* (BNP) et NT-proBNP (partie N-terminale issue avec le BNP du clivage du proBNP), ont largement prouvé leur utilité notamment pour le diagnostic étiologique d'une dyspnée aiguë, afin d'orienter vers une origine cardiaque ou non. C'est également l'étude PRIDE en 2005 qui a définitivement confirmé la valeur diagnostique du NT-proBNP [78].

Chez l'homme, le cœur est l'organe synthétisant la plus grande partie du BNP et des facteurs natriurétiques mais d'autres sites de synthèse ont aussi été identifiés : système nerveux central, poumon, thyroïde, rate, intestin, ovaire ou utérus [79]. Le BNP est produit par les cardiomyocytes des oreillettes et des ventricules, en réponse à une augmentation de la pression pariétale et de l'étirement du muscle cardiaque [80].

Ses valeurs varient dans certaines situations physiopathologiques, notamment chez la personne obèse ou il est diminué [81]. Au contraire ses valeurs se verront augmentées chez l'insuffisant rénale, le sexe féminin, la personne âgée ou chez le patient avec antécédents cardiaques [82].

Concernant la cinétique du NT-proBNP chez le brûlé en réanimation, on observe globalement une augmentation de sa valeur à 72h [13]. Son taux montre cependant d'importantes variations au fil des jours d'hospitalisation et il existe de grandes variabilités inter-individuelles. Ses valeurs constituent un outil pronostique en étant associées à la mortalité, la SCB, la présence d'œdèmes pulmonaires et systémiques et les dysfonctions d'organes (SOFA score) [83, 84].

De plus, le NT-proBNP pourrait jouer un rôle essentiel dans la prise en charge du patient brûlé. En effet, connaissant les principaux mécanismes physiopathologiques de la brûlure (syndrome de fuite capillaire dès les premières heures suivant l'agression thermique), son dosage peut constituer un outil d'aide à la réanimation initiale du choc hypovolémique en donnant des indications sur l'état de surcharge cardiaque. Ainsi il pourrait être utilisé comme un paramètre de sécurité pour diminuer le débit de

remplissage vasculaire [84-87]. Cependant, les grandes variabilités inter-individuelles et les multiples facteurs influençant ses valeurs (insuffisance rénale, insuffisance cardiaque chronique, hypoxémie chez les patients en réanimation...) pourraient en faire un outil peu fiable, notamment en cas de syndrome coronarien aigu où sa valeur est fortement influencée par la nécrose des cellules myocardiques et non par la congestion elle-même [88].

3.5.2. Le sCD146 plasmatique

L'endothélium représente un tissu d'une remarquable plasticité, en équilibre entre différents compartiments : un "compartiment adhérent" majoritaire, correspondant à l'endothélium tapissant l'ensemble du système vasculaire, et un "compartiment circulant" au sein duquel plusieurs sous-populations de cellules endothéliales ont été identifiées. Parmi elles, les cellules endothéliales circulantes (CEC) qui participent à l'intégrité de l'endothélium et qui se détachent de la paroi vasculaire dans différentes situations pathologiques : maladies cardiovasculaires, pathologies inflammatoires, infectieuses, auto-immunes ou le cancer. Leur élévation semble également être corrélée à la gravité de ces pathologies [89].

Les CEC expriment des protéines comme le CD146, membre de la superfamille des immunoglobulines, qui est impliqué dans la cohésion intercellulaire de l'endothélium et contribue pleinement à son intégrité [90]. On le retrouve dans l'ensemble du tissu endothélial, indépendamment du calibre des vaisseaux et de leur site anatomique.

Une étude récente de 2017, a confirmé que contrairement au NT-proBNP, l'origine de son augmentation est totalement extra cardiaque. Il est décrit que sa libération dans le sang (sous sa forme soluble, sCD146) peut se faire, entre autre, rapidement en réponse à état de congestion veineuse et donc à la suite d'un étirement des cellules endothéliales [91]. Il constitue donc un des rares marqueurs dont l'augmentation est le reflet d'une hyper-congestion veineuse, et ce totalement indépendamment d'une atteinte cardiaque. De plus, cela suggère que l'augmentation du taux sanguin de sCD146 serait synonyme

d'augmentation de la perméabilité vasculaire secondaire à la dysfonction endothéliale due au stress subit par l'endothélium.

Des études récentes ont également montré le pouvoir diagnostique de ce marqueur dans l'insuffisance respiratoire aiguë d'origine cardiaque (IRAC). Le dosage des 2 marqueurs combinés (sCD146 et NT-proBNP) serait plus performant que le dosage de NT-proBNP seul dans le diagnostic d'une IRAC [92]. De plus, on observe une corrélation entre l'augmentation du sCD146 et la sévérité de l'œdème pulmonaire à la suite d'une IRAC après un syndrome coronarien aigu (SCA), et ce avec plus de précision que le NT-proBNP [93]. Dans ce contexte les causes de son augmentation seraient dues à l'augmentation de pression postcapillaire au niveau pulmonaire secondaire à la dysfonction diastolique observée en post-SCA. De plus, l'étude témoigne, contrairement au NT-proBNP, d'une association négative entre les taux de sCD146 et l'étendue de la nécrose myocardique en accord avec l'hypothèse d'une sécrétion quasi exclusivement extracardiaque.

Une publication de 2015 étudie le rôle des cellules endothéliales circulantes (CEC) dans le SDRA d'origine septique en considérant que les altérations endothéliales secondaires au sepsis augmenteraient leur taux sérique [94]. En effet, les résultats montrent qu'à J1 du début du SDRA, le taux de CEC était nettement plus important chez les patients ayant un sepsis compliqué d'un SDRA par rapport aux patients septiques n'ayant pas développé de SDRA et leurs taux étaient d'autant plus augmentés que le SDRA était sévère.

DEUXIÈME PARTIE : Intérêt des biomarqueurs de congestion cardiovasculaires (NT-proBNP et CD146) dans la prédiction de l'œdème pulmonaire chez les patients brûlés graves en réanimation.

ETUDE CAROLE

*(The role of **CARD**iovascular **biO**markers (NT-pro-BNP and CD146) in predicting **Lung Edema** in severely burned patients)*

1. Introduction

Les brûlures sévères peuvent entraîner deux types d'état de choc : le choc hypovolémique secondaire à un syndrome de fuite capillaire majeur puis le choc distributif d'origine inflammatoire. L'élément fondamental de la prise en charge initiale repose sur la compensation des pertes hydriques par remplissage vasculaire, souvent massif. En effet, le risque principal est la survenue d'une hypovolémie majeure avec insuffisance circulatoire aigue. L'hypoperfusion tissulaire qui en découle entraîne des défaillances d'organes telles que l'insuffisance rénale aiguë ou l'ischémie mésentérique aggravant drastiquement le pronostic des patients [43, 44]. Cependant, l'une des principales difficultés de cette prise en charge est de ne pas dépasser les objectifs de remplissage vasculaire. L'état de surcharge rapidement induit à l'origine de complications comme le syndrome compartimental abdominal (SCA), la congestion cardiaque et l'œdème aigu pulmonaire (OAP), a également des conséquences néfastes sur la morbi-mortalité des patients [49, 51].

La fraction terminale du peptide natriurétique de type B (Nt-proBNP), un biomarqueur de congestion cardiaque sécrété par le myocarde [80], et le CD146, impliqué dans l'angiogenèse, et biomarqueur de congestion vasculaire et de dysfonction endothéliale [89, 90], peuvent être utiles à l'identification précoce des patients ayant eu une sur-réanimation et donc à risque de développer un œdème pulmonaire et une hypoxémie [83, 92, 93]. Ces biomarqueurs, associés à d'autres moyens de monitoring, clinico-biologiques voir invasifs (TTP), permettraient l'identification précoce des patients brûlés graves à haut risque d'œdème pulmonaire et ainsi de titrer, de freiner l'expansion volémique voire de dépléter ces patients par des diurétiques avant même la survenue des complications respiratoires [19, 56].

Le principal objectif de cette étude est d'évaluer la capacité des taux plasmatiques initiaux de Nt-pro-BNP et de CD146 à prédire la survenue d'œdème pulmonaire chez les grands brûlés dans les sept jours suivants leur admission en réanimation. Nous évaluerons aussi la capacité d'autres biomarqueurs, notamment ceux de l'inflammation (leucocytes, Procalcitonine (PCT) plasmatiques) et de dysfonction endothéliale (microalbuminurie) à

prédire précocement cette complication. Enfin nous évalueront l'association de ces biomarqueurs avec la survenue de SDRA et de syndrome de défaillance multiviscérale précoce ainsi que la mortalité à 28 jours et à 90 jours de l'admission.

2. Matériels et méthodes

2.1. Méthodologie de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, réalisée sur une cohorte de patients admis au sein de l'unité de réanimation du centre de traitement des grands brûlés de l'hôpital Saint Louis à Paris, entre août 2017 et février 2019. Cette étude a obtenu l'accord du comité d'éthique local (CPP-IV Ile-de-France). Les patients étaient inclus en cas de non opposition d'un proche et sous réserve de leur avoir apporté de façon claire toutes les informations relatives au déroulement de l'étude.

2.2. Critères d'inclusion et de non-inclusion

Tous les patients présentant les critères suivants ont été inclus dans l'étude :

- Recours à une ventilation mécanique invasive dans les 24 premières heures de l'admission.
- Ou surface cutanée brûlée totale (SCBT) supérieure à 20%.
- Ou surface cutanée brûlée profonde (SCBP) supérieure à 10%.
- Ou nécessité d'avoir recours à des vasopresseurs dans les 24 premières heures de l'admission.
- Et monitoring hémodynamique par le système PICCO (PiCCO-2 Pulsion Medical Systems AG, Munich, Germany).

Tous les patients présentant au moins un des critères suivants ont été exclus de l'étude :

- Délai d'admission dans l'unité de réanimation supérieur à 24 heures après la brûlure.
- Âge inférieur à 18 ans.
- Grossesse.
- Insuffisance rénale chronique sévère avec un débit de filtration glomérulaire < 15 ml/min (GFR).
- Brûlures chimiques ou électriques.
- Association d'un autre traumatisme à la brûlure.
- Antécédents connus ou nouvellement diagnostiqués de pathologies malignes ou inflammatoires.
- Patient moribond à l'admission ou décès dans les 72h suivant l'admission.
- Patient en fin de vie avec décision de limitation des thérapeutiques en cours dans les sept jours suivant l'admission (persistance d'une défaillance multiviscérale malgré trois jours de thérapeutiques maximalistes associée aux conditions cliniques suivantes : SCBP supérieure à 80-90%, ou âge très avancé, ou nécessité d'une réanimation respiratoire ou cardiaque lourde, ou séquelles neurologiques sévères compliquant un arrêt cardiaque extrahospitalier)

2.3. Durée et planification de l'étude

La durée totale de suivi des patients est de 90 jours après leur admission. La durée totale d'inclusion des patients est de 18 mois et la durée totale de l'étude de 21 mois. La fin de l'inclusion a eu lieu en février 2019 et la fin de l'étude en mai 2019.

2.4. Critères de jugement

Le critère de jugement principal de l'étude est la survenue d'un œdème aigu pulmonaire défini par une valeur d'eau pulmonaire extravasculaire indexée (EPEVI) supérieure à 10 ml/kg calculée par la méthode de thermodilution transpulmonaire (TTP) obtenue grâce au monitoring hémodynamique par PICCO pendant les sept jours suivant l'admission [95, 96].

Plusieurs critères de jugements secondaires ont été définis : la survenue d'un SDRA modéré à sévère (Critères de Berlin) durant les sept premiers jours [110], la survenue d'un syndrome de défaillance multi-viscérale (Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA) ≥ 8) durant les sept premiers jours, et enfin la mortalité à 28 jours et à 90 jours.

2.5. Recueil des données

Un recueil des données cliniques et biologiques a été réalisé pour chaque patient, pendant les sept premiers jours suivant l'admission, comprenant : le sexe, l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), la SCBT (%) et SCBP (%), le mécanisme de la brûlure (thermique, électrique, autre), les scores de sévérité (the Simplified Acute Physiology Score (SAPS II), l'Abbreviated Burn Severity Index (ABSI) [39], The Belgian Outcome in Burn Injury (BOBI) [106]), la présence d'incisions de décharge à l'admission, l'intubation ou non du patient, la durée de la ventilation mécanique, la présence d'une inhalation de fumées (diagnostiquée sur des éléments cliniques et/ou à la fibroscopie bronchique), le score de Glasgow initial, la pression artérielle moyenne (PAm), le rapport pression artérielle partielle en oxygène sur fraction inspirée en oxygène (PaO_2/FiO_2), la pression veineuse centrale (PVC), les données hémodynamiques obtenues grâce à la thermodilution transpulmonaire (EPEVI, index cardiaque (IC), index de perméabilité vasculaire pulmonaire (IPVP) et le volume télédiastolique global indexé (VTDGI)), l'apport quotidien en fluides (cristalloïdes, colloïdes) et le bilan entrées-sorties, le recours à des vasopresseurs, le recours aux diurétiques, la diurèse par 24h, la clairance de la créatinine, le recours à l'épuration extra

rénale, le recours à la chirurgie, la survenue d'un sepsis, le point de départ du sepsis, le taux plasmatique de lactate, le calcul quotidien du score SOFA, les taux plasmatiques quotidiens des biomarqueurs CD146 et Nt-proBNP ainsi que les biomarqueurs de l'inflammation (taux plasmatique des globules blancs et de la procalcitonine) et l'albuminurie dès 24h.

De plus, des examens échocardiographiques (échographie transthoracique (ETT) ou transoesophagienne (ETO)) étaient réalisés à l'admission, à J2, J4, J6 par un échographiste expérimenté et un équipement valide (ultrasonography system, CX50, Philips, USA). Les données échographiques et doppler recueillies étaient les suivantes : la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) par la méthode en biplan de Simpson, intervalle temps vitesse (ITV) sous aortique, le rapport E/A (onde E : proto diastolique contemporaine du remplissage ventriculaire rapide, onde A : télédiastolique, contemporaine de la systole auriculaire), le rapport E/E' (onde E' : vitesse maximale de l'onde proto diastolique recueillie en doppler tissulaire à l'anneau mitral), le rapport du diamètre télédiastolique du ventricule droit sur celui du ventricule gauche (VD/VG) et le diamètre de la veine cave supérieure et inférieure (VCS, VCI) mesuré en fin d'expiration.

