



**HAL**  
open science

# Impact des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique sur le devenir d'une population de traumatisés crâniens graves : étude rétrospective monocentrique observationnelle

Emeline Dupont

► **To cite this version:**

Emeline Dupont. Impact des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique sur le devenir d'une population de traumatisés crâniens graves : étude rétrospective monocentrique observationnelle. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03867331

**HAL Id: dumas-03867331**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03867331>**

Submitted on 9 Mar 2023

**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.

#### IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

---

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

**NANTES UNIVERSITÉ**

---

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Année : 2022

N°

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

En ANESTHÉSIE-REANIMATION

par

Emeline DUPONT

Née le 14 octobre 1994 à Niort

---

Présentée et soutenue publiquement le 26 septembre 2022

---

**Impact des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique sur le devenir  
d'une population de traumatisés crâniens graves : étude rétrospective  
monocentrique observationnelle**

---

Président : Monsieur le Professeur Karim ASEHNOUNE

Directeur de thèse : Dr Alexandre BOURDIOL

## Remerciements

Au président du jury, Monsieur le professeur Karim ASEHNOUNE, pour avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Merci pour votre investissement auprès de la formation des internes, et la transmission bienveillante de vos connaissances.

Au membre du jury, Monsieur le professeur Raphaël CINOTTI, pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse, merci pour ta disponibilité, tes précieux conseils, et ton envie de nous faire progresser.

Au membre du jury, Monsieur le docteur Dominique DEMEURE DIT LATTE, pour avoir accepté d'évaluer ce travail, mais également pour avoir accompagné mes premiers pas d'internes en réanimation avec bienveillance, et pour ton expérience si rare.

A mon directeur de thèse, Monsieur le docteur Alexandre BOURDIOL, pour ton soutien, ta confiance et ton implication dans ce travail. C'est pour moi un privilège d'avoir débuté ma formation en ta compagnie, et de la clôturer de la même façon.

Merci également au statisticien qui a participé à la réalisation de ce travail, Monsieur Thomas GORONFLOT, pour la disponibilité, l'efficacité, et la communication aisée.

---

Un grand merci également à toutes ces teams de co-internes qui ont accompagnées mon internat :

- La réanimation chirurgicale, pour avoir été de vrais grands frères avec nous (Donatien, Antoine, Julien, Adrien, Mathilde)
- La réa poly (Régis, Clément Al Halouf, Ch... Aude, Camille et Thomas) n'oublions pas qu'on est une des rares fournées d'internes à avoir eu l'honneur de manger chez Karim LAKHAL et qu'on est tous l'interne préféré de Paul DECAMPS
- La réa med, pour ces 6 mois d'éthylo-tabagisme, Evelyne vous remercie

- Les meufs de LRSY (Anaïs, Marine et Cyrielle) parce qu'on a quand assuré toutes les gardes du seul représentant masculin (une histoire de torticolis il me semble...)
- La réa CTCV, pour ne pas avoir été une team de girls complètement chiantes, pour nos capacités à faire disparaître en quelques minutes tout type de nourriture, pour les heures passées à essayer de comprendre les explications de Julien sur la dialyse, pour l'entraînement à l'ETT ou aux DTC sur nos propres personnes, pour les chorégraphies de danse dans le bureau, et j'en passe ... Un profond respect à Djo-djo pour sa patience
- A Beuz, pour m'avoir honorée du titre si convoité de secrétaire, par deux reprises
- Aux blocs du PTMC et de l'HME pour ces innombrables pauses café

Mais aussi à tous les chefs et internes séniorisés rencontrés durant mon parcours, qui m'ont appris, écoutée, passionnée, fait grandir au cours de ces quatre merveilleuses années.

A Hugo, pour avoir rendu l'écho cœur si passionnante, pour me supporter au quotidien, surtout ces dernières semaines, et pour toutes les belles choses qu'on a encore à vivre ensemble.

A mes Brigandes, pour ces années de brigandage, et pour celles à venir. Trop hâte d'aller défier avec vous la police dans des pays à la hauteur de notre dangerosité. Une petite fleur chacune, pour illustrer la délicatesse de vos personnalités.

- 🌸 Popotte, pour ce modèle que tu es pour nous toutes. Je me réjouis que tu aies embrassé cette nouvelle carrière, celle de femme de militaire, les « fabuleuses de l'armée » comme on aime à les appeler. Je te tire ma révérence.
- 🌸 Momo, parce qu'on a tous besoin des aînés pour avoir un regard sur le passé, se souvenir, prendre conscience de notre chance. Sache que je répondrai toujours présente quand tu auras besoin d'une auxiliaire de vie. C'est aussi ça l'amitié.
- 🌸 Ela, pour m'avoir permis d'être une mère de famille épanouie, voir Anchois et Suzie grandir à tes côtés me comble de bonheur.
- 🌸 Et ma Claudie, pour être là dans tous les moments, pour partager mon amour des fourrages luxuriants, pour être la plus belle des beaufs que je connaisse (« avec des gros nénés, un gros ventre, des grosses couisses, ça change des magazines !») et pour avoir toujours cru en ton ch'val !

A la colloc pour ces deux années et demie de kiff !

- Marie pour ton indéfectible présence quand il s'agit de glander, regarder une série en pyjama (ou pas d'ailleurs...), se plaindre d'être « faaaatiguée », ... merci d'être confortable.
- Victoire pour avoir toujours été là, pour ces séances « beauté » à se tartiner le plus de crèmes possibles sur la face, pour un effet tout à fait relatif, sache qu'il y aura toujours une petite voix qui te criera dans l'oreille « çaaa vaaaa bébééé ?! \*smack\* ».
- La boule, tu sais qu'aux yeux de tes girlinettes tu seras toujours le plus gaillard des basques, mais te secourir quand tu te prenais des tartines a été mon plus grand moment de bravoure.
- Anaïs pour les débats animés, et les carottes râpées sur la terrasse parce que de toute façon on ne sait pas cuisiner autre chose.
- Camille pour être arrivée dans notre vie si simplement, m'avoir permis de me vêtir gratuitement, et pour tes expériences culinaires finalement souvent réussies.
- Et à Jean-Frac le parasite, pour avoir vraiment fait ta Drama Queen en Guadeloupe, on sait tous très bien que t'avais rien au cou.

Au dernier Pottok de la bande, et pas des moindres, Ylan, pour accompagner cet internat et ma vie depuis le premier semestre, avoir goûté à la décadence initiale, et avoir toujours eu une chevelure impeccable, nécessaire en toutes circonstances. « j'te kiffe toi » (*main posée sur ton crâne, attestant de la qualité de ta capillarité*)

A cette promo d'AR 2018, on n'est peut-être pas des génies, mais au moins on sait s'amuser. « On a vraiment la meilleure des promos » (*Voix de bourrée*)

A toutes les autres personnes, animaux, plantes ou objets, que j'ai pu croiser au cours de ces 4 belles années.

A ma Famille et à tous ceux qui s'y sont ajoutés depuis des années, pour le soutien sans faille, pour avoir toujours cru en moi, et pour tous ces beaux week-ends, pas si reposants, en votre précieuse compagnie.

A l'ordinateur 78052 du bureau des internes du CHU de Nantes, sans qui jamais cette thèse n'aurait pu être écrite. Merci de ton soutien quotidien et sans faille, ainsi que de ta disponibilité.

Enfin, aux grands absents de ces 4 années :

- Ma dignité au macadam
- La carte de grise de ma voiture
- Mon vélo d'anniversaire
- Ma CVEC 2020-2021

## Table des matières

Liste des abréviations par ordre alphabétique .....	2
Abstract .....	3
I. INTRODUCTION.....	5
A. Définition et épidémiologie des traumatismes crâniens .....	5
B. Répercussions sur le long terme .....	6
C. Définition et épidémiologie des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique.....	7
D. Traumatisme crânien et PAVM .....	7
E. Évaluation pronostique .....	8
F. Hypothèse et objectifs de l'étude .....	10
II. MATERIEL ET METHODE .....	11
A. Design de l'étude .....	11
B. Critères de sélection des patients.....	11
C. Données recueillies .....	12
D. Déroulement .....	13
E. Critères de jugement .....	14
F. Analyses statistiques .....	15
III. RÉSULTATS .....	17
IV. DISCUSSION .....	24
V. CONCLUSION .....	29
VI. BIBLIOGRAPHIE .....	30
VII. ANNEXES .....	33
VIII. SUPPLÉMENTS.....	36



## Liste des abréviations par ordre alphabétique

- ACSOS : Agressions cérébrales secondaires d'origine systémique.
- AIT : Accident ischémique transitoire.
- AVC : accident vasculaire cérébral.
- CHU : Centre hospitalier universitaire.
- DAG : Directed acyclic graph.
- DVE : Dérivation ventriculaire externe.
- GCS : Glasgow coma scale.
- GOS-E : Glasgow outcome scale extended.
- Hb : hémoglobine.
- HTIC : Hypertension intracrânienne.
- IGS II : Index de gravité simplifié II.
- IMC : Indice de masse corporelle, en Kg/m<sup>2</sup>.
- PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique.
- PEP : Pression expiratoire positive, en cmH<sub>2</sub>O.
- SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigüe.
- SF-36 : The short form (36) Health Survey.
- Score SOFA : Sequential organ failure assessment score.
- TC : Traumatisme crânien.
- TDM : Tomodensitométrie.
- VM : Ventilation mécanique.

## Abstract

**Introduction** : Le traumatisme crânien est une pathologie fréquente et grave, dont les conséquences persistent sur le long terme. L'incidence des PAVM est élevée dans cette population et l'hypoxémie est pourvoyeuse de lésions cérébrales secondaires.

**Objectif** : déterminer l'impact de la survenue d'une PAVM sur le devenir fonctionnel neurologique d'une population de traumatisés crâniens graves.

**Méthode** : étude rétrospective, observationnelle, basée sur une cohorte extraite de la base de données ATLANREA. Les données ont été recueillies entre janvier 2013 et janvier 2020. Un score de propension a été réalisé. Le critère de jugement principal était le GOS-E à 3 mois.

**Résultats** : 378 patients ont été inclus dans l'analyse finale. Il s'agissait d'une population jeune (médiane de 42 ans), masculine (77.5 % d'hommes) et grave (Glasgow médian à 6 à la prise en charge). L'incidence des PAVM était élevée, 65%. Il n'existait pas de différence significative sur le GOS-E à 3 mois (en analyse univariée et avec le score de propension), mais une augmentation significative de la durée de ventilation mécanique, confirmée par le score de propension (médiane de 6.4 jours (95%CI [4.1 ; 8.8]), entre le groupe PAVM sévère et le groupe contrôle.

**Conclusion** : Notre étude suggère que la survenue d'une PAVM n'a pas d'impact sur le devenir neurologique à moyen terme d'une population de traumatisés crâniens graves, malgré l'augmentation significative de la durée de ventilation mécanique.

## Abstract

**Introduction:** Traumatic brain injury (TBI) is a common and serious condition with long-term consequences. The incidence of VAP is high in this population and hypoxemia is a source of secondary brain damage.

**Objective:** to determine the impact of the occurrence of VAP on the neurological functional outcome of a population of patients presenting with severe TBI.

**Method:** Retrospective, observational study based on a cohort extracted from the ATLANREA database. Data was collected between January 2013 and January 2020. A propensity score was performed. The primary endpoint was the GOS-E at 3 months.

**Results:** 378 patients were included in the final analysis. The population was young (median 42 years), male (77.5% male), and severe (median GCS 6 at management). The incidence of VAP was high, 65%. There was no significant difference on the GOS-E at 3 months (in univariate analysis and with the propensity score), but a significant increase in the duration of mechanical ventilation, confirmed by the propensity score (median of 6.4 days (95%CI [4.1; 8.8]), between the severe VAP group and the control group.

**Conclusion:** Our study suggests that the occurrence of a VAP does not impact the medium-term neurological outcome of a severe TBI population, despite the significant increase in the duration of mechanical ventilation.

# I. INTRODUCTION

## A. Définition et épidémiologie des traumatismes crâniens

Le Traumatisme Crânien (TC) peut se définir comme une « altération du fonctionnement cérébral résultant de forces mécaniques extérieures » (1). Il s'agit d'une pathologie fréquente et grave. Dans les pays développés, il constitue la première cause de mortalité ainsi que la première cause de handicap chez l'adulte jeune (2). Il s'agit donc d'un problème majeur de santé publique dont les conséquences à long terme sont d'autant plus sévères, que la gravité initiale est importante.

Sur le plan épidémiologique en France, un travail mené par Santé publique France en avril 2016 retenait ces principaux chiffres (3) :

- Une incidence des TC comprise entre 100 et 300/10<sup>5</sup>/an.
- Une incidence des TC fatals entre 10 et 20/10<sup>5</sup>/an.
- Une prédominance de TC légers (autour de 80%), mais dont l'incidence est probablement sous-estimée.
- Des populations à risques, à savoir, le sexe masculin, les jeunes enfants (entre 0 et 4 ans), les jeunes adultes (entre 15 et 24 ans), et les plus de 65 ans.
- Des mécanismes différents en fonction de l'âge. En effet, les TC sont le plus souvent secondaires à des chutes de faible cinétique chez les enfants et les plus de 65 ans. Pour ces derniers, la gravité est parfois liée aux comorbidités et à la prise de traitements anti thrombotiques (4–6). A l'inverse, ils sont le plus souvent secondaires à des traumatismes de haute cinétique chez les jeunes adultes (accidents de la voie publique).

La classification des TC repose sur le score de Glasgow qui permet de définir trois groupes en fonction de la gravité initiale (7). On distingue ainsi, par ordre de gravité croissante :

- TC légers : Score de Glasgow  $\geq 14$ .
- TC modérés : Score de Glasgow entre 9 et 13.
- TC graves : Score de Glasgow  $\leq 8$ .

## B. Répercussions sur le long terme

L'une des problématiques des TC est qu'ils impactent le devenir fonctionnel à long terme des patients survivants. En effet, ils interfèrent avec la possibilité d'une réintégration sociale complète, y compris à distance de leur survenue.

Dans une étude publiée en 2014 (8), il était rapporté une modification des fonctions cognitive, comportementale, émotionnelle et communicative chez 60% des sujets étudiés à 10 ans du TC. Seuls 50% de ces sujets pouvaient reprendre des activités similaires à celles décrites avant le TC. Environ 30% des sujets rapportaient des difficultés dans leurs relations personnelles. Enfin, les déficiences rencontrées à 2 ans du TC persistaient à 10 ans de celui-ci.

Une autre étude (9) a mis en évidence qu'un âge plus avancé, un niveau d'études plus élevé et des capacités fonctionnelles plus altérées à la sortie de réanimation, étaient associés à un moins bon devenir fonctionnel à 8 ans du TC.

Au total, une combinaison complexe de facteurs cliniques (liés au traumatisme initial), démographiques et neuropsychologiques semble être impliquée dans le devenir fonctionnel à long terme des traumatisés crâniens.

## C. Définition et épidémiologie des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique

Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) se définissent par « toute pneumonie survenant chez un patient dont la ventilation est assistée par une machine, soit de manière invasive par l'intermédiaire d'une sonde endo-trachéale ou d'une trachéotomie, soit de manière non invasive par l'intermédiaire d'un masque facial ou d'un autre procédé, dans les 48h précédant la survenue de l'infection » (10).

Cette pathologie est particulièrement fréquente en réanimation, avec une densité d'incidence estimée à 18.3 pour 1 000 jours de ventilation mécanique en Europe et tout terrain confondu (11). Elle s'associe à un surcroît de morbidité en lien avec une augmentation de la durée de séjour en réanimation (12). La mortalité globale est comprise entre 13 et 25% (11–13), bien que la mortalité directement attribuable aux PAVM reste débattue. En effet, certaines populations comme les patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive apparaissent plus à risque alors que chez d'autres populations, comme celle des traumatisés, la mortalité tendrait à être nulle (11).

## D. Traumatisme crânien et PAVM

La prise en charge initiale d'un traumatisé crânien, notamment grave, repose sur la prévention de l'apparition de nouvelles lésions dites « secondaires ». Elle passe par la lutte contre les facteurs d'agression cérébrale secondaire d'origine « intracrânienne » (lésions responsables d'un effet de masse et dont la sanction est le plus souvent chirurgicale) et d'origine « systémique » (ACSOS). Une sédation est initiée afin de réduire le métabolisme cérébral et donc la consommation cérébrale en oxygène. Elle est couplée à la mise sous ventilation mécanique qui permet d'assurer une oxygénation et une décarboxylation optimales. L'hypoxémie et l'hypercapnie faisant partie des principaux ACSOS.

Ainsi, les traumatisés crâniens graves sont pris en charge en réanimation, souvent de façon prolongée. Plusieurs facteurs participent alors à la survenue de complications infectieuses. Une longue durée de séjour hospitalier d'une part, et, d'autre part, l'existence d'une immunodépression spécifique aux patients traumatisés. En effet, Vourc'h et al. ont mis en évidence, dans une population de patients traumatisés, qu'il existait une activation initiale du système immunitaire par les DAMPs (*damage-associated molecular patterns*), responsable d'un état pro-inflammatoire systémique et de dysfonctions d'organes. S'en suivrait secondairement, via une action anti-inflammatoire compensatrice, une sensibilité accrue aux infections nosocomiales (14).

Au premier rang de ces infections, on retrouve les PAVM dont l'incidence chez le traumatisé crânien varie entre 30 et 40% selon les séries. Elles sont associées à une augmentation de la durée de ventilation mécanique et de la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital, mais ne s'accompagnent pas d'une augmentation de la mortalité. A noter que l'incidence des PAVM semble être d'autant plus importante, que le traumatisme initial est grave, avec une incidence de 30.4 pour 1 000 jours de ventilation mécanique chez les traumatisés crâniens isolés contre 50.8 pour 1 000 jours de ventilation mécanique chez les patients polytraumatisés (15,16).