Les taux plasmatiques de CD146 et Nt-proBNP ainsi que les autres marqueurs biologiques plasmatiques (leucocytes, PCT) et urinaires (microalbuminurie/24h) étaient mesurés à l'admission en réanimation puis quotidiennement entre huit heures et onze heures pendant les sept premiers jours suivants l'admission, par la méthode d'électrochimie luminescence (Elecys 2010 Analyzer, Roche-Diagnostics, USA) pour le Nt-proBNP et ELISA pour le CD146 (CY-QUANT ELISA sCD146©, Biocytex, Marseille, France). Les seuils des laboratoires pour définir une augmentation des biomarqueurs sont les suivants :

- Nt-proBNP : entre 0 et 50 ans : > 450 ng/L ; entre 50 et 70 ans : > 900 ng/L ; > 75 ans : > 1800 ng/L.
- CD146 : > 316 ng/mL [92]. Pour la mesure du CD146, réalisé dans un laboratoire central différent du laboratoire local après avoir constitué une sérothèque. Un échantillon de plasma (5 ml de sang) était prélevé quotidiennement (entre

l'admission et J7), centrifugé pendant 15 min et conservé à -80°C.

- Leucocytes : > 10 G/L
- PCT : > 0,05 µg/L
- Microalbuminurie/24h : > 30 mg/24h

2.6. Mesure de l'eau pulmonaire extravasculaire

La mesure de l'eau pulmonaire extravasculaire est obtenue par la méthode de thermodilution transpulmonaire assurée par le système PICCO (PiCCO-2 Pulsion Medical Systems AG, Munich, Germany). Un cathéter artériel est positionné dans l'artère fémorale (A 5-French thermistor-tipped cathéter) et connecté directement au système PICCO pour les mesures. La TTP est assurée par l'injection répétée de trois bolus de 15 ml de sérum salé isotonique froid ou à température ambiante (< 24°) dans la voie distale du cathéter central positionné dans le secteur cave supérieur. Le site de recueil de la courbe de thermodilution est assuré par le cathéter situé dans un gros tronc artériel systémique (ici fémoral). La moyenne des trois bolus consécutifs injectés est alors établie (Annexe 1), [18].

2.7. Prise en charge du patient.

La prise en charge réanimatoire des patients dans les 24 premières heures suivant l'admission était définie par un protocole interne du centre de traitements des grands brûlés de l'hôpital Saint Louis [18]. La pression artérielle invasive et le débit cardiaque étaient monitorés et vérifiés toutes les heures pendant les premières 24 heures puis toutes les deux heures entre le deuxième et le septième jour de l'admission. Les différents paramètres mesurés par le système PICCO (PiCCO-2 Pulsion Medical Systems AG, Munich, Germany), (par TTP) étaient également enregistrés (EPEVI, IC, IPVP, VTDGI). La thermodilution transpulmonaire était réalisée toutes les deux heures à la phase aiguë dans les 24 premières heures suivant l'admission puis toutes les quatre heures du deuxième au septième jour. De l'albumine humaine 20% était administrée à partir de la sixième heure

suivant la brûlure chez les patients présentant une SCBT supérieure à 30% pour atteindre un objectif d'albuminémie d'au moins 25-30 g/L. Dès l'initiation de la ventilation mécanique, une ventilation protectrice était respectée (Volume courant = 6-7 mL/Kg) avec maintien d'une pression de plateau inférieure à 30 cmH₂O. Une nutrition entérale précoce était débutée dans les 24 premières heures. Le contrôle des glycémies était assuré pour rester dans des objectifs de glycémie compris entre 5 et 9 mmol/L. Des traitements chirurgicaux divers incluant les escarrotomies/aponévrotomie de décharge, les avulsions/excisions de tissus brûlés avec greffes (allogreffes ou autogreffes) étaient réalisés dans les délais les plus précoces en fonction du tableau clinique, du degré d'urgence et de l'état général du patient opéré.

2.8. Analyse statistique

Les variables catégorielles sont décrites en utilisant des pourcentages. Les variables continues sont décrites par leur médiane et leur premier et troisième quartiles (IQR). Les données sont comparées en utilisant le test du khi-2, le test de Fisher et de Mann-Whitney en fonction de la nature des variables.

Afin de discriminer la survenue d'une EPEVI > 10 ml/kg dans les sept jours après l'admission, le seuil plasmatique retenu a été déterminé par les courbes ROC (médiane ou indice de Youden) du NT-pro-BNP et du CD146 ainsi que des autres biomarqueurs à J0 et J2 (biomarqueurs plasmatiques de l'inflammation (Leucocytes, PCT) et urinaire de dysfonction endothéliale (microalbuminurie/24h)). L'aire sous la courbe (ASC) ainsi que la sensibilité et la spécificité ont été calculées avec un intervalle de confiance à 95% (IC 95%). La discrimination de l'œdème pulmonaire par les indices de congestion à J2 suivants : rapport E/E', diamètre de la veine cave supérieure et inférieure (calculé par échocardiographie), VTDGI (TTP) et la PVC ont également été évalués par analyse de courbe ROC.

Les variables significativement associées à l'apparition d'un œdème pulmonaire (EPEVI > 10ml / kg), au seuil de $p < 0.15$ dans les sept premiers jours suivant l'admission en

analyse univariée ont été intégrées par étapes dans un modèle multivarié de régression logistique pour identifier les facteurs indépendamment associés aux résultats. On considère la règle qu'un minimum de cinq à dix événements est tolérable pour chaque variable prédictive considérée dans le modèle. Lorsque plusieurs variables liées étaient associées au critère principal en analyse univariée, seules les plus pertinentes sur le plan clinique étaient incluses dans le modèle multivarié. Les odds-ratio ajustés (IC à 95%) ont été calculés pour tous les facteurs indépendants associés à l'apparition d'un œdème pulmonaire au cours des sept premiers jours suivant l'admission.

Une analyse de Kaplan-Meier a été réalisée pour évaluer la survenue de SDRA modéré à sévère ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$) dans les sept premiers jours. Selon les taux plasmatiques discriminants de NT-pro-BNP, CD146 et des autres biomarqueurs, les données ont été divisées en plusieurs groupes dont les courbes de survie ont ensuite été comparées à l'aide d'un test de log-rank et/ou de Breslow. Un modèle de Cox a été établi. L'analyse de la variance des mesures répétées (ANOVA) a été utilisée pour évaluer l'influence du temps sur les taux plasmatiques de NT-proBNP, de CD146 et d'autres biomarqueurs dans les deux groupes (avec et sans œdème pulmonaire). Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide des logiciels statistiques SPSS 24.0 software (SPSS, Chicago, IL, USA) et R (<http://www.r-project.org/>).

2.9. Calcul de la taille de l'échantillon

Nous estimons que l'aire sous la courbe ROC des biomarqueurs serait pertinente sur le plan clinique si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% est supérieure à 0,7. Nous avons calculé que 36 patients seraient nécessaires pour trouver une aire sous la courbe supérieure à 0,85 ce qui correspond à un EPEVI prédit supérieur à 10 ml/kg pour 33% des patients au cours des sept premiers jours suivant l'admission [59].

3. Résultats

Caractéristiques des patients

Quarante patients ont été inclus dans l'étude parmi lesquels quatre ont été exclus (population de l'étude n= 36 patients). L'organigramme de présélection de la population de l'étude est représenté dans la Figure 1. Les caractéristiques des patients de l'étude sont résumées dans le Tableau 1 et le Tableau 2. L'incidence de l'inhalation de fumées était significativement plus élevée dans le groupe ayant présenté un œdème pulmonaire par rapport au groupe sans œdème pulmonaire (57% versus 15%, $p=0,02$). L'odds ratio non-ajusté (IC 95%) était de 7 (1,2-39,8) ($p=0,03$). Par ailleurs, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant la SCBT et la SCBP, les scores de gravité, les défaillances d'organes, le remplissage vasculaire initial et la ventilation artificielle.

Figure 1 : Organigramme de la population

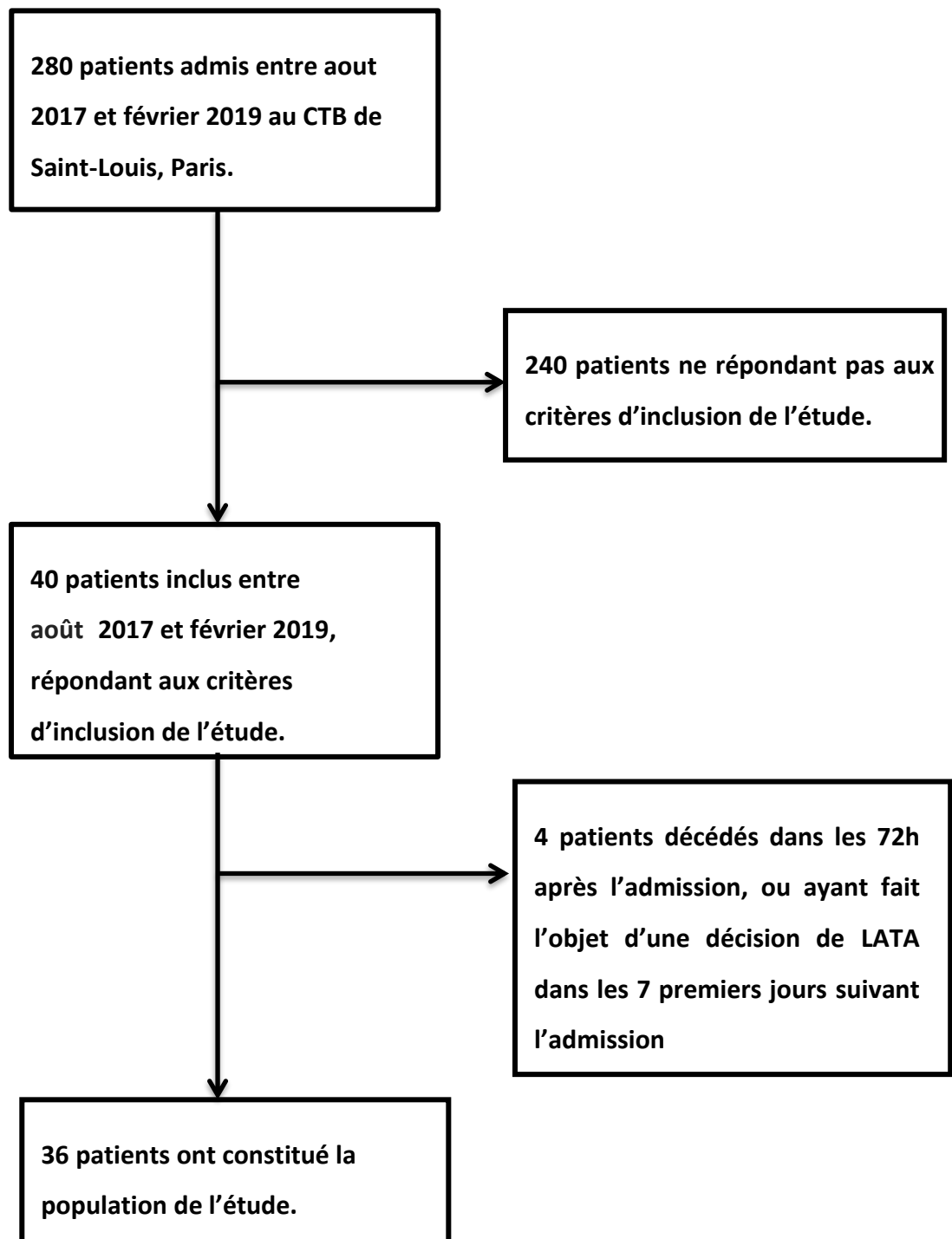


Tableau 1 : Caractéristiques cliniques, scores de gravité et pronostic des patients avec et sans œdème pulmonaire

Caractéristiques	Population totale (n=36, 100%)	Sans œdème pulmonaire (n=13)	Avec œdème pulmonaire (n=23)	P valeur
Age (années)	52 (34-63)	52 (34-62)	52 (36-64)	0.87
Sexe masculin, n (%)	23 (64)	9 (69)	14 (61)	0.73
BMI (kg/m ²)	26 (22-30)	24 (20-29)	26 (23-30)	0.33
Présence de comorbidités				
Hypertension, n (%)	9 (25)	3 (23)	6 (26)	1
Insuffisance cardiaque, n (%)	1 (3)	0 (0)	1 (4)	1
AVC, n (%)	1 (3)	1 (8)	0 (0)	1
Diabète sucré, n (%)	3 (8)	1 (8)	2 (9)	1
BPCO, n (%)	2 (9)	0 (0)	2 (9)	0.53
Insuffisance rénale chronique, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1
Cancer, n (%)	2 (5.6)	1 (8)	1 (4)	1
Cirrhose hépatique, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1
Caractéristiques de la brûlure				
Brûlure thermique, n (%)	36 (100)	13 (100)	23 (100)	1
Inhalation de fumées, n (%)	15 (42)	2 (15)	13 (57)	0.02
SCBT (%)	37 (30-54)	42 (31-54)	39 (30-68)	0.97
SCBP (%)	25 (10-45)	25 (10-40)	20 (13-42)	0.80
Scores de sévérité				
ABSI ^c	9 (6-12)	8 (6-10)	9 (7-11.5)	0.36
Baux modifié	102 (82-118)	95 (79-112)	104 (90-120)	0.30
BOBI	3.5 (2-6)	3 (2-4)	4 (3-6)	0.08
SAPS II ^d	31 (20-42)	31 (20-48)	31 (24-41)	0.63
SOFA	3 (1-5)	2 (1-4)	3 (2-5)	0.36
Prise en charge dans les premières 24 heures				
Délai d'admission après la brûlure (h)	3 (2-5.5)	3 (2-4)	3 (2-6)	0.52
Volume de fluide administré (L)	7.6 (4.6-13.2)	7.7 (6-9.1)	7.3 (3.7-14.5)	0.92
Volume de fluide administré (mL/Kg/ % SCB)	2.7 (1.9-3.8)	2.6 (1.9-3.6)	2.9 (2-3.8)	1
Noradrénaline, n (%)	10 (28)	4 (31)	6 (26)	1
Transfusion d'albumine, n (%)	31 (86)	12 (92)	19 (82)	0.63
Transfusion d'albumine (g)	80 (60-120)	80 (60-150)	80 (40-120)	0.72
Albumine/albuminémie	2.8 (1.7-4.5)	2.9 (1.8-5.9)	2.8 (1.3-4.5)	0.49
Hydroxocobalamine, n (%)	10 (28)	2 (15)	8 (35)	0.27
Ventilation mécanique, n (%)	25 (70)	9 (69)	16 (70)	1
Gestes chirurgicaux †, n (%)	7 (19)	3 (23)	4 (17)	0.69

Pronostic et complications dans les premières 48h

SOFA	4 (2.5-8)	3 (2-9)	4 (3-8)	0.54
Delta SOFA J0-J2	2 (0-3)	2 (0-3)	2 (0.5-3)	0.97
Sepsis, n (%)	7 (19)	1 (8)	6 (26)	0.38
Pneumonie, n (%)	4 (14)	1 (8)	4 (17)	0.63
Prise de poids (kg)	8 (4-13)	4 (0.4-9)	12 (6-14)	0.09
Balance hydrosodée (L)	7.2 (3.7-9.6)	6.4 (4.1-7.6)	8 (3.4-10)	0.47

Survenue de complications dans les 7 premiers jours

SDRA, n (%)	22 (61)	5 (38)	17 (74)	0.04
Insuffisance rénale aigüe, n (%)	15 (42)	3 (23)	12 (52)	0.09
EER, n (%)	4 (11)	0 (0)	4 (17)	0.27
Sepsis, n (%)	27 (75)	8 (62)	19 (83)	0.16
Pneumonie, n (%)	21 (58)	7 (54)	14 (61)	0.68

Durée de séjour et mortalité

Durée de séjour en réanimation (j)	62 (42-88)	52 (42-71)	73 (41-94)	0.18
Mortalité à 28 jours, n (%)	4 (11)	1 (8)	3 (13)	1
Mortalité à 90 jours, n (%)	6 (18)	2 (18.2)	4 (19)	0.95

Les données sont présentées en médiane (IQR) ou en n (%). AVC : accident vasculaire cérébral, BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive, SCBT : surface cutanée brûlée totale, SCBP : surface cutanée brûlée profonde, ABSI : Abbreviated Burn Severity Index, BOBI : Belgian Outcome in Burn Injury, SAPS II : simplified acute physiology score, SOFA : Sequential Organ Failure Assessment, SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigüe, EER : épuration extra-rénale

Tableau 2 : Biomarqueurs plasmatiques et paramètres hémodynamiques et échocardiographiques des patients avec et sans œdème pulmonaire.