## E. Évaluation pronostique

Outre la neuro-réanimation, l'un des principaux enjeux de la prise en charge initiale du traumatisé crânien grave est l'évaluation pronostique à partir de facteurs prédictifs déterminés. L'objectif est double. D'une part, proposer un niveau de soin adapté à la phase aiguë, c'est-à-dire limiter les interventions invasives chez les patients ayant un mauvais pronostic et les optimiser chez ceux en ayant un meilleur (17). D'autre part, améliorer l'orientation et la prise en charge des patients à distance (sortie à domicile, évaluation par un médecin spécialiste, prise en charge plus globale dans un centre de rééducation spécialisé) (18).

Plusieurs échelles ont été développées afin d'évaluer le devenir fonctionnel des patients à distance du traumatisme. Parmi elles, on retrouve la *Glasgow outcome scale*, puis, son extension la *Glasgow outcome scale – Extended* (GOS-E). Cette échelle a été publiée pour la première fois en 1975 par Bond et Jennett. Elle avait pour objectif d'évaluer la qualité de vie ainsi que le retentissement social des séquelles, souvent multiples. Elle prenait en compte, en plus de l'altération des capacités physiques, une combinaison de perturbations émotionnelles et cognitives (19,20). Elle a ensuite été largement utilisée dans les études afin de déterminer les facteurs prédictifs ayant le plus d'impact sur le pronostic à distance.

Dans l'étude IMPACT (21), les facteurs prédictifs majeurs déterminant le devenir à 6 mois selon la GOS-E étaient l'âge, le score de Glasgow à la prise en charge (composante motrice), la taille et la réactivité pupillaires, ainsi que l'existence de lésions scannographiques initiales, à savoir un grade élevé de lésion selon la classification de Marshall, la présence d'une hémorragie sous arachnoïdienne post traumatique, ainsi que les lésions secondaires induites par l'hypotension artérielle et l'hypoxémie.

Ces données semblent être corroborées par l'étude CRASH (22) publiée en 2008, qui, après analyse d'une cohorte de plus de 10 000 patients traumatisés crâniens graves, retient également comme facteurs prédictifs principaux (à 14 jours et 6 mois du traumatisme) : l'âge, le score de Glasgow à la prise en charge et la réactivité pupillaire. On y retrouve aussi la présence de lésions extra-crâniennes majeures. Les lésions scannographiques initiales semblent également être déterminantes, à savoir la présence de pétéchies, l'obstruction du troisième ventricule ou la disparition des citernes de la base du crâne, la déviation de la ligne médiane, la présence d'un hématome non évacué, et la présence d'une hémorragie sous arachnoïdienne.

Au total, l'âge, le score de Glasgow initial, la réactivité pupillaire, les lésions extra-crâniennes majeures et les lésions scannographiques initiales dont celles induites par l'hypoxémie, semblent être des facteurs prédictifs majeurs du devenir fonctionnel des patients traumatisés crâniens. Toutefois, peu d'études se sont intéressées aux conséquences à long terme de l'hypoxémie induite par les PAVM, et leurs conclusions sont discordantes.



En 2020, Kumar and al. (23) retrouvaient dans leur cohorte de 3717 patients, un risque augmenté de 34% d'avoir un GOS-E défavorable ( $GOS-E \leq 5$ ) sur les cinq premières années après un TC chez les patients ayant eu une pneumopathie, comparativement à ceux n'en ayant pas eu.

A l'inverse, dans une autre étude publiée en 2020 (24) et portant sur une population de 962 patients traumatisés crâniens, il n'était pas retrouvé d'altération du devenir neurologique à 6 mois ( $GOS-E \leq 4$ ), y compris après ajustement sur la précocité ou non de la pneumopathie, ainsi que sur la sévérité de celle-ci (OR 0.83 (95% CI, 0.44-1.58 ;  $P= 0.572$ )) chez les patients ayant un rapport  $PaO_2/FiO_2 < 200$ ). La population la plus sévère ne représentait toutefois qu'une infime partie de la population étudiée (64 patients sur 962), et rendait donc ce sous-groupe peu analysable.

Nous avons donc décidé d'étudier une population de patients traumatisés crâniens dont le diagnostic de PAVM avait été vérifié par un comité d'adjudication, après relecture de l'ensemble des dossiers, et plus spécifiquement ceux dont les PAVM étaient les plus sévères, et donc les plus hypoxémiantes.

## F. Hypothèse et objectifs de l'étude

Nous avons cherché à déterminer si la survenue d'une PAVM au cours de la prise en charge d'un traumatisé crânien grave avait un impact sur le devenir à 3-6 mois (devenir fonctionnel et mortalité).

L'hypothèse principale de notre étude était que la survenue d'une PAVM dans cette population aggrave le pronostic neurologique du fait de lésions induites par l'hypoxémie, et ce d'autant plus qu'elle est sévère.

L'objectif principal de cette étude était donc de comparer le GOS-E à 3-6 mois d'une population de patients traumatisés crâniens graves ayant eu une PAVM sévère, avec une population de patients traumatisés crâniens n'en ayant pas eu.

Les objectifs secondaires étaient la mortalité et le score SF-36 à 3 mois.

## II. MATERIEL ET METHODE

### A. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, basée sur une cohorte extraite de la base de données ATLANREA, dont les données étaient recueillies de façon prospective et monocentrique. Cette cohorte était composée de patients hospitalisés en réanimation chirurgicale au CHU de Nantes, et représentait 828 patients, inclus entre janvier 2013 et janvier 2020.

Dans cette cohorte, étaient inclus l'ensemble des patients remplissant les critères suivants :

- Âgés de plus de 15 ans
- Admis en réanimation chirurgicale pour une durée de plus de 48h
- Hospitalisés pour :
  - o Un traumatisme sévère ou des lésions cérébrales aiguës ayant nécessité plus de 24h de ventilation mécanique
  - o Un choc septique
  - o Une pancréatite aiguë grave

Nous avons secondairement identifié les patients traumatisés crâniens et extrait ceux ayant eu des lésions cérébrales aiguës scannographiques, soit 442 patients.

### B. Critères de sélection des patients

Les critères d'inclusion étaient une admission en réanimation chirurgicale du CHU de Nantes pour des lésions cérébrales aiguës d'origine traumatique, associée à la nécessité de mettre en place une ventilation mécanique pendant plus de 24 heures.

Les critères de non inclusion étaient un âge inférieur à 15 ans, l'absence de lésions cérébrales scannographiques et le caractère non traumatique des lésions cérébrales.

### C. Données recueillies

Les variables recueillies étaient les suivantes :

- Les données démographiques : âge, sexe, IMC.
- Les comorbidités : insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, antécédents neurologiques (AVC, AIT, TC, démence), pathologie respiratoire chronique, diabète, éthylisme chronique, tabagisme, immunodépression, pathologie néoplasique.
- Le mécanisme du traumatisme.
- Les critères pronostiques connus : score de Glasgow détaillé, examen pupillaire, pression artérielle systolique, fréquence cardiaque, natrémie, température, hémoglobine, rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>.
- Les échelles de gravité à la prise en charge : l'Index de Gravité Simplifiée II (IGS II) et le *Sequential organ failure assessment* (SOFA).
- La survenue ou non d'une pneumopathie ainsi que leur sévérité, les germes responsables et leur évolution à J10.
- La durée de ventilation mécanique.
- La survenue d'une hypertension intracrânienne (HTIC), ainsi que l'utilisation de barbituriques, le recours à la craniectomie décompressive ou à la pose d'une dérivation ventriculaire externe (DVE) et les résultats du scanner de contrôle à H48.
- Le statut à 3 mois : décès ou vivant.
- Le GOS-E à 3-6 mois (détaillé ci-dessus).
- Le score SF-36.

## D. Déroulement

Un travail de reclassement a été réalisé par un comité d'adjudication composé de praticiens expérimentés, afin de déterminer la survenue ou non d'une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, ainsi que leur sévérité. Pour cela, la recherche d'une hyperthermie entre J1 et J10, d'une hyperleucocytose, le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, les prélèvements bactériologiques respiratoires et la présence de foyer infectieux radiologique ont été vérifiés.

Les patients étaient alors classés comme suit :

- Pas de pneumopathie
- Trachéo-bronchite : évènement respiratoire associé à syndrome inflammatoire (Hyperthermie > 38.2 °C et/ou hyperleucocytose > 12 000 G/L et/ou aspirations endo-trachéales purulentes), sans image radiographique
- Pneumopathie peu sévère, si les 3 critères suivants étaient présents :
  - Deux signes parmi : Hyperthermie > 38.2 °C/ hyperleucocytose > 12 000 G/L/ aspirations endo-trachéales purulentes
  - Présence d'un foyer radiologique (apparition ou modification d'une image ancienne)
  - Prélèvement bactériologique pulmonaire positif
- Pneumopathie sévère : correspond à la même définition que la pneumopathie peu sévère, mais associée à un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200 sur plus de deux bilan gazo-artériels espacés d'au moins 12h, sans remplir les critères de Berlin
- SDRA (syndrome de détresse respiratoire aiguë), selon les critères de Berlin. Ceux-ci définissent la présence d'une atteinte respiratoire aiguë :
  - Dans les 7 jours suivants une agression pulmonaire ou extra pulmonaire aiguë

- Avec une hypoxémie aigüe définie par un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 mmHg, chez un patient en ventilation mécanique avec un niveau de PEP d'au moins 5 cmH<sub>2</sub>O
- Avec des infiltrats radiologiques bilatéraux
- Non entièrement expliquée par une insuffisance cardiaque ou une surcharge volémique

Ils ont ensuite été classés en trois groupes de sévérité : pas de PAVM, regroupant les cas contrôles et les trachéobronchites, PAVM peu sévères, et PAVM sévères, regroupant les PAVM sévères et les SDRA.

La relecture des dossiers de la base de données du CHU de Nantes, a permis de déterminer la mortalité et la durée de ventilation mécanique, et la consultation post réanimation à 3-6 mois, le recueil du GOS-E.

## E. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le GOS-E à 3-6 mois. Cette échelle classant les patients en 8 catégories de capacités fonctionnelles (de 1 pour le score le plus péjoratif à 8 pour une récupération fonctionnelle totale) :

- 1 : Mort
- 2 : Etat végétatif
- 3 : Handicap majeur
- 4 : Handicap majeur atténué
- 5 : Handicap modéré
- 6 : Handicap modéré atténué
- 7 : Bonne récupération
- 8 : Activités normales

Les critères de jugement secondaires comprenaient la mortalité et une échelle de récupération et de qualité de vie, le score SF-36, obtenues à 3 mois.

## F. Analyses statistiques

Afin de décrire les distributions des variables d'intérêt de l'échantillon et des sous-groupes, les variables quantitatives ont été présentées en moyenne et écart-type si la distribution était gaussienne, et en médiane et écart interquartile si ce n'était pas le cas. Les variables qualitatives ont été présentées selon les effectifs et pourcentages. Les valeurs manquantes ont été présentées.

Nous avons utilisé les tests statistiques usuels pour estimer les écarts à l'indépendance entre 2 variables :

- Test de Student pour les variables continues gaussiennes entre 2 groupes, et ANOVA à un facteur s'il existait plus de 2 groupes.
- Test de Mann-Whitney-Wilcoxon pour les variables continues, mais non gaussienne, entre 2 groupes, et test de Kruskal-Wallis s'il existait plus de 2 groupes.
- Test exact de Fisher pour les variables qualitatives (entre 2 groupes ou plus).

L'ensemble de la population a d'abord été étudiée en analyse univariée.

Puis, pour répondre spécifiquement à notre question, nous avons choisi de nous concentrer sur les patients ayant développé une pneumonie sévère. Les patients n'ayant pas développé de pneumonie représentaient le groupe contrôle.

Afin de limiter les biais de confusion induits par certaines caractéristiques à la prise en charge, nous avons choisi de procéder à un appariement 1:1, et de réaliser un score de propension entre ces deux groupes. Le score de propension a été calculé à l'aide d'un modèle de régression logistique avec comme variable à expliquer le groupe (pneumonie sévère ou contrôle) et comme variables explicatives les paramètres relatifs à l'hypertension intracrânienne. D'une part, les paramètres ayant

un impact clinique retenu dans la littérature : l'âge, le sexe, l'IMC, le score de Glasgow, la présence d'une anomalie pupillaire, le score de IGS II, le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, la présence d'une anémie (définie comme un taux d'hémoglobine < 10g/dL) et la présence d'une hypotension artérielle (définie comme une pression artérielle systolique < 99 mmHg), à la prise en charge. Puis des paramètres en lien avec l'évolution clinique des patients : le scanner de réévaluation à 48 heures, la survenue d'épisodes d'hypertension intracrânienne, le recours à la craniectomie décompressive, la pose d'une dérivation ventriculaire externe, le recours aux barbituriques et l'évolution de la PAVM à J10.

Les discussions menées pas notre groupe de travail nous ont permis de structurer deux modèles (schématisés sous la forme de DAG) quant au rôle joué par la durée de ventilation mécanique dans l'estimation de notre hypothétique effet causal.

Dans le modèle 1 (**supplément 1**), nous estimons que l'exposition (développer une PAVM) augmente la durée de ventilation mécanique, qui elle-même est susceptible d'être associée au critère de jugement principal, le GOS-E. La durée de ventilation mécanique est alors considérée comme un médiateur d'effet et doit être prise en compte dans le processus d'appariement pour s'affranchir de son éventuelle influence.

Dans le modèle 2 (**supplément 2**), la durée de ventilation mécanique est considérée comme un critère indépendant du devenir fonctionnel et doit être écartée de ce processus d'appariement et être étudiée comme critère de jugement supplémentaire.

Après réception des résultats de l'analyse univariée, c'est cette seconde hypothèse clinique que nous avons retenue, et c'est pour cette raison que le score de propension a pu être adapté, et un second critère de jugement a pu être ajouté.

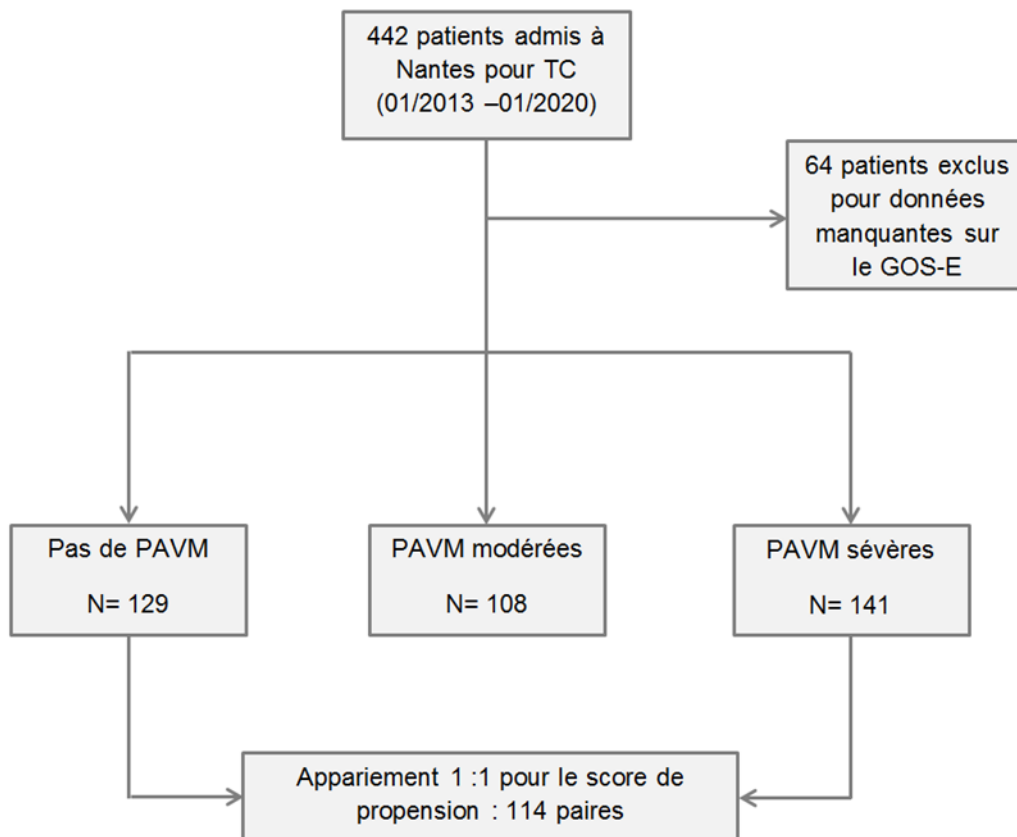
Après réalisation de l'appariement, nous avons vérifié l'équilibre des distributions, puis calculé la différence absolue vis-à-vis du critère de jugement principal au sein de chaque paire, enfin, nous avons calculé la moyenne et l'écart-type.

Selon la méthode du « bootstrap », nous avons réalisé 3000 réplifications de l'échantillon apparié, afin d'obtenir l'intervalle de confiance à 95%.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R, plus particulièrement à l'aide des packages tidyverse (25), tableone (26), MatchIt (27) et Infer (28).

### III. RÉSULTATS

Nous avons inclus 378 patients dans l'analyse finale. Sur les 442 patients qui remplissaient les critères d'inclusion, 64 ont été exclus pour données manquantes concernant le critère de jugement principal (**figure 1**).



**Figure 1 : Diagramme de flux**

Les caractéristiques de la population à l'admission sont décrites dans le **tableau 1**. Globalement, il s'agissait d'une population jeune (âge médian de 42 ans), essentiellement masculine (77.5 % d'hommes). Les patients avaient peu de comorbidités, hormis concernant la consommation éthylique chronique (21.4 % des patients), et le tabagisme actif (25.7 % des patients). Le mécanisme du traumatisme était essentiellement les accidents de la voie publique (52.5 % des patients) puis les accidents domestiques (20.4 % des patients).