Caractéristiques	Population totale (n=36, 100%)	Sans œdème pulmonaire (n=13)	Avec œdème pulmonaire (n=23)	p valeur
Prélèvements biologiques à l'admission				
Lactate (mmol/L)	2.9 (2-4.1)	3 (2-4.1)	2.9 (1.8-3.6)	0.88
NT-proBNP (pg/mL)	66 (25-198)	65 (35-214)	67 (18-163)	0.67
CD146 (ng/mL)	248 (165-297)	250 (229-286)	240 (147-297)	0.53
Troponine US (ng/mL)	15 (14-28)	22 (14-27)	14 (14-25)	0.33
Albuminémie (g/L)	31 (26-34)	30 (26-32)	31 (28-34)	0.43
Créatininémie (μmol/L)	70 (62-84)	74 (62-83)	68 (64-84)	0.49
Leucocytes (G/L)	18 (15-24)	15 (13-18)	22 (16-26)	0.01
PCT (μg/L)	0.15 (0.06-1.3)	0.15 (0.09-2.4)	0.15 (0.06-0.9)	0.64
PaO ₂ /FiO ₂	333 (215-408)	367 (291-457)	301 (165-380)	0.11
Données biologiques à J2				
Lactate (mmol/L)	1.5 (1.2-2)	1.5 (1.3-1.8)	1.3 (1.2-2)	0.67
NT-proBNP (pg/mL)	253 (114-660)	202 (141-657)	270 (114-660)	0.99
CD146 (ng/mL)	119 (86-178)	122 (89-200)	117 (87-161)	0.72
Troponine US (ng/mL)	17 (14-35)	18 (14-26)	17 (14-35)	0.75
Albuminémie (g/L)	29 (27-31)	30 (27-31)	29 (27-32)	0.75
Microalbuminurie (mg/24h)	51 (21-146)	109 (38-188)	40 (19-100)	0.16
Créatininémie (μmol/L)	64 (48-108)	53 (51-94)	64 (48-104)	0.58
Leucocytes (G/L)	8 (4.5-12)	5 (3.7-11)	8.3 (6-12)	0.15
PCT (procalcitonine) (μg/L)	1.5 (0.53-5.3)	1.5 (0.6-9.8)	1.8 (0.6-4.6)	0.84
PaO ₂ /FiO ₂	218 (162-291)	255 (174-306)	214 (143-249)	0.29
Différence entre les dosages à J2 et à l'admission				
NT-proBNP (pg/mL)	225 (60-630)	273 (60-446)	191 (72-699)	0.96
CD146 (ng/mL)	-49 (-58 ; -28)	-55 (-61 ; -17)	-44 (-55 ; -29)	0.37
Paramètres hémodynamiques à J2				
PAS (mmHg)	115 (102-135)	111 (98-142)	114 (103-135)	0.85
PAD (mmHg)	58 (53-69)	58 (50-66)	60 (54-69)	0.42
PAm (mmHg)	79 (71-91)	77 (69-92)	79 (71-91)	0.85
FC (battements/min)	100 (93-116)	103 (93-118)	99 (93-113)	0.58
IC (L/min/m ²)	4.4 (4-5)	4.9 (4.3-5.6)	4.2 (3.7-4.9)	0.04
Delta PP (%)	11 (8-14)	12 (8-14)	10 (7-16)	0.84
VVE (%)	13 (8-17)	13 (9-16)	15 (7-18)	0.48
PVC (mmHg)	9 (6-12)	7 (5-11)	10 (6-12)	0.28

SaO ₂ (%)	97 (95-98)	97 (96-98)	96 (95-98)	0.47
ScvO ₂ (%)	75 (69-81)	71 (67-78)	74 (71-82)	0.28
PCO ₂ gap (mmHg)	5 (4-6)	6 (5-7.5)	4 (3-6)	0.47
DU (mL/Kg/h)	1 (0.6-1.3)	1 (0.6-1.2)	0.9 (0.5-1.6)	0.85
Base deficit	0.3 (-0.1 ; 1.9)	0.7 (-1.3 ; 1.7)	0.2 (-2 ; 2)	1
FEVG (%)	60 (55-60)	60 (55-60)	60 (54-60)	0.85
ITV (cm)	21 (18-22)	21 (20-22)	21 (17-25)	0.94
VTDGI (mL/m ²)	633 (534-733)	576 (499-679)	655 (603-741)	0.20
IPVP	2.1 (1.6-2.6)	1.7 (1.4-2.4)	2.4 (1.6-2.7)	0.14
VCI ou VCS (diamètre en mm)	12 (7.9-16)	11 (7-13)	13 (8-20)	0.22
Rapport E/E'	5.4 (5-7)	6 (5-7)	5 (4.5-10)	0.94
Onde E'	12 (9.7-15)	11 (10-15)	12 (9-17)	1
Rapport E/A	1 (0.7-1.3)	0.9 (0.7-1.3)	1.2 (0.8-1.4)	0.11

Les données sont présentées en médiane (IQR) ou en n (%). PCT : procalcitonine, PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique, PAm : pression artérielle moyenne, FC : fréquence cardiaque, IC : index cardiaque, Delta PP : variation de la pression pulsée, VVE : variation du volume d'éjection systolique, PVC : pression veineuse centrale, SaO₂ : saturation artérielle en oxygène, ScvO₂ : saturation veineuse centrale en oxygène, PCO₂ gap : différentiel de pression partielle en CO₂ artériel et veineux. DU : débit urinaire, FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, ITV : intervalle temps-vitesse sous aortique, VTDGI : volume télédiastolique globale indexé, IPVP : index de perméabilité pulmonaire, VCI : veine cave inférieure, VCS : veine cave supérieure, onde E : onde proto diastolique contemporaine du remplissage ventriculaire rapide, onde E' : vitesse maximale de l'onde proto diastolique recueillie en doppler tissulaire à l'anneau mitral, onde A : télédiastolique, contemporaine de la systole auriculaire

Association entre les biomarqueurs cardiovasculaires plasmatiques et les indices de congestion à J2 et la survenue d'œdème pulmonaire

Dans la population étudiée, l'incidence de l'œdème pulmonaire (EPEVI > 10 ml/kg) dans les sept premiers jours après l'admission était de 64% (n=23 patients) avec un délai médian de survenue de 2 (1-4) jours. Les paramètres ventilatoires, hémodynamiques et échocardiographiques le jour de survenue de l'œdème pulmonaire sont représentés dans le Tableau 3. Les biomarqueurs cardiovasculaires plasmatiques et les paramètres hémodynamiques et échocardiographiques recueillis à J2 de l'admission des patients avec et sans œdème pulmonaire sont comparés dans le Tableau 2. Seul l'index cardiaque à J2 était significativement plus bas chez les patients avec un œdème pulmonaire par rapport à

ceux qui n'en ont pas présenté (4,2 (3,7-4,9) vs 4,9 (4,3-5,6) L/min/m² ; p=0,04). Les biomarqueurs cardiovasculaires plasmatiques (NT-proBNP et CD146) et les indices de congestions (PVC, VTDGI, diamètre en fin d'expiration de la VCI ou VCS et rapport E/E') à J2 de l'admission n'étaient significativement pas différents entre les deux groupes. Les variations absolues (delta) entre J0 et J2 des taux plasmatiques du NT-proBNP et du CD146 n'étaient pas non plus significativement différentes entre les deux groupes avec et sans œdème pulmonaire (Tableau 2).

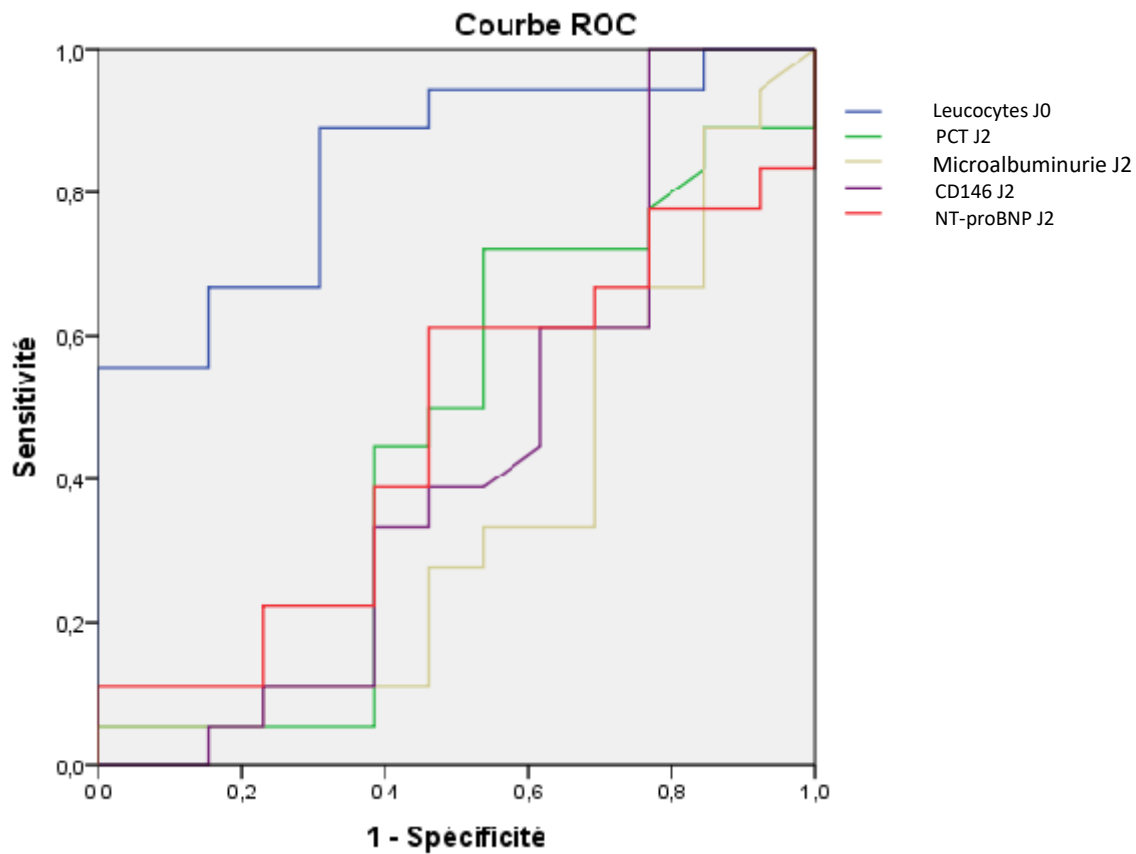
Les aires sous les courbes ROC (ASC, IC 95%) de la survenue d'œdème pulmonaire dans les sept premiers jours après l'admission sont représentées dans la Figure 2 (biomarqueurs) et la Figure 3 (indices de congestion).