Il s'agissait d'une population particulièrement sévère à la prise en charge, avec un score IGS II médian de 47 et un score SOFA médian de 9. Les traumatismes crâniens étaient graves (le score de Glasgow médian était de 6 /15, et le score Glasgow moteur médian de 4/6). 31.2 % des patients avaient des anomalies pupillaires à type de mydriase.

	Population étudiée (n=378)	Données manquantes (%)
<b>Age</b> en années, médiane [IQR]	42.00 [24.00, 58.00]	0
<b>Sexe :</b>		0
- Hommes	293 (77.5 %)	
- Femmes	85 (22.5 %)	
<b>IMC</b> , moyenne (SD)	24.73 (4.55)	0
<b>Antécédents :</b>		0
- Insuffisance cardiaque	8 (2.1%)	
- Insuffisance rénale	4 (1.1%)	
- AVC	7 (1.9%)	
- AIT	4 (1.1%)	
- Démence	1 (0.3%)	
- TC	29 (7.7%)	
- Pathologie respiratoire chronique	8 (2.1%)	
- Diabète	25 (6.6%)	
- Ethylisme chronique	81 (21.4%)	
- Immunodépression	2 (0.5%)	
- Cancer	6 (1.6%)	
- Tabagisme actif	97 (25.7%)	
- Aucun	329 (87%)	
<b>Mécanisme du traumatisme :</b>		0
- Accident domestique	77 (20.4%)	
- Accident du travail	17 (4.5%)	
- Accident de la voie publique	198 (52.5%)	
- Chute de grande hauteur	33 (8.7%)	
- Lésion par arme à feu	7 (1.9%)	
- Lésion par arme blanche	3 (0.8%)	
- Autre	43 (11.4%)	

<b>Score de Glasgow initial, médiane [IQR] :</b>		
- Score total	6.00 [3.00, 8.00]	5%
- Réponse oculaire	1.00 [1.00, 2.00]	5.4%
- Réponse verbale	1.00 [1.00, 2.00]	5%
- Réponse motrice	4.00 [1.00, 5.00]	5.2%
<b>Présence d'une mydriase</b>	118 (31.2%)	0
<b>Pression artérielle systolique :</b>		0
- < 70 mmHg	50 (13.2%)	
- 70-99 mmHg	106 (28%)	
- 100-199 mmHg	217 (57.4%)	
- ≥ 200mmHg	5 (1.3%)	
<b>Fréquence cardiaque :</b>		0
- < 40/min	9 (2.4%)	
- 40-69/min	108 (28.6%)	
- 70-119/min	201 (53.3%)	
- 120-159/min	58 (15.3%)	
- ≥ 160/min	2 (0.5%)	
<b>Température &lt; 39°C</b>	348 (92.1%)	0
<b>Natrémie :</b>		0
- < 125 mmol/L	(0.5%)	
- 125-144 mmol/L	200 (52.9%)	
- ≥ 145 mmol/L	176 (46.6%)	
<b>Hb en g/dL, moyenne (SD)</b>	10.93 (2.24)	0
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, médiane [IQR]</b>	283 [194, 387]	3.4%
<b>Score IGS II, médiane [IQR]</b>	47.00 [37.00, 56.00]	2%
<b>Score SOFA, médiane [IQR]</b>	9.00 [7.00, 11.00]	0

**Tableau 1 : Caractéristiques de la population à l'admission**

Les 378 patients ont ensuite été classés en trois groupes de sévérité :

- Pas de PAVM, auxquelles étaient associées les trachéobronchites, 129 patients
- PAVM peu sévères, 108 patients
- PAVM sévères : réunissant les pneumopathies sévères et les SDRA, 141 patients

Les caractéristiques de chacun des trois groupes de patients sont décrites dans le **tableau 2**. En analyse univariée, aucune différence significative concernant les données démographiques n'a été mise en évidence.

Lors de la prise en charge en réanimation, 28.1 à 40.9% des patients présentaient des épisodes d'HTIC, et le recours aux barbituriques était important, et significativement plus élevé dans les groupes les plus sévères (18% chez les contrôles, 21.5% chez les intermédiaires et 31.9% chez les sévères,  $P = 0.022$ ).

Une différence significative était mise en évidence concernant la PaO<sub>2</sub> et la FiO<sub>2</sub> de ces trois groupes à l'admission, mais cette différence ne semblait pas cliniquement pertinente.

L'incidence globale des PAVM était de 65% (249 patients sur 378), et l'incidence des PAVM sévères de 37% (141 patients sur 378). La bactérie la plus fréquente était le *Staphylocoque aureus* Meti-S.

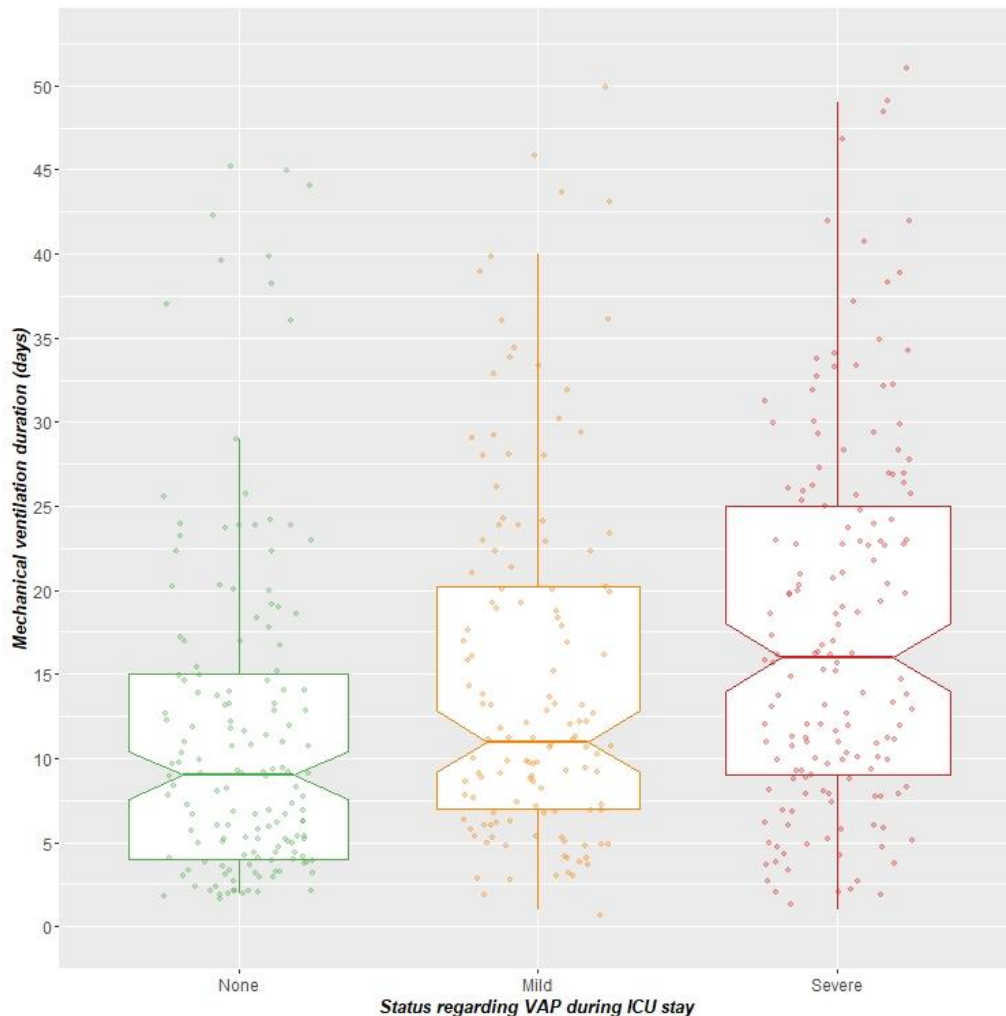
En analyse univariée, la médiane des scores de GOS-E à 3-6 mois n'était pas significativement différente entre ces trois groupes (3 dans les groupes contrôle et intermédiaire, et 4 dans le groupe des PAVM sévères,  $P = 0.518$ ).

Concernant les critères de jugement secondaires, il n'y avait pas de différence significative sur la mortalité à J90 entre les groupes ( $P = 0.433$ ), malgré une tendance à la baisse observée chez les patients ayant présenté au moins une pneumonie durant leur séjour (mortalité de 32.6% dans le groupe contrôle, 27.6% dans le groupe intermédiaire et de 25.5% dans le groupe sévère). Nous n'avons pu conclure concernant le score SF-36, car trop de données étaient manquantes concernant ce critère.

	Pas de PAVM (n= 129)	PAVM modérée (n=108)	PAVM sévère (n= 141)	p value
<b>Durée de VM</b> (médiane jours [IQR])	9.00 [4.00, 15.00]	11.00 [7.00, 20.00]	15.00 [9.00, 24.50]	<0.001
<b>Evolution TDM (%)</b>				0.049
- <b>Aggravation</b>	43 (36.1%)	27 (27%)	42 (32.1%)	
- <b>Stabilité</b>	46 (38.7%)	54 (54%)	71 (54.2%)	
- <b>Amélioration</b>	30 (25.2%)	19 (19%)	18 (13.7%)	
<b>Craniectomie décompressive (%)</b>	9 (13.6%)	9 (16.7%)	14 (18.7%)	0.722
<b>Pose de DVE (%)</b>	7 (10.6%)	5 (9.3%)	2 (2.7%)	0.149
<b>Episode d'HTIC (%)</b>	36 (28.1%)	33 (31.1%)	56 (40.9%)	0.072
<b>Utilisation de barbituriques (%)</b>	23 (18%)	23 (21.5%)	44 (31.9%)	0.022
<b>GOS-E à J90 (%)</b>				0.243
- <b>Décès</b>	42 (32.6%)	30 (27.8%)	36 (25.5%)	
- <b>Etat végétatif persistant</b>	1 (0.8%)	1 (0.9%)	6 (4.3%)	
- <b>Handicap sévère</b>	24 (18.6%)	33 (30.6%)	27 (19.1%)	
- <b>Handicap sévère atténué</b>	3 (2.3%)	4 (3.7%)	9 (6.4%)	
- <b>Handicap modéré</b>	14 (10.9%)	14 (13%)	16 (11.3%)	
- <b>Handicap modéré atténué</b>	14 (10.9%)	9 (8.3%)	15 (10.6%)	
- <b>Bonne récupération</b>	26 (20.2 %)	14 (13%)	29 (20.6%)	
- <b>Activités normales</b>	5 (3.9%)	3 (2.8%)	3 (2.1%)	
<b>GOS-E à J90</b> (médiane [IQR])	3.00 [1.00, 6.00]	3.00 [1.00, 5.00]	4.00 [1.00, 6.00]	0.518
<b>Mortalité J90 (%)</b>	42 (32.6%)	30 (27.8%)	36 (25.5%)	0.433

Tableau 2 : Comparaison des groupes en fonction du statut PAVM

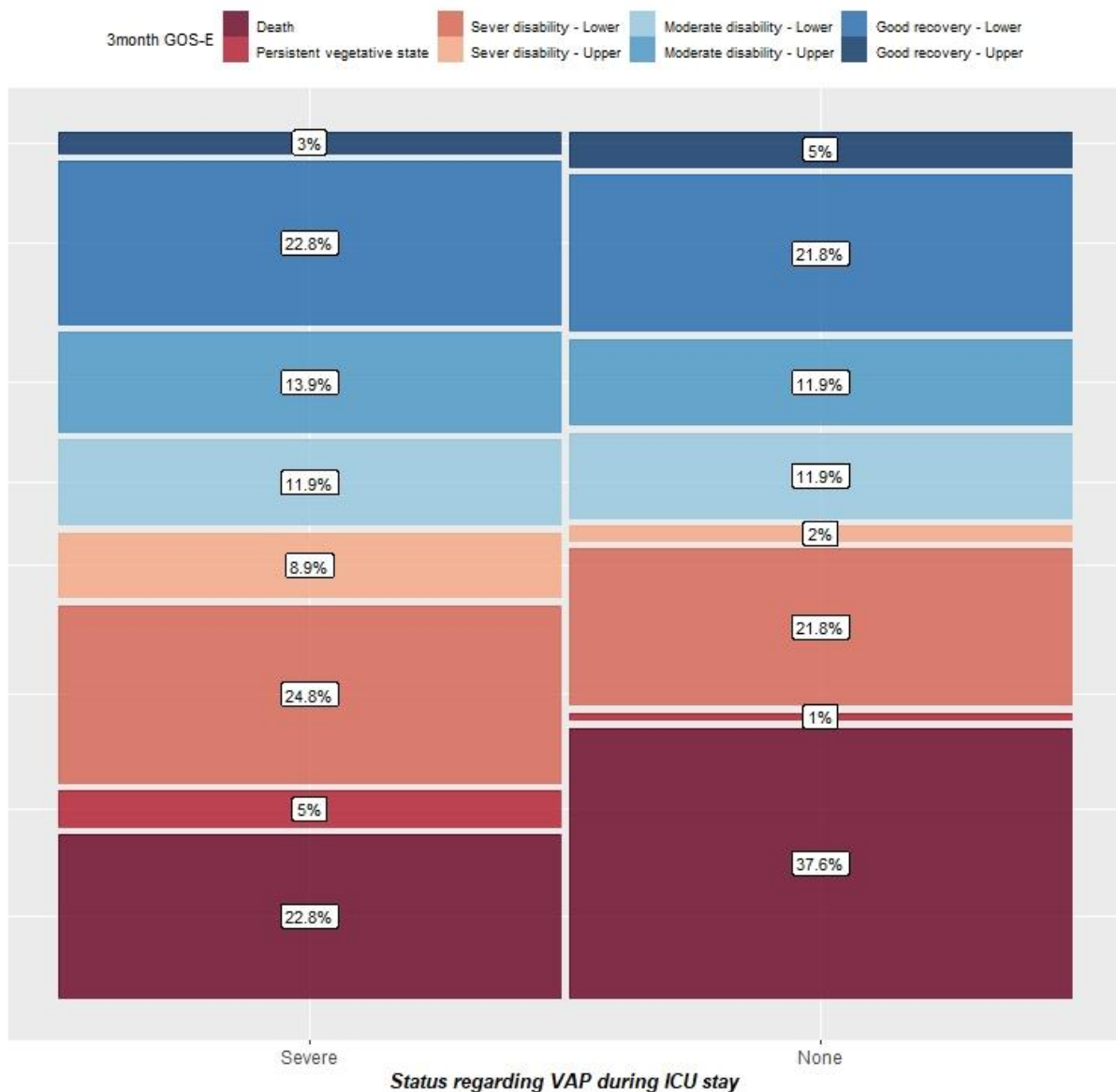
Il existait cependant une différence significative concernant la durée de ventilation mécanique (**Figure 2**), avec une médiane de 9 jours dans le groupe contrôle, 11 jours dans le groupe intermédiaire et 15 jours dans le groupe sévère ( $P < 0.001$ ).



**Figure 2 : Médianes des durées de ventilation mécanique en fonction du statut PAVM**

Nous avons ensuite apparié les groupes contrôle et PAVM sévère sur les critères cités plus haut. Notre score de propension nous a permis de réaliser 114 paires de patients comparables (**figure 1**).

Concernant notre critère de jugement principal, sur ces 114 paires étudiées, nous ne mettons pas en évidence de différence significative sur la médiane du GOS-E à 3-6 mois (0.29, 95%CI [-0.28 ; 0.84]). Plus de la moitié des patients de chaque groupe avait cependant un GOS-E défavorable ( $\leq 4/8$ ) (**figure 3**).



**Figure 3 : répartition ordinale du GOS-E à 3 mois en fonction du groupe (contrôle et PAVM sévère) chez 114 paires de patients appariés**

Concernant la durée de ventilation mécanique, nous avons voulu vérifier si la différence significative mise en évidence entre les trois groupes en analyse univariée se confirmait lors de l'analyse en propension. Après appariement des patients selon ces mêmes critères, une augmentation significative de la durée de ventilation mécanique de 6.4 jours (95%CI [4.1 ; 8.8]), entre le groupe PAVM sévère et le groupe contrôle, était confirmée.

## IV. DISCUSSION

Le traumatisme crânien est une pathologie fréquente et grave, dont les conséquences physiques, cognitives et sociétales persistent sur le long terme. La prise en charge initiale nécessite la mise en place d'une ventilation mécanique et d'une sédation profonde, mais également la mise en évidence de facteurs prédictifs de mauvais pronostic.

Les PAVM sont des infections nosocomiales dont la prévalence est particulièrement élevée chez les patients hospitalisés en réanimation et ventilés mécaniquement.

Peu d'études se sont intéressées aux conséquences à long terme de l'hypoxémie induite par les PAVM chez les traumatisés crâniens, et leurs résultats sont discordants. Nous avons donc cherché à qualifier l'impact spécifique des PAVM sur le devenir neurologique des patients traumatisés crâniens graves.

Pour cela, nous avons mené une étude rétrospective, à partir d'une cohorte dont les données avaient été recueillies de manière prospective, puis réalisé un score de propension, afin de comparer le devenir fonctionnel et la durée de ventilation mécanique de deux populations de traumatisés crâniens, en fonction de la présence ou non d'une pneumopathie.

Nous avons sélectionné une population de patients particulièrement grave avec une mortalité élevée (environ 30%), qui rejoint d'ailleurs la mortalité prédite de 37 à 41% par le score IGS II. Tous les patients étaient ventilés mécaniquement au moins 24h et l'incidence des PAVM (65%), notamment des formes graves (37%), était plus élevée que dans les autres études sur le sujet.

Cette variation d'incidence avec les données de la littérature (incidence de 23% à 61% selon les études), semble s'expliquer par plusieurs éléments.

Tout d'abord, la gravité des populations étudiées. Pour exemple, dans l'étude de Rello and al. (29), dont l'incidence des PAVM était une des plus faibles (26%), seuls 67% des patients étaient ventilés mécaniquement, et seulement 44% étaient des traumatisés crâniens graves ( $GCS \leq 9$ ), sous-catégorie dans laquelle l'incidence des

PAVM était d'ailleurs supérieure (42.2%). Cette tendance étant corroborée par d'autres études (29–31) retrouvant elles aussi une incidence augmentée dans les groupes de traumatisés crâniens les plus sévères.