Tableau 3 : paramètres ventilatoires, hémodynamiques et échocardiographiques le jour de survenue de l'œdème pulmonaire (n= 23 patients)

Pression veineuse centrale (mmHg)	9 (4-11)
Ventilation mécanique, n (%)	20 (87)
FiO2 (%)	50 (31-68)
PaO2/FiO2	191 (134-309)
Pression expiratoire positive (cmH2O)	8 (5.25-10)
Pression plateau (cmH2O)	22 (17-25)
Pression motrice (cmH2O)	14 (12-15)
Volume courant (ml)	425 (400-450)
Fréquence respiratoire (cycle respiratoire/min)	23 (20-28)
PaCO2 (mmHg)	42.6 (38-45)
Index cardiaque (L/min/m ²)	3.97 (2.65-5.14)
Volume télé diastolique globale indexé (mL/m ²)	607 (539-760)
Index de perméabilité vasculaire pulmonaire	2.75 (2.25-3.25)
diamètre veine cave inférieure ou veine cave supérieure (VCI, VCS) (mm)	12 (7.75-16.68)
Rapport E/E'	7.45 (5.5-9.1)
Onde E' (cm/s)	13 (9.97-16)
Rapport E/A	1.3 (0.75-1.52)
Fraction d'éjection ventriculaire gauche (%)	60 (50-60)
Sepsis, n (%)	7 (31.8)
Pneumopathie, n (%)	4 (17.4)
Curarisation, n (%)	4 (17.4)

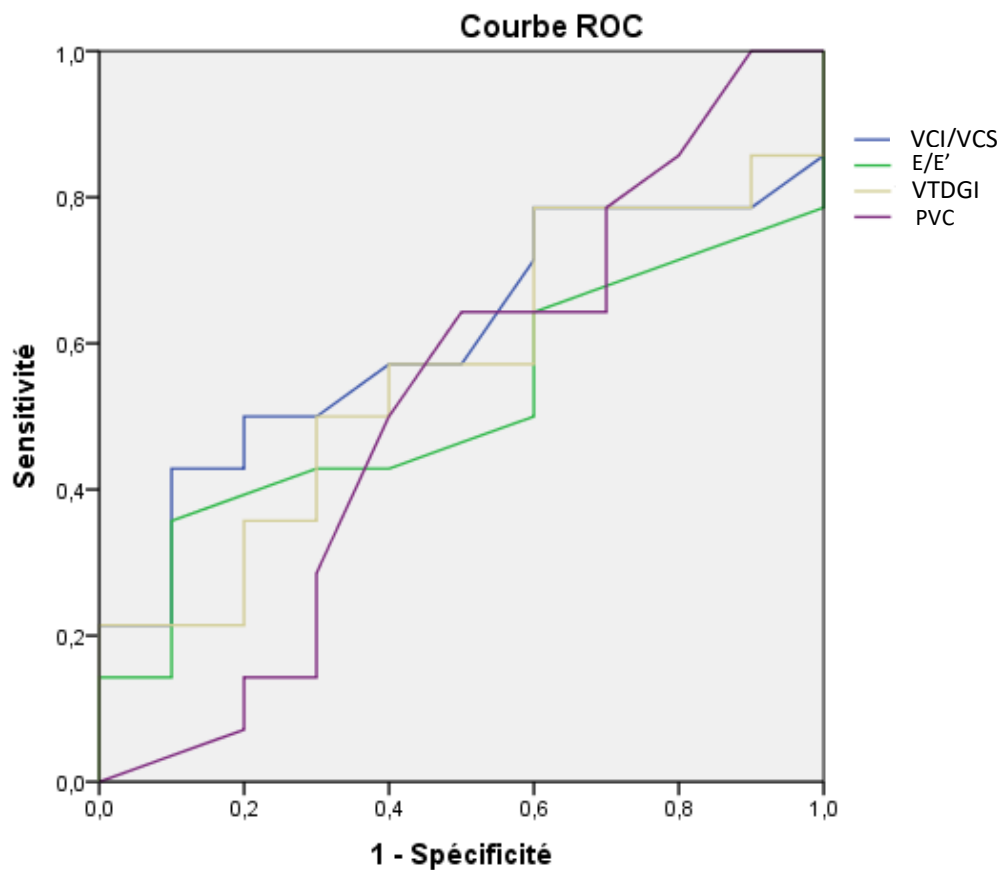
Les données sont présentées en médiane (IQR) ou en n (%). FiO2 : fraction inspirée en oxygène, PaO2 : pression artérielle partielle en oxygène, PaCO2 : pression artérielle partielle en CO2, onde E : onde proto diastolique contemporaine du remplissage ventriculaire rapide, onde E' : vitesse maximale de l'onde proto diastolique recueillie en doppler tissulaire à l'anneau mitral, onde A : télédiastolique, contemporaine de la systole auriculaire

Figure 2 : Les aires sous les courbes ROC (ASC, IC 95%) concernant la survenue d'œdème pulmonaire dans les sept premiers jours après l'admission pour les biomarqueurs cardiovasculaires et de l'inflammation



- Taux plasmatique de leucocytes (J0, admission) : ASC (IC 95%). 0,85 (0,72-0,98) ; p = 0,01
- Taux plasmatique NT-proBNP (J2) : ASC (IC 95%), 0,49 (0,29-0,70) ; p = 0,95
- Taux plasmatique CD146 (J2) : ASC (IC 95%), 0,43 (0,22-0,66) ; p = 0,56
- Taux plasmatique PCT (procalcitonine) (J2) : ASC (IC 95%), 0,48 (0,26-0,70) ; p = 0,85
- Microalbuminurie (J2) : ASC (IC 95%), 0,35 (0,14-0,56) ; p = 0,17

Figure 3 : Les aires sous les courbes ROC (ASC IC 95%) concernant la survenue d'œdème pulmonaire dans les sept premiers jours après l'admission pour les indices de congestion



- VCI/VCS : diamètre veine cave inférieur ou veine cave supérieure : ASC (IC 95%) : 0,61 (0,38-0,84) p = 0,38
- Rapport E/E' : ASC (IC 95%) : 0,51 (0,28-0,75) p = 0,91
- VTDGI : volume télédiastolique global indexé : ASC (IC 95%) : 0,56 (0,33-0,80) p = 0,60
- PVC : pression veineuse centrale : ASC (IC 95%) : 0,52 (0,27-0,77) p = 0,86

Association entre les biomarqueurs inflammatoires initiaux et la survenue d'œdème pulmonaire

A l'admission (J0), le taux sérique des leucocytes était significativement plus élevé chez les patients ayant présenté un œdème pulmonaire par rapport au groupe sans œdème pulmonaire (22 (16-26) versus 15 (13-18) G/L ; $p=0,01$) (Tableau 2) (Figure 4). La distribution du taux de leucocytes à J0 est représentée sur la figure 5.

Figure 4 : Taux sérique des leucocytes chez les patients ayant présenté un œdème pulmonaire (1.00) et ceux sans œdème pulmonaire (0.00) (médianes (IQR)).

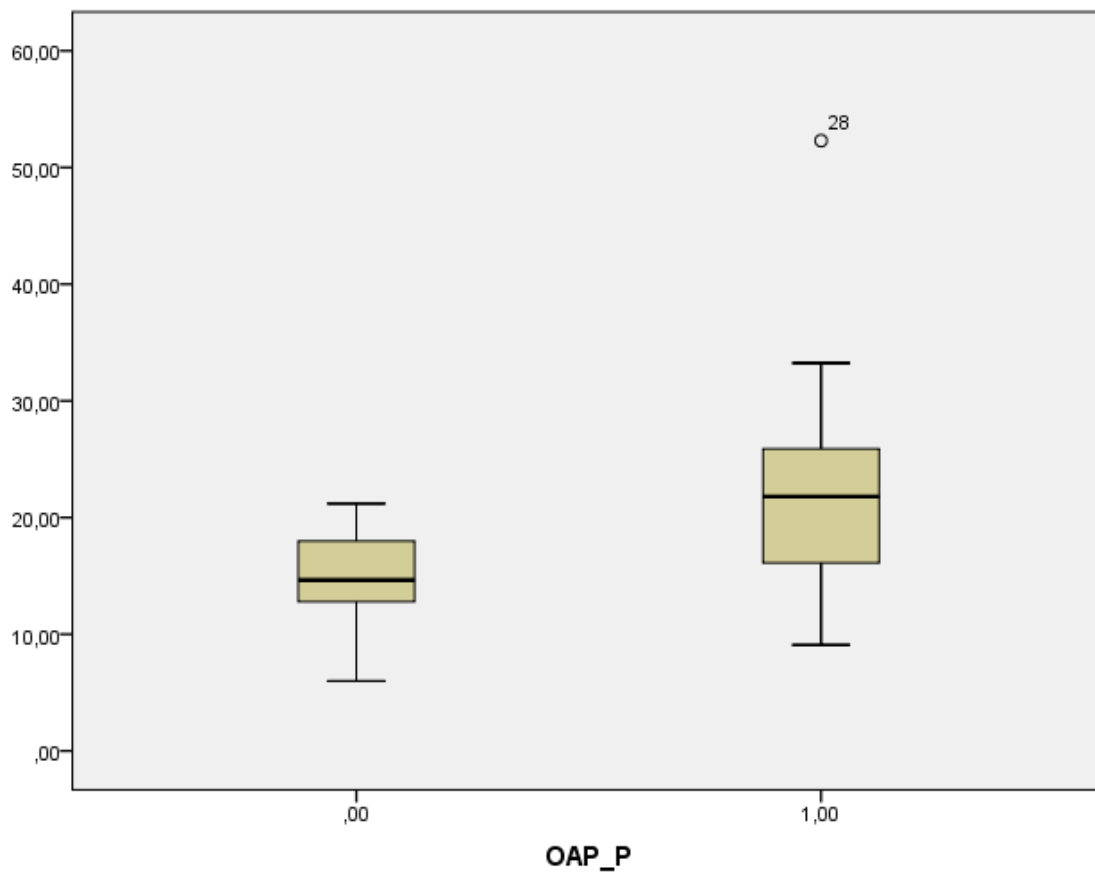
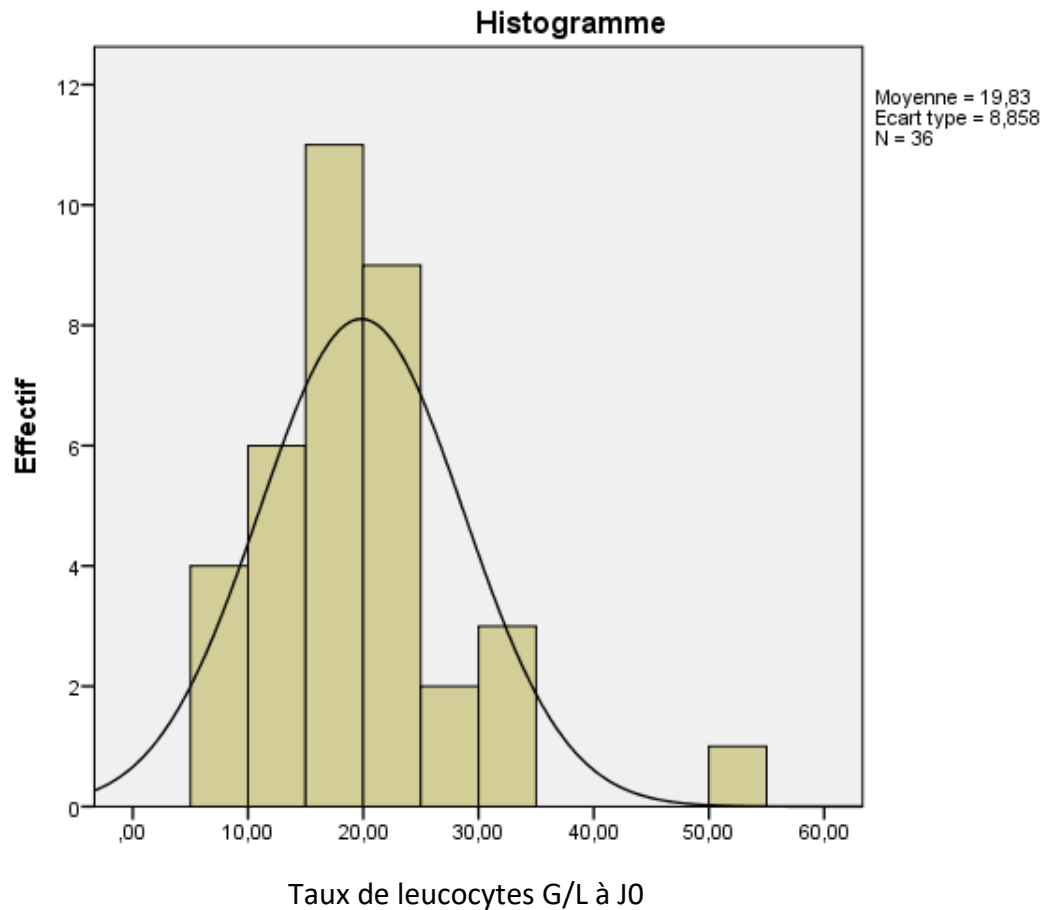


Figure 5 : distribution du taux de leucocytes à J0



L'odds ratio non-ajusté (IC 95%) du taux plasmatique de leucocytes à J0 était de 1,2 (1,1-1,4) ($p=0,01$). Le modèle de régression logistique incluant le taux de leucocytes à l'admission (J0) et l'inhalation de fumées est représenté dans le Tableau 4. Le taux de leucocytes à l'admission était indépendamment associé à la survenue d'un œdème pulmonaire précoce (dans les sept premiers jours) : OR ajusté IC 95% : 1.2 (1.02-1.41) ; ($p=0.03$).

Tableau 4 : Régression logistique multiple pour identifier les facteurs indépendamment associés à la survenue d'œdème pulmonaire dans les sept premiers jours de l'admission.

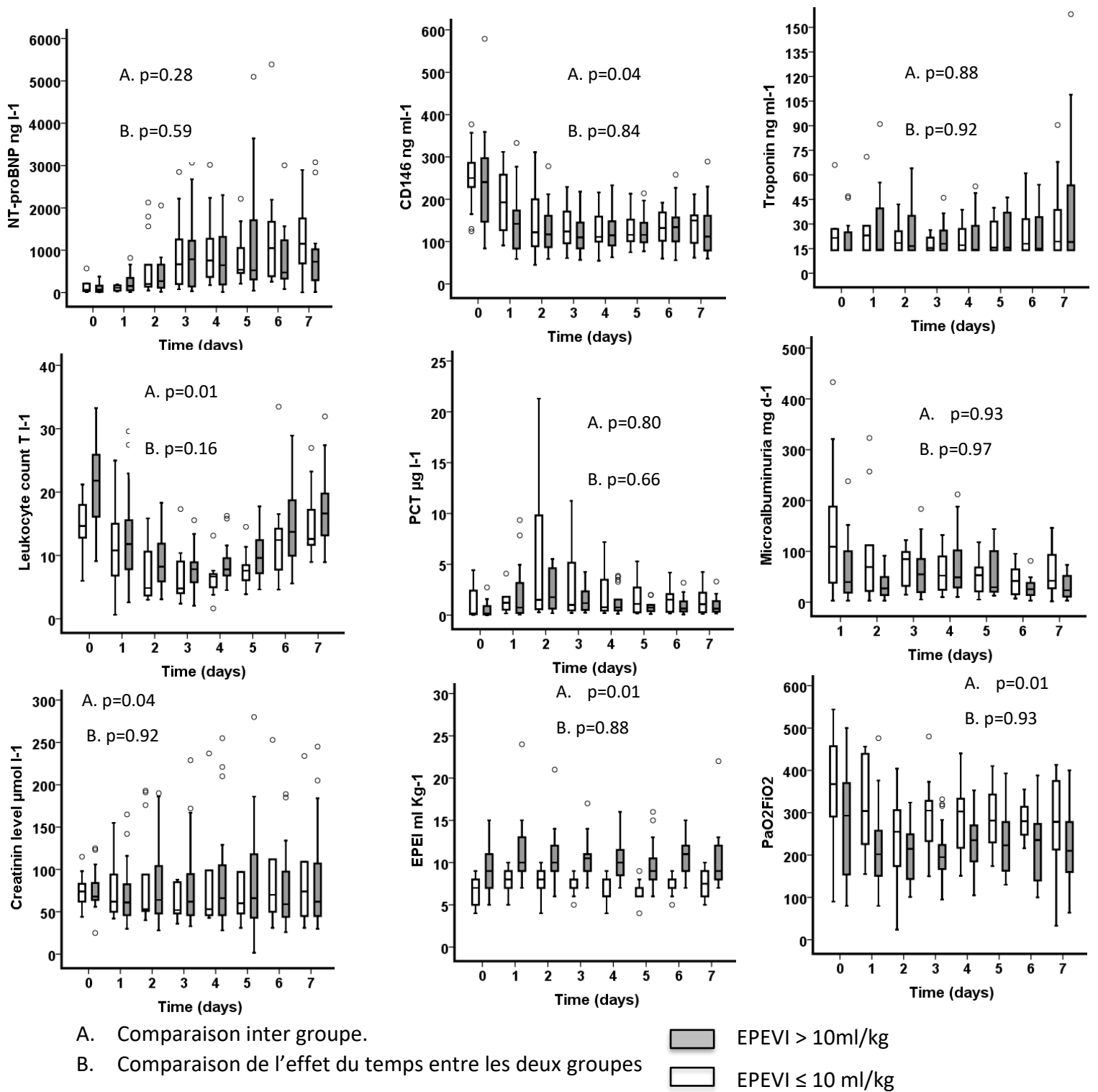
	OR	IC (95%)	p
Taux plasmatique GB (G/L)	1,2	1,02-1,41	0,03
Inhalation	4,72	0,73-30,6	0,10

L'ASC pour le taux sérique des leucocytes à J0 était de 0,85 (IC 0,72-0,98) ; ($p=0,01$) pour discriminer la survenue d'un œdème pulmonaire dans les sept premiers jours (Figure 2). La valeur seuil avec le meilleur compromis entre la sensibilité et la spécificité (Youden index) pour le taux de leucocytes était de 16.0 G/L (sensibilité 82%, spécificité 70%). Quand on considère la médiane (IQR) d'un taux de leucocytes à J0 égale à 18,3 (G/L) (14,7-24,0) comme valeur seuil, la sensibilité est à 65% et la spécificité à 77%. Aucune différence statistique n'a été observée entre les deux groupes concernant les taux plasmatiques de Procalcitonine à J0 et à J2 (Tableau 2) (Figure 2).

Variations des biomarqueurs cardiovasculaires, inflammatoires et rénaux et de l'EPEVI au cours des sept premiers jours suivant l'admission

Les taux plasmatiques des leucocytes étaient significativement plus élevés et ceux du CD146 et de créatinine significativement plus bas au cours des sept premiers jours chez les patients ayant présentés un œdème pulmonaire par rapport à ceux qui n'en ont pas présenté (ANOVA, comparaison intergroupe) (Figure 6). Aucune différence entre les deux groupes concernant l'interaction entre le temps et les taux plasmatiques des différents biomarqueurs n'a été objectivée (comparaison de l'effet du temps entre les deux groupes). En d'autres termes, les biomarqueurs cardiovasculaires, inflammatoires et rénaux évoluent dans le même sens dans les deux groupes au cours des sept premiers jours (Figure 6).

Figure 6 : Comparaison des variations des biomarqueurs cardiovasculaires, inflammatoires et rénaux et de l'EPEVI au cours des sept premiers jours suivant l'admission



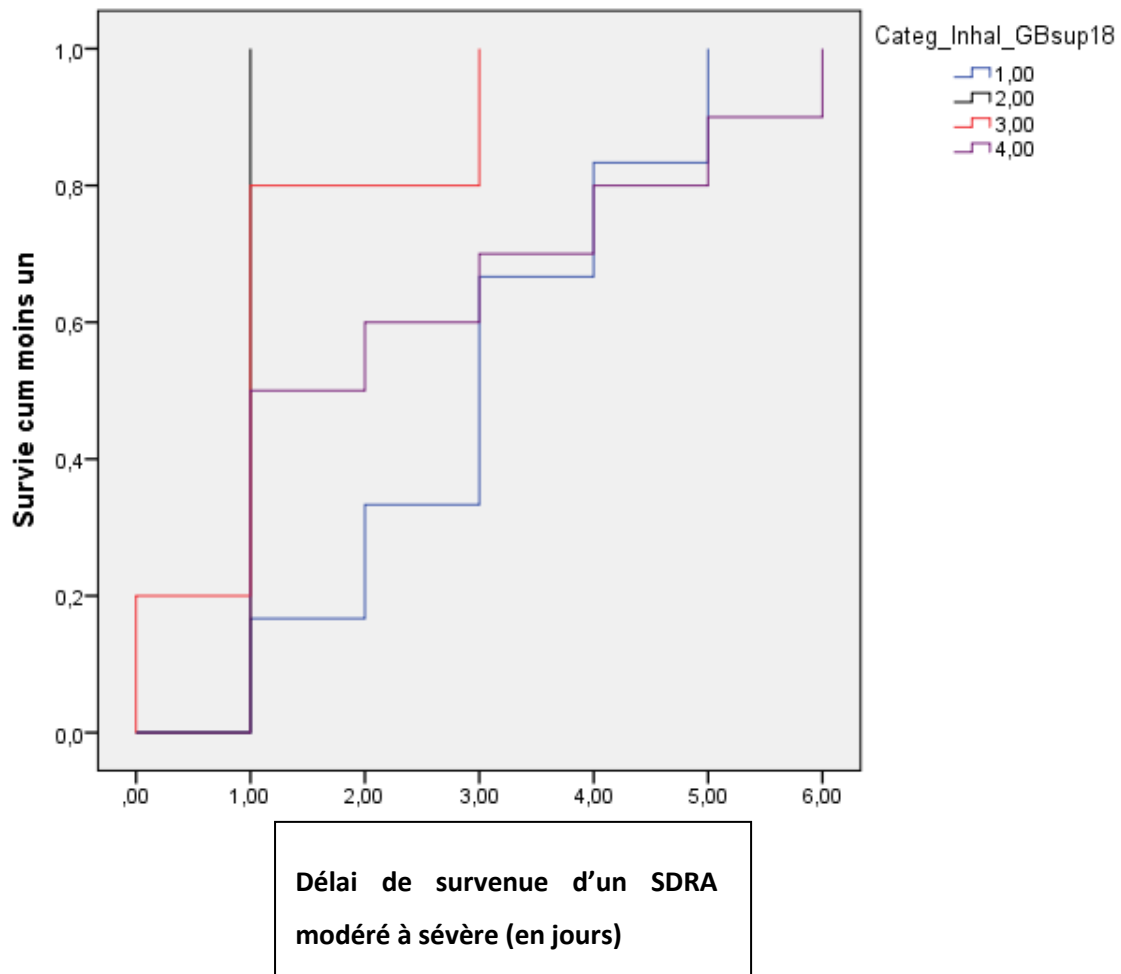
Critères de jugements secondaires

Dans la population étudiée, 23 patients (64%) ont développé un SDRA modéré à sévère ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$, Critères de Berlin [110]) avec un délai médian (IQR) de 2 (2-4) jours. Le taux de mortalité à 28 jours était de 11% et à 90 jours de 19%. Seize patients (44%) ont développé un syndrome de défaillance multiviscéral (SDMV, score SOFA ≥ 8) dans les sept premiers jours. Les critères de jugements secondaires ont été comparés entre les groupes : avec et sans inhalation de fumées (Tableau 5) et avec un taux de leucocytes plasmatiques à J0 supérieur ou égal et inférieur à 18,30 G/l (Tableau 6). Le seuil du taux de leucocytes à J0 choisi correspond à la médiane. Les estimations de Kaplan-Meier des probabilités cumulatives de survenue de SDRA modéré à sévère dans les sept premiers jours après l'inclusion sont illustrées sur la Figure 7. Quatre courbes de Kaplan-Meier ont été établies en fonction de la présence ou pas : d'inhalation de fumées (inhalation (-), inhalation (+)) et d'un taux plasmatique de leucocytes à J0 $\geq 18,30$ G/l (leucocytes (-), leucocytes (+)).

Les comparaisons par paires avec ajustement pour comparaisons multiples ont montré une différence significative entre les courbes: Inhalation (-) Leucocytes (-) et Inhalation (+) Leucocytes (-) (log-rank et Breslow $\chi^2=3,88$; $p=0,05$) d'une part, et Inhalation (-) Leucocytes (-) et Inhalation (-) Leucocytes (+) (Breslow $\chi^2=4,2$; $p=0,04$) d'autre part, mais pas entre les autres courbes.

L'analyse de régression de Cox, comprenant les groupes précédemment définis en fonction de l'inhalation de fumées et du taux plasmatique de leucocytes à J0 et le score SOFA comme variables explicatives, a révélé une association statistiquement significative seulement entre le score SOFA et la survenue de SDRA modéré à sévère dans les sept premiers jours (Hazard ratio = 1,36 (95%CI 1,01-1,85) ; $p=0,05$).

Figure 7 : Les estimations de Kaplan-Meier des probabilités cumulatives de survenue de SDRA modéré à sévère dans les sept premiers jours après l'inclusion



Quatre courbes de Kaplan-Meier ont été établies en fonction de la présence ou pas d'une inhalation de fumées et d'un taux plasmatique de leucocytes à J0 \geq 18,30 G/l.

Légende :

- 1.00 : Absence d'inhalation et taux de leucocytes < 18.30 G/L, n = 6
- 2.00 : Présence d'une inhalation et taux de leucocytes < 18.30 G/L, n = 2
- 3.00 : Absence d'inhalation et taux de leucocytes > 18.30 G/L, n = 5
- 4.00 : Présence d'une inhalation et taux de leucocytes > 18.30 G/L, n = 10

Tableau 5 : Comparaison de la survenue des critères de jugements secondaires chez les patients avec et sans inhalation de fumées.

	Inhalation de fumées, n = 15	Pas d'inhalation de fumées, n = 21	p
SDRA dans les 7 premiers jours, n (%)	12 (80)	11 (52,4)	0.89
SDMV dans les 7 premiers jours, n (%)	9 (60)	7 (33.3)	0.11
Mortalité à J90, n (%)	4 (30.8)	2 (10.5)	0.15
Mortalité à J28, n(%)	3 (20)	1 (4.8)	0.15

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë, SDMV : syndrome de défaillance multiviscérale

Tableau 6 : Comparaison de la survenue des critères de jugements secondaires chez les patients avec un taux de leucocytes > 18 G/L et ceux avec un Taux < 18 G/L à l'admission.

	Taux de leucocytes supérieur à 18,3 G/L n = 18	Taux de leucocytes inférieur à 18,3 G/L n = 18	p
SDRA dans les 7 premiers jours, n (%)	15 (83.3)	8 (44.4)	0.01
SDMV dans les 7 premiers jours, n(%)	8 (44.4)	8 (44.4)	1
Mortalité à J90, n (%)	2 (11.8)	4 (26.7)	0.28
Mortalité à J28, n (%)	1 (5.6)	3 (16.7)	0.29

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë, SDMV : syndrome de défaillance multiviscéral

4. Discussion

Le principal résultat de notre étude montre que les taux des marqueurs de congestion cardiovasculaire (NT-proBNP, CD146) à l'admission et à J2 ne permettent pas de discriminer la survenue d'un œdème pulmonaire dans les sept premiers jours de la prise en charge des brûlés graves. En revanche, on remarque une relation significative entre la survenue d'un œdème pulmonaire et la présence d'une hyperleucocytose à l'admission. L'inhalation de fumées est également associée à la survenue d'un œdème pulmonaire. Cependant cette relation n'existe pas avec d'autres marqueurs de l'inflammation comme la PCT ou de dysfonction endothéliale comme la microalbuminurie.

Le remplissage vasculaire constitue la pierre angulaire de la prise en charge du patient brûlé grave en réanimation. Le sur remplissage a des conséquences tout aussi néfastes que l'hypovolémie. Il a été montré que l'hypervolémie majorait la fuite capillaire en détériorant le glycocalyx de l'endothélium et en diminuant la pression oncotique intravasculaire par hémodilution [47, 48]. Ainsi la fuite capillaire, initialement principalement d'origine inflammatoire [16-18], va être aggravée avec des complications bien connues comme l'insuffisance rénale aiguë (sur congestion rénale), le syndrome du compartiment abdominal et le SDRA qui a une incidence particulièrement élevée chez le brûlé grave [49-51, 108]. L'inhalation de fumées, qui augmente nettement le risque de mortalité chez le grand brûlé est également reconnue comme un facteur de risque de survenue de SDRA en accentuant le processus inflammatoire et en majorant la fuite capillaire [25, 56, 107]. Titrer le remplissage est donc primordial, et divers paramètres, cliniques (PAm, DU, FC...), biologiques (lactate, ScvO2...), ou obtenus à l'aide de techniques de TTP sont nécessaires à évaluer pour guider l'expansion volémique.

Les résultats de notre étude suggèrent que l'œdème pulmonaire est possiblement plus associée à l'intensité de l'inflammation (hyperleucocytose, inhalation de fumée) qu'à une origine hydrostatique et reflète d'avantage l'importance de la fuite capillaire liée à la dysfonction endothéliale. Certains biomarqueurs ont déjà prouvé leur rôle spécifique dans l'agression endothéliale et l'inflammation (comme le Von Willebrand Factor (vWF), le

soluble Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1), l'interleukin (IL)-8 et l'interleukin (IL)-6 [9, 10]. Une étude récente de 2018, a tenté de montrer l'intérêt de leur dosage chez des patients brûlés ayant développé un SDRA [31, 109]. Les résultats révèlent qu'avec la SCB et la présence d'une inhalation de fumées, le dosage du taux plasmatique de facteur Von Willebrandt-A2 (vW-A2) constituait un bon prédicteur de la survenue de SDRA. D'autres biomarqueurs comme la microalbuminurie, le Syndecan-1 et l'Endocan ont été décrits comme marqueur de dysfonction endothéliale [74, 76]. En effet, une étude expérimentale sur le sepsis a montré une augmentation des fuites d'albumine dans les urines due à une altération de la barrière du glycocalyx au niveau glomérulaire [75]. Le Syndecan-1 et l'Endocan, quant à eux, se sont révélés comme des biomarqueurs de dégradation du glycocalyx et d'altération de l'endothélium chez les patients en sepsis ou chez des polytraumatisés [76]. Chez les patients brûlés, Osaka et al ont montré que le Syndecan-1 était un marqueur indépendant de l'augmentation des besoins en liquide après ajustement sur l'âge, le sexe, la SCB et l'inhalation de fumées [48]. En revanche, dans notre étude, il n'existe pas de relation significative entre la survenue d'un œdème pulmonaire et les taux de microalbuminurie. Ceci peut être expliqué par le fait que la microalbuminurie est peut être plutôt spécifique d'une dysfonction endothéliale d'origine glomérulaire [75]. De plus, l'absence d'association entre PCT et œdème pulmonaire pourrait s'expliquer par le fait que ce biomarqueur inflammatoire est plus spécifique des phénomènes inflammatoires liés à une infection bactérienne [111].

Actuellement, nous disposons de très peu de données concernant l'utilisation des biomarqueurs de congestion comme outils diagnostique et pronostique à la phase initiale de prise en charge des patients brûlés en réanimation. Concernant le NT-proBNP, des études ont montré une association de son taux plasmatique élevé avec la mortalité, la SCB, la présence d'œdèmes pulmonaires et systémiques et les dysfonctions d'organes (SOFA score) [83, 86]. Cependant les résultats restent contradictoires. Son taux présente en effet de grandes variabilités interindividuelles et reste dépendant à de nombreux autres facteurs (fonction rénale, sexe, antécédents de cardiopathie, SDRA...).

Concernant le CD146, molécule participant à l'intégrité de l'endothélium, aucune étude n'a encore étudié son rôle potentiel chez le patient brûlé. Son utilité a cependant été démontrée dans d'autres situations pathologiques, notamment dans le diagnostic d'insuffisance respiratoire aiguë d'origine cardiaque et ce, avec au moins autant de précision que le NT-proBNP [92]. Une autre étude a montré que son taux plasmatique était corrélé avec la sévérité radiographique des œdèmes pulmonaires chez des patients en insuffisance respiratoire aiguë avec syndrome coronarien aigu et que contrairement au NT-proBNP, son taux n'était pas associé à l'étendue de la nécrose myocardique [93].

Dans notre étude, on note également qu'aucune relation n'a été montrée entre la présence d'une EPEVI élevée > 10 ml/kg et les paramètres de congestion hémodynamiques/échographiques mesurés (PVC, VTDGI, VCI/VCS, E/E') à l'admission et à J2. Cette observation rejoint l'hypothèse que la présence d'un œdème pulmonaire (qui survenait en moyenne à J2 (1-4)) n'était très probablement pas un œdème d'origine hydrostatique secondaire à une congestion cardiovasculaire. Au contraire, la survenue ou pas d'un œdème pulmonaire dépendrait principalement de l'intensité de la fuite capillaire pulmonaire et donc de la dysfonction endothéliale locale, elle-même aggravée par le remplissage vasculaire qu'il faudra monitorer (Annexe 3). On remarque d'ailleurs dans notre étude que les 2 groupes de patient ont reçu un volume de fluides (cristalloïdes et colloïdes) qui n'était statistiquement pas différent. La cinétique des taux plasmatiques de CD146, qui présente un pic à l'admission puis une diminution progressive sur les 7 premiers jours, reflète probablement la sévérité de la dysfonction endothéliale d'origine inflammatoire, qui est majeure à la phase initiale (48-72 premières heures) [13]. Il existe donc une corrélation entre cette cinétique et la physiopathologie du sujet brûlé. Une publication de 2015 qui étudie le lien entre taux de CD146 et SDRA dans le sepsis, a montré qu'à J1 du début d'un SDRA, le taux de CD146 (et des autres cellules endothéliales circulantes) était nettement plus important chez les patients ayant un sepsis compliqué d'un SDRA que ceux ayant un sepsis sans SDRA [94]. Le NT-proBNP, qui au contraire n'augmente que très peu sur les 48 premières heures voit son taux se majorer à partir de J3 pour atteindre un plateau en fin de semaine à J5-J6 (donc après le délai médian de survenue d'œdème pulmonaire retrouvé dans notre étude (2 (1-4) jours)). On remarque

également qu'en fin de semaine, son taux peut même être plus important chez les patients sans œdème qu'avec œdème pulmonaire. Ceci pourrait être expliqué par un phénomène de « *refilling* » plus important, une moindre fuite capillaire et donc un maintien d'un volume efficace plus important dans le secteur intravasculaire chez certains patients. D'autres études ont montré sensiblement la même courbe de cinétique ou le NT-proBNP atteignait un plateau à J3 du début de la prise en charge de patients sévèrement brûlés [13, 86]. De plus l'étude de De Leew, en 2011 a montré que les patients présentant un taux élevé de NT-proBNP à J3 avaient reçu moins de remplissage vasculaire sur la suite de la prise en charge avec un pronostic meilleur. Ces observations rejoignent également l'hypothèse que l'augmentation secondaire du NT-proBNP après le 3eme jour pourrait être liée à la diminution de la fuite capillaire.

Faciliter l'identification des patients développant une importante dysfonction endothéliale secondaire à la brûlure avec un syndrome de fuite capillaire majeur (et donc à risque majoré de développer un œdème aigu du poumon et des œdèmes périphériques) permettrait ainsi aux anesthésistes et aux réanimateurs une meilleure titration de l'administration des fluides pour une meilleure prise en charge volémique.

Dans notre étude, nous utilisons la technique de TTP qui a été validée pour le calcul de l'EPEV [97]. Cette dernière constitue notre critère de jugement principal pour établir le diagnostic d'œdème pulmonaire, en utilisant le seuil de 10 ml/kg. Sa valeur normale étant d'environ 7.4 ml/kg [98, 99]. Elle correspond à la quantité d'eau extravasculaire (interstitielle, intra-cellulaire, alvéolaire et lymphatique) accumulée dans les poumons. Ses valeurs vont notamment augmenter en réponse à une augmentation de la perméabilité capillaire pulmonaire ou une augmentation de la pression hydrostatique dans des situations physiologiques précises comme le SDRA ou l'œdème pulmonaire aigu (OAP) cardiogénique (annexe 2) [100]. Son calcul va aussi permettre de différencier ces différents diagnostics d'insuffisance respiratoire aiguë (OAP cardiogénique, OAP lésionnel) en associant ses valeurs à d'autres paramètres obtenus grâce à la TTP comme l'IPVP [101, 102]. L'augmentation de l'EPEV constitue aussi un critère pronostique fiable en réanimation [96, 103], et son évaluation a déjà montré sa pertinence pour guider

l'expansion volémique, notamment dans des situations particulières comme le SDRA ou le choc septique [100]. C'est l'étude du National Heart Lung and Blood Institute menée chez 1000 patients atteints de SDRA, qui a montré qu'une stratégie de gestion liquidienne restrictive monitorée par l'EPEV améliorait les paramètres d'oxygénation, réduisait la durée de ventilation et de séjour en réanimation par rapport à une attitude plus libérale, sans pour autant aggraver la défaillance circulatoire ni augmenter les recours à l'hémodialyse mais sans non plus influencer significativement la mortalité [40].

Les résultats attendus de notre étude préliminaire ne peuvent être interprétés sans l'énoncé de ses limitations.

Tout d'abord La base de données découle d'un centre unique de traitement des grands brûlés. La validité externe de l'étude peut donc être remise en cause et ses conclusions ne peuvent donc pas être étendues à la population générale. Pour cela, une confirmation par une étude multicentrique est nécessaire.

De plus, plusieurs facteurs de confusion peuvent biaiser les dosages plasmatiques de NT-ProBNP et CD146 (La SCBT, l'inhalation de fumées, le sepsis et l'altération de la fonction rénale ou diastolique cardiaque).

Enfin, il peut exister un biais d'information concernant la mesure de l'EPEVI. En effet, dans certaines situations, la mesure peut perdre en précision pour le diagnostic de l'œdème pulmonaire. Par exemple, dans le cadre d'occlusions artérielles pulmonaires (embolies pulmonaires) ou sa valeur peut se voir sous-estimée. Dans le SDRA également, la sous-estimation est liée à la mauvaise diffusion de l'indicateur froid dans certaines régions thoraciques (en rapport avec la vasoconstriction des régions pulmonaires les plus condensées, sous l'effet conjugué de l'hypoxie et du volume de l'œdème qui environne les vaisseaux pulmonaires). Cependant, Il a été montré que cette sous-estimation liée à une inhomogénéité de la perfusion pulmonaire, n'était présente que lorsque des vaisseaux de gros calibres étaient atteints. Ainsi, dans le SDRA, ou les atteintes concernent majoritairement la microcirculation (microthrombi, vasoconstriction pulmonaire hypoxique), les valeurs d'EPEV peuvent ne pas être biaisées par ce type d'altérations [104].

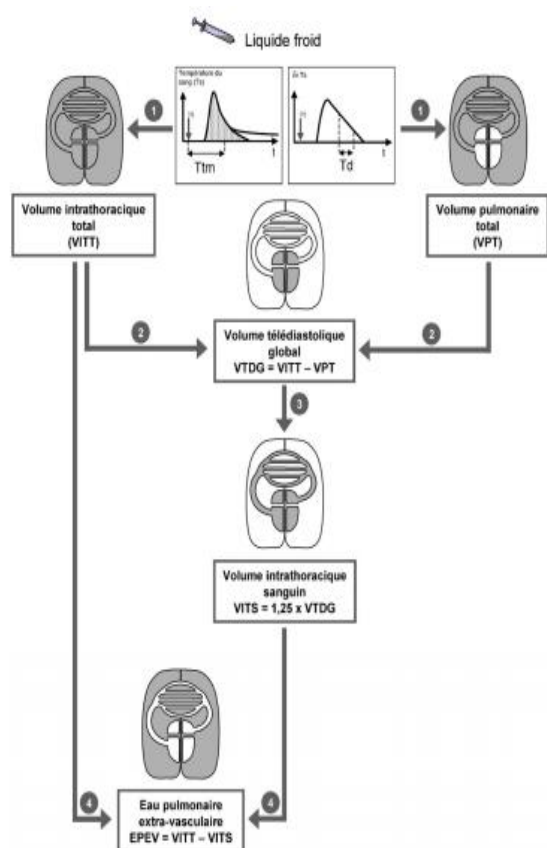
Parmi les autres facteurs pouvant sous-estimer la mesure d'EPEV, on retiendra également la PEEP élevée chez les patients bénéficiant d'une ventilation mécanique avec cependant des résultats contradictoires selon les études [105]. Enfin, les autres situations responsables d'une atteinte pulmonaire localisée à certain territoire (pneumopathie infectieuse, atélectasies...), peuvent aussi entraîner une sous-estimation des chiffres d'EPEV.

Il est important de noter que dans notre étude, l'EPEV a été traitée comme une variable dichotomique pour définir l'œdème pulmonaire alors qu'à la base il s'agit d'une variable continue avec probablement une perte d'information concernant cette variable et l'importance de l'œdème pulmonaire [97, 98].

5. Conclusion

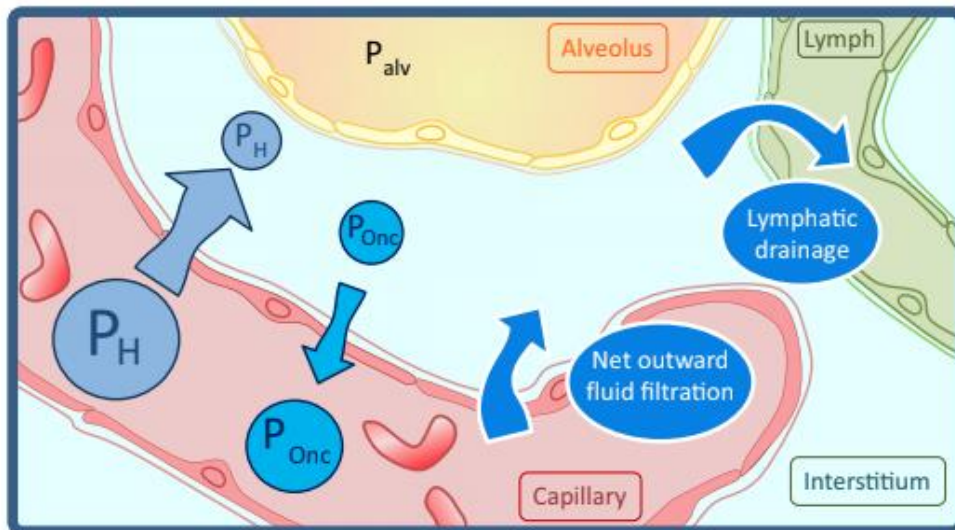
Les résultats montrent l'absence de relation entre les taux plasmatiques de CD146 et NT-proBNP mesurés à la phase initiale de la prise en charge des brûlés graves et la survenue d'un œdème pulmonaire dans les sept jours suivant l'admission en réanimation. Cette observation est également valable pour les indices de congestion hémodynamiques et échocardiographiques. En revanche, un marqueur biologique de l'inflammation très précoce : le taux plasmatique de leucocytes à J0 et la présence d'une inhalation de fumées étaient associés à la survenue de l'œdème pulmonaire (EPEVI > 10 ml/kg). Ces résultats traduisent probablement le rôle important que pourrait jouer l'inflammation dans la physiopathologie relative à la formation de l'œdème pulmonaire à la phase initiale chez le brûlé grave en réanimation possiblement par dysfonction endothéliale au niveau des capillaires pulmonaires. D'autres études multicentriques avec des plus larges effectifs évaluant des biomarqueurs de l'inflammation et de dysfonction endothéliale plus spécifiques sont plus que nécessaires pour une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'œdème pulmonaire dans cette population et une meilleure stratification du risque.

ANNEXES



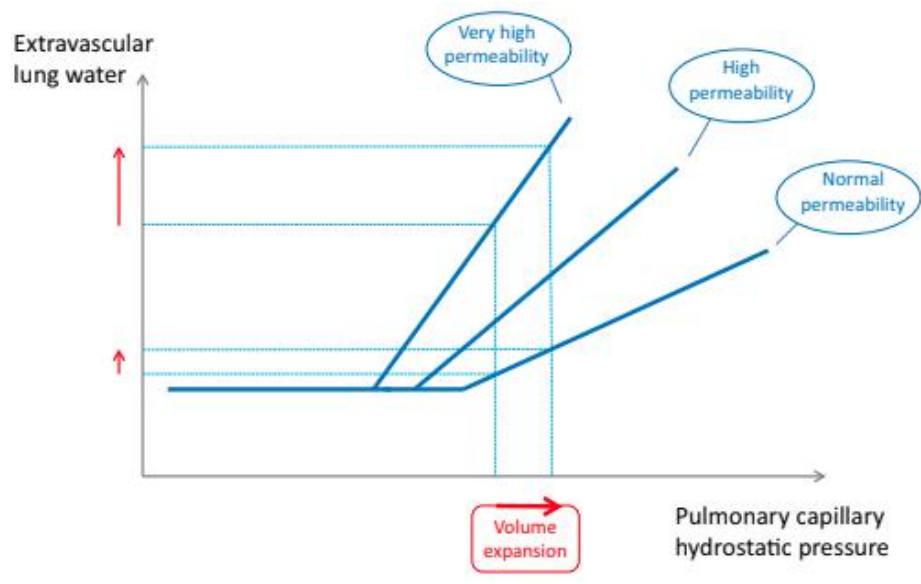
ANNEXE 1 : Technique de thermodilution transpulmonaire simple et calcul de l'EPEV : (T_{tm} : temps de transit moyen, T_d : temps de décroissance). Avec cette technique, le volume intrathoracique global est mesuré par dilution d'un indicateur thermique froid grâce à la méthode de Stewart Hamilton : le volume (V) dans lequel se dilue un indicateur injecté dans la circulation sanguine est proportionnel au débit cardiaque (DC) et au temps de transit moyen (T_{tm}) mesuré sur la courbe de dilution détectée à la sortie du circuit selon la formule : $V = DC \times T_{tm}$. En revanche, la mesure du volume intrathoracique sanguin est fondée sur un autre principe de dilution que le principe de Stewart et Hamilton. Selon le principe de Newman, le volume de la plus grande chambre dans laquelle se dilue un indicateur peut être estimé à partir du débit cardiaque et du temps de décroissance (T_d) de la courbe de thermodilution (mesuré d'après la transformation logarithmique de la courbe) selon la formule : $V = DC \times T_d$. Dans le cas de la dilution transpulmonaire, le plus grand volume de dilution d'un indicateur thermique est le volume pulmonaire total, somme du volume pulmonaire sanguin et de l'EPEV (Figure ci-dessus). En soustrayant le volume pulmonaire sanguin

au volume intrathoracique total, on obtient le volume télédiastolique global, c'est-à-dire le volume contenu dans l'ensemble des quatre cavités cardiaques. L'étape ultérieure est d'estimer le volume intrathoracique sanguin. Cette estimation est fondée sur l'hypothèse que celui-ci est relié de façon constante au volume télédiastolique global. Enfin, en soustrayant le volume intrathoracique sanguin au volume intrathoracique total, on obtient une estimation de l'EPEV (Fig. ci-dessus).



$$\text{Net outward fluid filtration} = K (P_H \text{ capillary} - P_H \text{ interstitium}) - K\sigma (P_{\text{onc}} \text{ capillary} - P_{\text{onc}} \text{ interstitium})$$

ANNEXE 2 : Physiologie de l'eau pulmonaire extravasculaire. Le système lymphatique contrôle la réabsorption des liquides passant des capillaires vers l'interstitium selon les lois de Starling. k : coefficient de filtration de la barrière alvéolo-capillaire, P_H : pression hydrostatique, P_{onc} : pression oncotique, $K\sigma$: coefficient de réflexion de la barrière alvéolo-capillaire.



ANNEXE 3 : Relation entre l'eau pulmonaire extravasculaire et la pression capillaire hydrostatique pour différent niveau de perméabilité vasculaire pulmonaire pendant l'expansion volémique.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Paget LM, Thélot B. Les victimes de brûlures hospitalisées en France métropolitaine en 2014 et évolution depuis 2009. Synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France; 2018. 12 p.
- [2] Wassermann D, Benyamina M, Vinsonneau C. Épidémiologie et prévention. In : Latarjet J, Echinard C, (dir.). Les brûlures. Issy-les Moulineaux : Elsevier-Masson; 2010. p. 13-20.
- [3] Akerlund E, Huss FR, Sjoberg F. Burns in Sweden : an analysis of 24,538 cases during the period 1987-2004. *Burns*. 2007; 33 (1) : 31-6.
- [4] Onarheim H, Jensen SA, Rosenberg BE, Guttormsen AB. The epidemiology of patients with burn injuries admitted to Norwegian hospitals in 2007. *Burns*. 2009; 35 (8) : 1142-6.
- [5] Axelle Dupont, Anne Pasquereau, Annabel Rigou, Bertrand Thélot. Burn victims: patients hospitalised in metropolitan France in 2011 and trends since 2008 Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France.
- [6] Rigou A, Thélot B. Hospitalisations pour brûlures à partir des données du Programme de médicalisation des systèmes d'information – France métropolitaine, 2008. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2010. 32 p. et 6 p.
- [7] Hussain A, Dunn KW. Predicting length of stay in thermal burns : a systematic review of prognostic factors. *Burns*. 2013 Nov;39(7):1331-40.
- [8] Colton B. Nielson, MD Nicholas C. Duethman, MD James M. Howard, MD Michael Moncure, MD John G. Wood, PhD. Burns : Pathophysiology of systemic complications and current management. *Journal of Burn Care & Research*, Volume 38, Issue 1, 1 January 2017, Pages e469–e481.

[9] Ravat F, Payre J, Peslages P, Fontaine M, Sens N. Burn: An inflammatory process. *Pathol Biol (Paris)*. 2011 Jun;59(3):e63-72.

[10] MG Schwacha. Macrophages and post-burn immune dysfunction. *Burns* 2003;29:1–14.

[11] Lyons A, Kelly JL, Rodrick ML, Mannick JA, Lederer JA. Major injury induces increased production of interleukin-10 by cells of the immune system with a negative impact on resistance to infection. *Ann Surg* 1997;226:450–60.

[12] Yeh FL, Shen HD, Fang RH. Deficient transforming growth factor β and interleukin-10 responses contribute to the septic death of burned patients. *Burns*. 2002;28(7):631-637

[13] Papp A, Uusaro A, Parviainen I, Hartikainen J, Ruokonen E. Myocardial function and haemodynamics in extensive burn trauma: evaluation by clinical signs, invasive monitoring, echocardiography and cytokine concentrations. A prospective clinical study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003 Nov;47(10):1257-63.

[14] Kottke MA, Walters TJ : Where's the leak in vascular barriers ? A review. *Shock* 2016; 46(3 suppl 1):20–36.

[15] Woodcock TE, Woodcock TM : Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: An improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth* 2012; 108:384–94

[16] Lund T, Onarheim H, Reed RK. Pathogenesis of edema formation in burn injuries. *World J Surg* 1992;16:2—9.

[17] Demling RH. The burn edema process : current concepts. *J Burn Care Rehabil*, 2005; 26:207-27.

[18] Soussi S, Dépret F, Benyamina M, Legrand M. Early Hemodynamic Management of Critically Ill Burn Patients. *Anesthesiology*, 2018 Sep;129(3):583-589

[19] Guilabert P, Usúa G, Martín N, Abarca L, Barret JP, Colomina MJ. Fluid resuscitation management in patients with burns *Br J Anaesthesia*. 2016 Sep;117(3):284-96.

[20] Gueugniaud PY, Berthin-Maghit M, Hirschauer C, Bouchard C, Vilasco B, Petit P. In the early stage of major burns is there a correlation between survival, interleukin-6 levels, and oxygen delivery and consumption? *Burns* 1997;23:426—31.

[21] Abu-Sittah GS, Sarhane KA, Dibo SA, Ibrahim A. Cardio-vascular dysfunction in burns : Review of the literature. *Ann Burns Fire Disasters* 2012; 25:26–37.

[22] Bak Z, Sjöberg F, Eriksson O, Steinvall I, Janerot-Sjoberg B. Cardiac dysfunction after burns. *Burns* 2008;34:603—9.

[23] Soussi S, Legrand M. Hemodynamic coherence in patients with burns. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2016; 30:437–43.

[24]Teixidor HS, Novick G, Rubin E. Pulmonary complications in burn patients. *J Can Assoc Radiol*. 1983 Dec; 34(4):264-70.

[25] El-Helbawy RH, Ghareeb FM. Inhalation injury as a prognostic factor for mortality in burn patients. *Ann Burns Fire Disasters*. 2011;24: 82–8.

[26] L. Silva, L. Garcia, B. Oliveira, M. Tanita, J. Festti, L. Cardoso, L. Lavado, and C. Grion. Acute respiratory distress syndrome in burn patients: incidence and risk factor analysis. *Ann Burns Fire Disasters*. 2016 Sep 30; 29(3): 178–182.

[27] McCall JE, Cahill TJ. Respiratory care of the burn patient. *J Burn Care Rehabil* 2005;26:200—6.

[28] Traber DL, Hawkins HK, Enkhbaatar P, Cox RA, Schmalstieg FC, Zwischenberger JB. The role of bronchial circulation in the acute lung injury resulting from burns and inhalation injury. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20:163—6.

[29] Cancio LC, Batchinsky AI, Dubick MA, Park MS, Black IH, Gomez R. Inhalation injury : pathophysiology and clinical care. Proceedings of a symposium conducted at the trauma institute of San Antonio, San Antonio, TX, USA on 28 March 2006. *Burns* 2007;33:681—92.

[30] Sheridan RL, Hess D. Inhaled nitric oxide in inhalation injury. *J Burn Care Res* 2009;30:162—4.

[31] Wright MJ, Murphy JT. Smoke inhalation enhances early alveolar leukocyte responsiveness to endotoxin. *J Trauma* 2005;56:64—70.

[32] Brusselaers N, Hoste EAJ, Monstrey S, Colpaert KE, De Waele JJ, Vandewoude KH. Outcome and changes over time in survival following severe burns from 1985 to 2004. *Intensive Care Med* 2005; 31:1648—53.

[33] Ryan C, Schoenfeld D, Thorpe W, Sheridan R, Cassem E, Tompkins R. Objective Estimates of the Probability of Death from Burn Injuries. *N Engl J Med* 1998; 338:362-366.

[34] Nguyen LN, Nguyen TG. Characteristics and outcomes of multiple organ dysfunction syndrome among severe-burn patients. *Burns* 2009;35(7):937—41.

[35] Barrow RE, Jeschke MG, Herndon DN. Early fluid resuscitation improves outcomes in severely burned children. *Resuscitation* 2000;45:91—6.

[36] Monafó WW. Initial management of burn. *N Engl J Med* 1996;335:1581—6.

[37] Roberts G et al. The Baux score is dead. Long live the Baux score : a 27-year retrospective cohort study of mortality at a regional burns service. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012 Jan ; 72(1) :251-6.

[38] Osler T, Glance LG, Hosmer DW. Simplified estimates of the probability of death after burn injuries : extending and updating the baux score. *J Trauma.* 2010 Mar; 68(3):690–7.

[39] Tobiasen J, Hiebert JM, Edlich RF. The abbreviated burn severity index. *Ann Emerg Med.* 1982 May ;11(5):260-2.

[40] Forster N, Zingg M, Haile S, Künzi W, Giovanoli P, Guggenheim M. 30 years later, does the ABSI need revision? *Burns.* 2011;37:958-63.

[41] Sabah N et al. Quel score pronostique utiliser lors de la prise en charge des patients brûlés dans les pays en développement ? *Research fr* 2015;2:1423.

[42] Pantet O., Faouzi M., Brusselaers N., Vernay A., Berger M. Comparison of mortality prediction models and validation of SAPS II in critically ill burns patients. *Annals of Burns and Fire Disasters.* 2016 30;29(2):123-129.

[43] Soussi S, Taccori M, De Tymowski C, Depret F, Chaussard M, Fratani A, Jully M, Cupaciu A, Ferry A, Benyamina M, Serror K, Boccara D, Chaouat M, Mimoun M, Cattan P, Zagdanski, AM, Anstey J, Mebazaa A, Legrand M. PRONOBURN Group : Risk factors for acute mesenteric ischemia in critically ill burns patients—A matched case-control study. *Shock* 2018 Mar 20.

[44] Mason SA, Nathens AB, Finnerty CC, Gamelli RL, GibranNS, Arnoldo BD, Tompkins RG, Herndon DN, Jeschke MG. Inflammation and the Host Response to Injury Collaborative Research Program: Hold the pendulum : Rates of acute kidney injury are increased in patients who receive resuscitation volumes less than predicted by the Parkland equation. *Ann Surg* 2016; 264:1142–7.

[45] Baxter CR, Shires T. Physiological response to crystalloid resuscitation of severe burns. *Ann N Y Acad Sci* 1968;150:874—94.

[46] Baxter CR. Fluid volume and electrolyte changes of the early postburn period. *Clin Plast Surg*. 1974 Oct ;1(4) :693-703.

[47] Chappell D, Bruegger D, Potzel J, Jacob M, Brettner F, Vogeser M, Conzen P, Becker BF, Rehm M. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *Crit Care* 2014; 18:538.

[48] Osuka A, Kusuki H, Yoneda K, Matsuura H, Matsumoto H, Ogura H, Ueyama M. Glycocalyx shedding is enhanced by age and correlates with increased fluid requirement in patients with major burns. *Shock*. 2018 Jul;50(1):60-65.

[49] Klein MB, Hayden D, Elson C, Nathens AB, Gamelli RL, Gibran NS, Herndon DN, Arnoldo B, Silver G, Schoenfeld D, Tompkins RG. The association between fluid administration and outcome following major burn : A multicenter study. *Ann Surg* 2007; 245:622—8.

[50] Dulhunty JM, Boots RJ, Rudd MJ, Muller MJ, Lipman J. Increased fluid resuscitation can lead to adverse outcomes in major burn injured patients, but low mortality is achievable. *Burns* 2008;34:1090—7.

[51] Markell KW, Renz EM, White CE, Albrecht ME, Blackbourne LH, Park MS, Barillo DA, Chung KK, Kozar RA, Minei JP, Cohn SM, Herndon DN, Cancio LC, Holcomb JB, Wolf SE. Abdominal complications after severe burns. *J Am Coll Surg* 2009; 208:940—7; discussion 947—9.

[52] Blot S, Hoste E, Colardyn F : Acute respiratory failure that complicates the resuscitation of pediatric patients with scald injuries. *J Burn Care Rehabil* 2000; 21:289—90.

[53] Kumar AB, Andrews W, Shi Y, Shotwell MS, Dennis S, Wanderer J, Summitt B. Fluid resuscitation mediates the association between inhalational burn injury and acute kidney injury in the major burn population. *J Crit Care* 2017 38:62–7.

[54]- Bak Z, Sjoberg F, Eriksson O, Steinvall I, Janerot-Sjoberg B. Hemodynamic changes during resuscitation after burns using the Parkland formula. *J Trauma* 2009, 66:329-336.

[55] Blumetti J, Hunt JL, Arnolde BD, Parks JK, Purdue GF. The Parkland formula under fire : is the criticism justified ? *J Burn Care Res* 2008, 29:180-186.

[56] Navar PD, Saffle JR, Warden GD. Effect of inhalation injury on fluid resuscitation requirements after thermal injury. *Am J Surg* 1985;150:716—20.

[57] Ete G, Chaturvedi G, Barreto E, Paul M K. Effectiveness of Parkland formula in the estimation of resuscitation fluid volume in adult thermal burns. *Chin J Traumatol*. 2019 Mar 2. pii: S1008-1275(18)30241-4.

[58] Dries DJ, Waxman K: Adequate resuscitation of burn patients may not be measured by urine output and vital signs. *Crit Care Med* 1991; 19:327–9.

[59] Sánchez M, García-de-Lorenzo A, Herrero E, Lopez T, Galvan B, Asensio M, Cachafeiro L, Casado C: A protocol for resuscitation of severe burn patients guided by transpulmonary thermodilution and lactate levels : A 3-year prospective cohort study. *Crit Care* 2013; 17:R176.

[60] Andel D, Kamolz LP, Roka J, Schramm W, Zimpfer M, Frey M, Andel H: Base deficit and lactate. Early predictors of morbidity and mortality in patients with burns. *Burns* 2007; 33:973–8.

[61] Holm C, Mayr M, Hörbrand F, Tegeler J, Henckel von Donnersmarck G, Mühlbauer W. Reproducibility of transpulmonary thermodilution measurements in patients with burn shock and hypothermia. *J Burn Care Rehabil*. 2005 Jun;26(3):260–5.

[62] Küntscher MV, Blome-Eberwein S, Pelzer M, Erdmann D, Germann G. Transcardiopulmonary vs pulmonary arterial thermodilution methods for hemodynamic monitoring of burned patients. *J Burn Care Rehabil.* 2002 Feb;23(1):21–6.

[63] Bak Z, Sjöberg F, Eriksson O, Steinvall I, Janerot-Sjöberg B. Hemodynamic changes during resuscitation after burns using the Parkland formula. *J Trauma* 2009; 66: 329–36.

[64] Holm C, Melcer B, Ho F, Von Donnersmarck GH. Haemodynamic and oxygen transport responses in survivors and non-survivors following thermal injury. *Burns* 2000; 26: 25–33.

[65] Holm C, Melcer B, Hörbrand F, Wörl H, von Donnersmarck GH, Mühlbauer W. Intrathoracic blood volume as an end point in resuscitation of the severely burned : an observational study of 24 patients. *J Trauma* 2000; 48: 728–34.

[66] Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score : a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med.* 1995 Oct;23(10):1638–52.

[67] Csontos C, Foldi V, Fischer T, Bogar L. Arterial thermodilution in burn patients suggests a more rapid fluid administration during early resuscitation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008 Jul;52(6):742–9.

[68] Holm C, Mayr M, Tegeler J, Hörbrand F, Henckel von Donnersmarck G, Mühlbauer W, Pfeiffer UJ. A clinical randomized study on the effects of invasive monitoring on burn shock resuscitation. *Burns* 2004; 30:798–807.

[69] Aboelatta Y, Abdelsalam A. Volume overload of fluid resuscitation in acutely burned patients using transpulmonary thermodilution technique. *J Burn Care Res* 2013; 34:349–54.

[70] Chen ZH, Jin CD, Chen S, Chen XS, Wang ZE, Liu W, Lin JC. The application of early goal directed therapy in patients during burn shock stage. *Int J Burns Trauma* 2017; 7:27–33.

[71] Paratz JD, Stockton K, Paratz ED, Blot S, Muller M, Lipman J, Boots RJ. Burn resuscitation--hourly urine output versus alternative endpoints : A systematic review. *Shock* 2014;42:295–306.

[72] Pham TN, Cancio LC, Gibran NS. American burn association practice guidelines burn shock resuscitation. *J Burn Care Res* 2008;29:257—66.

[73] Arlati S, Storti E, Pradella V, Bussi L, Vitolo A, Pulici M. Decreased fluid volume to reduce organ damage : a new approach to burn shock resuscitation ? A preliminary study. *Resuscitation* 2007;72:371—8.

[74] Vlachou E, Gosling P, Moiemmen NS. Microalbuminuria : A marker of systemic endothelial dysfunction during burn excision. *Burns* 2008; 34:241–6.

[75] Adembri C, Sgambati E, Vitali L, Selmi V, Margheri M, Tani A, Bonaccini L, Nosi D, Caldini AL, Formigli L, De Gaudio AR. Sepsis induces albuminuria and alterations in the glomerular filtration barrier : A morphofunctional study in the rat. *Crit Care* 2011; 15:R277.

[76] Johansson PI, Stensballe J, Rasmussen LS, Ostrowski SR. A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients. *Ann Surg* 2011; 254:194–200.

[77] Davis M, Espiner E, Richards G. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994 ; 343 : 440-4.

[78] Januzzi Jr JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG. The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95:948—54.

[79] Gerbes AL, Dagnino L, Nguyen T, Nemer M. Transcription of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide genes in human tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 78 : 1307-11.

[80] Chen HH, Burnett JC. The natriuretic peptides in heart failure : diagnostic and therapeutic potentials. Proc Assoc Am Physicians 1999 ; 111 : 406-16.

[81] Mehra MR, Uber PA, Park MH, Scott RL, Ventura HO, Harris BC. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. J Am Coll Cardiol 2004 ; 43 : 1590-5.

[82] McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander J. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure : an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. Am J Kidney Dis 2003 ; 41 : 571-9.

[83] Lindahl AE, Stridsberg M, Sjöberg F, Ekselius L, Gerdin B. Natriuretic peptide type B in burn intensive care. J Trauma Acute Care Surg. 2013 Mar;74(3):855-61.

[84] Friese RS, Dineen S, Jennings A, Pruitt J, McBride D, Shafi S, Frankel H, Gentilello LM. Serum B-type natriuretic peptide: a marker of fluid resuscitation after injury? J Trauma. 2007 Jun;62(6):1346-50; discussion 1350-1.

[85] Rakkolainen I, Elmasry M, Steinvall I, Vuola J. N-Terminal Brain Natriuretic Peptide First Week After Burn Injury. J Burn Care Res. 2018 Aug 17;39(5):805-810.

[86] De Leeuw K, Nieuwenhuis MK, Niemeijer AS, Eshuis H, Beerthuizen GI, Janssen WM. Increased B type natriuretic peptide and decreased proteinuria might reflect capillary leakage and is associated with a better outcome in patients with severe burns. Crit Care. 2011 Jul 1;15(4):R161.

[87] Bayes-Genis A, Bellido-Casado J, Zapico E, Cotes C, Belda J, Lopez L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide reflects pulmonary capillary leakage in patients with acute dyspnea. Am J Cardiol 2004;94:669—70.

[88] Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Omland T, Desai MY, Tanasijevic M, Hall C, McCabe CH, Braunwald E. Acute changes in circulating natriuretic peptide levels in relation to myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Nov 16;44(10):1988-95.

[89] Dignat-George F, Camoin-Jau L, Sabatier F. Circulating endothelial cells: a novel biomarker of the equilibrium between endothelial injury and repair. *Hématologie*, vol. 11, n° 4, juillet-août 2005.

[90] Bardin N, Moal V, Anfosso F, Daniel L, Brunet P, Sampol J, Dignat George F. Soluble CD146, a novel endothelial marker, is increased in physiopathological settings linked to endothelial junctional alteration. *Thromb Haemost*. 2003 Nov;90(5):915-20.

[91] Arrigo M, Truong QA, Onat D, Szymonifka J, Gayat E, Tolppanen H, Sadoune M, Demmer RT, Wong KY, Launay JM, Samuel JL, Cohen-Solal A, James L, Januzzi JL Jr, Singh JP, Colombo PC, Mebazaa A. Soluble CD146 Is a Novel Marker of Systemic Congestion in Heart Failure Patients: An Experimental Mechanistic and Transcardiac Clinical Study. *Clin Chem*. 2017 Jan;63(1):386-393.

[92] Gayat E, Caillard A, Laribi S, Mueller C, Sadoune M, Seronde MF, Maisel A, Bartunek J, Vanderheyden M, Desutter J, Dendale P, Thomas G, Tavares M, Cohen-Solal A, Samuel JL, Mebazaa A. Soluble CD146, a new endothelial biomarker of acutely decompensated heart failure. *Int J Cardiol*. 2015 Nov 15;199:241-7.

[93] Kubena P, Arrigo M, Parenica J, Gayat E, Sadoune M, Ganovska E, Pavlusova M, Littnerova S, Spinar J, Alexandre Mebazaa A. Plasma Levels of Soluble CD146 Reflect the Severity of Pulmonary Congestion Better Than Brain Natriuretic Peptide in Acute Coronary Syndrome. *Ann Lab med*, 2016;36:300-305.

[94] Moussa MD, Santonocito C, Fagnoul D, Donadello K, Pradier O, Gaussem P, De Backer D, Vincent JL. Evaluation of endothelial damage in sepsis-related ARDS using circulating endothelial cells. *Intensive Care Med*. 2015 Feb;41(2):231-8.

[95] Volpicelli G, Skurzak S, Boero E, Carpinteri G, Tengattini M, Stefanone V, Luberto L, Anile A, Cerutti E, Radeschi G, Frascisco MF. Lung ultrasound predicts well extra-vascular

lung water but is of limited usefulness in the prediction of wedge pressure. *Anesthesiology* 2014 Aug;121(2):320-7.

[96] Jozwiak M, Silva S, Persichini R, Anguel N, Osman D, Richard C, Teboul JL, Monnet X. Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2013 Feb;41(2):472-80.

[97] Mihm FG, Feeley TW, Jamieson SW. Thermal dye double indicator dilution measurement of lung water in man : comparison with gravimetric measurements. *Thorax*. 1987;42:72–6.

[98] Tagami T, Kushimoto S, Yamamoto Y. Validation of extravascular lung water measurement by single transpulmonary thermodilution : human autopsy study. *Crit Care*. 2010;14:R162.10.

[99] Tagami T, Sawabe M, Kushimoto S. Quantitative diagnosis of diffuse alveolar damage using extravascular lung water. *Crit Care Med*.2013;41:2144–50.

[100] Jozwiak M, Teboul JL, Monnet X. Extravascular lung water in critical care : recent advances and clinical applications. *Ann Intensive Care*. 2015 Dec;5(1):38.

[101] Kushimoto S, Taira Y, Kitazawa Y. The clinical usefulness of extravascular lung water and pulmonary vascular permeability index to diagnose and characterize pulmonary edema : a prospective multicenter study on the quantitative differential diagnostic definition for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2012;16:R232.

[102] Monnet X, Anguel N, Osman D, Hamzaoui O, Richard C, Teboul JL. Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS. *Intensive Care Med* 2007;33: 448–53.

[103] Sakka SG, Klein M, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest*. 2002;122:2080–6.

[104] Beckett RC, Gray BA. Effect of atelectasis and embolization on extravascular thermal volume of the lung. *J Appl Physiol.* 1982;53:1614–9.

[105] Patroniti N, Bellani G, Maggioni E, Manfio A, Marcora B, Pesenti A. Measurement of pulmonary edema in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005;33: 2547–54.

[106] Blot S, Brusselaers N, De Bacquer D, Hoste E. Development and validation of a model for prediction of mortality in patients with acute burn injury. *Br J Surg.* 2009 Jan;96(1):111-7.

[107] Patrick F. Walker, Michelle F. Buehner, Leslie A. Wood, Nathan L. Boyer, Ian R. Driscoll, Jonathan B. Lundy, Leopoldo C. Cancio, and Kevin K. Chung. Diagnosis and management of inhalation injury: an updated review. *Crit Care.* 2015; 19: 351.

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

[109] Afshar M, Burnham EL, Joyce C, Gagnon R, Dunn R. Injury Characteristics and von Willebrand Factor for the Prediction of Acute Respiratory Distress Syndrome in Patients With Burn Injury: Development and Internal Validation, *Ann Surg.* 2018 Apr 24.

[110] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. ARDS Definition Task Force, *JAMA.* 2012 Jun 20;307(23):2526-33.

[111] Harbarth, S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6 and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J.*

Résumé

Titre : Intérêt des biomarqueurs de congestion cardiovasculaire (NT-proBNP et CD146) dans la prédiction de l'œdème pulmonaire chez les patients brûlés graves en réanimation.

Introduction : L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la capacité des biomarqueurs cardiovasculaires Nt-proBNP et CD146 à prédire la survenue d'un œdème pulmonaire (OP) à la phase initiale de la prise en charge de patients sévèrement brûlés.

Méthodes : Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle et monocentrique. Les critères d'inclusion étaient : SCBT > 20% ou SCBP > 10%, ou recours à des vasopresseurs ou à une ventilation mécanique dans les premières 24h. Les taux plasmatiques de NT-proBNP, CD146 et autres biomarqueurs étaient dosés de l'admission à J7. Le critère de jugement principal était la survenue d'un OP (EPEVI > 10 ml/kg mesurée par thermodilution transpulmonaire) dans les 7 premiers jours. Des courbes ROC et un modèle multivarié de régression logistique ont été réalisés.

Résultats : 36 patients ont été inclus. Les taux plasmatiques de NT-proBNP et CD146 à l'admission et à J2 n'étaient significativement pas associés avec la survenue d'un OP. L'inhalation de fumées était plus fréquente dans le groupe avec OP par rapport au groupe sans OP (OR non-ajusté (IC 95%) : 7 (1,2-39,8), $p = 0,025$). En analyse multivariée, une hyperleucocytose à l'admission était associée à un risque plus élevé de développer un OP (OR ajusté (IC 95%) : 1,2 (1,02-1,42), $p = 0,03$). L'aire sous la courbe ROC du taux plasmatique de leucocytes à l'admission pour prédire la survenue d'un OP était de 0.85 (IC 95% : 0.72-0.98), $p = 0.01$.

Conclusion : Les biomarqueurs NT-proBNP et CD146 dosés à l'admission et à J2 ne permettaient pas de prédire la survenue d'un OP dans les 7 premiers jours de prise en charge. L'hyperleucocytose à l'admission et l'inhalation de fumées étaient associées à la survenue de cette complication.

Mots clés : NT-proBNP, CD146, œdème pulmonaire, EPEV, inflammation, leucocytes, remplissage vasculaire.