Une autre piste semble être celle d'une dichotomisation en PAVM précoce et tardive, dont le cut-off choisi est variable, et qui pourrait interférer avec les incidences mesurées, puisque certaines études (30,32) s'intéressent spécifiquement à l'une ou l'autre des catégories.

Enfin, plusieurs facteurs de risque de PAVM ont déjà été identifiés, comme la présence d'un traumatisme thoracique (30–32), d'un polytraumatisme (15,16), l'utilisation de barbituriques (15,33,34) et l'hypothermie thérapeutique. Notre étude comporte une population cumulant ces facteurs de risque, avec une forte proportion d'accidents de la voie publique, et donc de polytraumatisés, et des patients dont les défaillances sont multiples (SOFA médian de 9 à 10). Le recours au coma barbiturique est significativement plus élevé dans le groupe des PAVM sévères (31.9%, contre 18% dans le groupe contrôle,  $P= 0.022$ ). Cette thérapeutique entraînerait une leucopénie réversible, et augmenterait la myélosuppression induite par les antibiotiques (35), favorisant ainsi les infections nosocomiales. L'hypothermie modérée (34-36°C) fait partie des lignes de traitement fréquemment utilisées dans notre centre, et souvent bien avant l'initiation d'un coma barbiturique. Nous pouvons donc supposer que de nombreux patients inclus ici, en avaient bénéficié, mais les données concernant le recours à cette thérapeutique ne sont pas disponibles.

L'ensemble de ces éléments pourrait donc concourir à l'incidence particulièrement élevée de PAVM retrouvée ici, qui est un des points forts de notre étude. Conformément à son rationnel, nous avons pu étudier l'ensemble des PAVM en sélectionnant les plus hypoxémiantes.

Nos résultats montrent que la survenue d'une PAVM, n'a pas d'impact sur le devenir neurologique des TC graves (GOS-E à 3-6 mois (0.29, 95%CI [-0.28 ; 0.84])). Ces données sont certes en contradiction avec une grande étude menée récemment par Kumar and al. (23), mais des divergences existent concernant la population étudiée. Dans cette étude les patients inclus étaient des traumatisés crâniens modérés. Il est tout à fait possible qu'une aggravation du pronostic de cette catégorie de patients ne



puisse être reproductible sur une population plus sévère. Par ailleurs, le diagnostic de PAVM se basait sur des données de codage, extraites d'une base de données dont la vocation initiale était l'étude des traumatismes crâniens, et non des pneumopathies. Les critères remplis pour poser le diagnostic de PAVM chez les cas n'étaient pas disponibles et il est difficile de savoir s'ils étaient comparables aux nôtres.

A contrario, l'étude de Robba and al. (24) qui ne retrouve aucun impact de la survenue d'une PAVM sur le devenir à moyen terme, porte sur une population plus proche de la nôtre, et la définition des PAVM correspond à une association de critères cliniques, radiologiques et bactériologiques.

Ces éléments mettent l'accent sur les difficultés de reproductibilité du diagnostic de PAVM entre les études tant les critères diagnostics sont variables. Afin de limiter ce biais, l'ensemble des dossiers de notre cohorte a été relu par un comité d'adjudication, afin de s'assurer de la présence de l'ensemble des critères cliniques et biologiques nécessaires au diagnostic de PAVM. 5% des diagnostics ont d'ailleurs été réfutés. L'objectif de cette relecture était de limiter la sur-diagnostication et le sur-traitement de formes peu graves, afin d'avoir une population la plus homogène possible. Cette relecture en aveugle est également une des forces de notre étude.

Mais si la survenue d'une PAVM n'a pas d'impact sur le pronostic neurologique, les données concernant la durée de ventilation mécanique sont particulièrement intéressantes. En effet, les conséquences supposées de celle-ci sur le devenir neurologique sont doubles. Tout d'abord, parce que plus elle serait prolongée, plus la survenue de PAVM, et donc d'hypoxémie et de lésions cérébrales secondaires, serait fréquente. Mais également, parce qu'une augmentation de la durée de ventilation mécanique exposerait à un risque prépondérant de complications liées au déconditionnement qui pourraient être responsables de perte d'autonomie à moyen terme, et aggraveraient, elles aussi, le devenir neurologique.

Nos données montrent que la durée de ventilation mécanique est significativement prolongée d'environ 6 jours dans le groupe PAVM sévère, soit une durée identique aux résultats de l'étude de Zygun and al. (16). Un effet dose est mis en évidence en

analyse univariée : la durée de ventilation mécanique est d'autant plus prolongée que la PAVM est sévère (médiane de 9 jours dans le groupe contrôle, 11 jours dans le groupe des PAVM modérées et 15 jours dans le groupe des PAVM sévères). Nous supposons donc que c'est la gravité de la PAVM qui augmente la durée de ventilation mécanique plus que l'inverse.

Concernant l'hypoxémie, nous savons actuellement qu'à la phase initiale d'un TC, elle est associée à un moins bon pronostic via la survenue de lésions cérébrales secondaires. Notre étude montre cependant qu'à une phase plus tardive du traumatisme, notamment lorsqu'elle est secondaire à une PAVM, elle n'aggraverait pas le devenir neurologique. L'impact de cette donnée est important car la survenue d'une nouvelle PAVM au cours de la prise en charge en réanimation d'un traumatisé crânien, malgré l'augmentation de la durée de ventilation mécanique, ne semblerait pas grever le pronostic et ne devrait pas être prise en compte pour une potentielle limitation de soins.

Une autre hypothèse est que la survenue d'une PAVM favorise les épisodes d'HTIC. C'est d'ailleurs pour cela que nous l'avons utilisé comme critère d'appariement pour la réalisation de notre score de propension. Mais, même si cet événement était fréquent dans notre étude (environ 30 à 40%), il était non différent entre les trois groupes en analyse univariée. Ce qui semble ne pas renforcer cette hypothèse.

Par ailleurs, la pneumopathie ne se résume pas à l'hypoxémie, et s'intègre souvent dans un cadre nosologique plus large, dont les conséquences systémiques sont multiples.

En effet, plusieurs travaux de recherche se penchent sur les conséquences immunologiques globales de celle-ci. En 2022, Hosang and al. (36) ont mis en évidence l'existence d'un axe immunologique poumon-cerveau, dans lequel le microbiome pulmonaire aurait un rôle sur la réactivité immunitaire pulmonaire (via les lymphocytes T qui y sont stockés). La perturbation de ce microbiome (par administration de Néomycine intra-trachéale) serait responsable d'une modification de la réponse immunitaire par diminution du nombre de lymphocytes T migrants, et plus spécifiquement de ceux migrants vers le système nerveux central. Elle serait également responsable de modification de la fonction microgliale, avec une

diminution de l'expression de marqueurs pro-inflammatoires et une augmentation de la production d'Interférons de type I. Il en résulterait une moindre susceptibilité aux maladies auto-immunes cérébrales (37). Cette microglie a d'ailleurs déjà été identifiée comme ayant un rôle dans les déficits cognitifs prolongés après traumatisme crânien. En effet, une lésion de celle-ci serait responsable de l'activation chronique d'une cascade neuro-inflammatoire, similaire aux autres maladies neurodégénératives (38).

Nous pouvons donc imaginer que la présence d'une infection pulmonaire n'aurait pas que des effets délétères, et permettrait une modulation de cette sur-activation du système immunitaire. Une susceptibilité accrue aux PAVM, pourrait s'accompagner d'un avantage immunologique concernant la réponse au traumatisme crânien. Mais pour l'instant il ne s'agit que de pistes de recherches et peu de conclusions peuvent être tirées.

Une des principales limites de cette étude reste l'existence de nombreuses données manquantes, nous empêchant de conclure sur notre critère de jugement secondaire concernant le score SF-36. Ce score de qualité de vie aurait pu être un poids supplémentaire concernant l'évaluation de la récupération fonctionnelle, afin de compléter les données du score de GOS-E. En effet, la variable « reprise du travail » tient une place importante dans ce score, alors qu'une qualité de vie peut être jugée satisfaisante par un patient sans que la reprise du travail ne soit possible.

Mais également le caractère rétrospectif de l'étude, et les limites d'un score de propension, dont la puissance reste inférieure à une étude prospective et randomisée.

Enfin, l'évaluation de la récupération fonctionnelle est possiblement trop précoce dans la cohorte, alors que les séquelles des traumatismes crâniens semblent se consolider à plus long terme.

## **V. CONCLUSION**

L'incidence des PAVM est particulièrement élevée chez les patients traumatisés crâniens graves. Nous avons montré que la survenue d'une PAVM n'impactait pas significativement le devenir neurologique à moyen terme de ces patients, ni leur mortalité, malgré l'augmentation de leur durée de ventilation mécanique. Pouvoir caractériser l'impact de cette situation clinique fréquente permet de mieux individualiser les prises en charge.

## VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI, Demographics and Clinical Assessment Working Group of the International and Interagency Initiative toward Common Data Elements for Research on Traumatic Brain Injury and Psychological Health. Position statement: definition of traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* nov 2010; 91(11):1637-40.
2. Peeters W, van den Brande R, Polinder S, Brazinova A, Steyerberg EW, Lingsma HF, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir (Wien).* 2015; 157(10):1683-96.
3. SPF. Épidémiologie des traumatismes crâniens en France et dans les pays occidentaux : Synthèse bibliographique, avril 2016
4. Coronado VG, Thomas KE, Sattin RW, Johnson RL. The CDC Traumatic Brain Injury Surveillance System: Characteristics of Persons Aged 65 Years and Older Hospitalized With a TBI. *J Head Trauma Rehabil.* mai 2005; 20(3):215-28.
5. Podolsky-Gondim GG, Cardoso R, Zucoloto Junior EL, Grisi L, Medeiros M, De Souza SN, et al. Traumatic Brain Injury in the Elderly: Clinical Features, Prognostic Factors, and Outcomes of 133 Consecutive Surgical Patients. *Cureus.* 27 févr 2021
6. Hanafy S, Xiong C, Chan V, Sutton M, Escobar M, Colantonio A, et al. Comorbidity in traumatic brain injury and functional outcomes: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med.* sept 2021
7. Teasdale GM, Bryan J. Assesment of coma and impaired consciousness, A Practical Scale. *The Lancet.* 13 juill 1974;
8. Ponsford JL, Downing MG, Olver J, Ponsford M, Acher R, Carty M, et al. Longitudinal Follow-Up of Patients with Traumatic Brain Injury: Outcome at Two, Five, and Ten Years Post-Injury. *J Neurotrauma.* janv 2014; 31(1):64-77.
9. Ruet A, Bayen E, Jourdan C, Ghout I, Meaude L, Lalanne A, et al. A Detailed Overview of Long-Term Outcomes in Severe Traumatic Brain Injury Eight Years Post-injury. *Front Neurol.* 21 févr 2019; 10:120.
10. Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins. DEFINITION DES INFECTIONS ASSOCIEES AUX SOINS. Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports; 2007.
11. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* nov 2017; 36(11):1999-2006.
12. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis.* août 2013; 13(8):665-71.

13. Bekaert M, Timsit JF, Vansteelandt S, Depuydt P, Vésin A, Garrouste-Orgeas M, et al. Attributable Mortality of Ventilator-Associated Pneumonia: A Reappraisal Using Causal Analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 nov 2011; 184(10):1133-9.
14. Vourc'h M, Roquilly A, Asehnoune K. Trauma-Induced Damage-Associated Molecular Patterns-Mediated Remote Organ Injury and Immunosuppression in the Acutely Ill Patient. *Front Immunol*. 2018; 9:1330.
15. Li Y, Liu C, Xiao W, Song T, Wang S. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Ventilator-Associated Pneumonia in Traumatic Brain Injury: A Meta-analysis. *Neurocrit Care*. 2020; 32(1):272-85.
16. Zygun DA, Zuege DJ, Boiteau PJE, Laupland KB, Henderson EA, Kortbeek JB, et al. Ventilator-associated pneumonia in severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2006; 5(2):108-14.
17. Murray LS, Teasdale GM, Jennett B, Kelly D, Murray GD, Miller JD, et al. Does prediction of outcome alter patient management? *The Lancet*. juin 1993; 341(8859):1487-91.
18. McMillan TM, Weir CJ, Ireland A, Stewart E. The Glasgow Outcome at Discharge Scale: An Inpatient Assessment of Disability after Brain Injury. *J Neurotrauma*. juin 2013; 30(11):970-4.
19. Jennett B. ASSESSMENT OF OUTCOME AFTER SEVERE BRAIN DAMAGE A Practical Scale. *The Lancet*. mars 1975; 305(7905):480-4.
20. McMillan T, Wilson L, Ponsford J, Levin H, Teasdale G, Bond M. The Glasgow Outcome Scale - 40 years of application and refinement. *Nat Rev Neurol*. août 2016; 12(8):477-85.
21. Murray GD, Butcher I, McHugh GS, Lu J, Mushkudiani NA, Maas AIR, et al. Multivariable Prognostic Analysis in Traumatic Brain Injury: Results from The IMPACT Study. *J Neurotrauma*. févr 2007; 24(2):329-37.
22. MRC CRASH Trial Collaborators, Perel P, Arango M, Clayton T, Edwards P, Komolafe E, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ*. 23 févr 2008; 336(7641):425-9.
23. Kumar RG, Kesinger MR, Juengst SB, Brooks MM, Fabio A, Dams-O'Connor K, et al. Effects of hospital-acquired pneumonia on long-term recovery and hospital resource utilization following moderate to severe traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg*. avr 2020; 88(4):491-500.
24. Robba C, Rebora P, Banzato E, Wieggers EJA, Stocchetti N, Menon DK, et al. Incidence, Risk Factors, and Effects on Outcome of Ventilator-Associated Pneumonia in Patients With Traumatic Brain Injury. *Chest*. déc 2020; 158(6):2292-303.
25. Wickham H, Averick M, Bryan J, Chang W, McGowan L, François R, et al. Welcome to the Tidyverse. *J Open Source Softw*. 21 nov 2019; 4(43):1686.
26. Yoshida K, Bartel A, Chipman JJ, Bohn J, McGowan LDa, Barrett M, et al. tableone: Create « Table 1 » to Describe Baseline Characteristics with or without Propensity Score Weights, 2022

27. Ho D, Imai K, King G, Stuart EA. MatchIt: Nonparametric Preprocessing for Parametric Causal Inference. *J Stat Softw.* 14 juin 2011; 42:1-28.
28. Bray A, Ismay C, Chasnovski E, Couch S, Cre, Baumer B, et al. infer: Tidy Statistical Inference. 2022.
29. Rello J, Ausina V, Castella J, Net A, Prats G. Nosocomial Respiratory Tract Infections in Multiple Trauma Patients. *Chest.* août 1992; 102(2):525-9.
30. Bronchard R, Albaladejo P, Brezac G, Geffroy A, Seince PF, Morris W, et al. Early Onset Pneumonia. *Anesthesiology.* 1 févr 2004; 100(2):234-9.
31. Jovanovic B, Milan Z, Markovic-Denic L, Djuric O, Radinovic K, Doklestic K, et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in patients with severe traumatic brain injury in a Serbian trauma centre. *Int J Infect Dis.* sept 2015; 38:46-51.
32. Esnault P, Nguyen C, Bordes J, D'Aranda E, Montcriol A, Contargyris C, et al. Early-Onset Ventilator-Associated Pneumonia in Patients with Severe Traumatic Brain Injury: Incidence, Risk Factors, and Consequences in Cerebral Oxygenation and Outcome. *Neurocrit Care.* oct 2017; 27(2):187-98.
33. Nadal P, Nicolás JM, Font C, Vilella A, Noguès. Pneumonia in ventilated head trauma patients: the role of thiopental therapy: *Eur J Emerg Med.* mars 1995; 2(1):14-6.
34. Lepelletier D, Roquilly A, Demeure dit latte D, Mahe PJ, Loutrel O, Champin P, et al. Retrospective Analysis of the Risk Factors and Pathogens Associated With Early-onset Ventilator-associated Pneumonia in Surgical-ICU Head-trauma Patients. *J Neurosurg Anesthesiol.* janv 2010; 22(1):32-7.
35. Stover JF, Stocker R. Barbiturate coma may promote reversible bone marrow suppression in patients with severe isolated traumatic brain injury. *Eur J Clin Pharmacol.* 14 oct 1998; 54(7):529-34.
36. Hosang L, Canals RC, van der Flier FJ, Hollensteiner J, Daniel R, Flügel A, et al. The lung microbiome regulates brain autoimmunity. *Nature.* mars 2022; 603(7899):138-44.
37. Azzoni R, Marsland BJ. The lung-brain axis: A new frontier in host-microbe interactions. *Immunity.* avr 2022; 55(4):589-91.
38. Saba et al. Long-term cognitive deficits after traumatic brain injury associated with microglia activation | Elsevier Enhanced Reader. *Clin Immunol.* 2021

## VII. ANNEXES

### ANNEXE 1 – Glasgow outcome scale extended (GOS-E)

Catégories	Définition
<b>1: Décès</b>	
<b>2: Etat végétatif</b>	Non réactif et non communicant
<b>3: Handicap majeur</b>	Requière l'aide fréquente d'une personne tierce pour être présent à domicile la plupart du temps et tous les jours
<b>4: Handicap majeur atténué</b>	Peut être laissé seul > 8h dans la journée, mais incapable de se déplacer et/ou de faire ses courses sans aide
<b>5: Handicap modéré</b>	Incapacité à travailler, ou seulement dans un cadre protégé
<b>6: Handicap modéré atténué</b>	Capacités de travail réduites, reprise < 50% des activités sociales et de loisirs d'avant le traumatisme
<b>7: Bonne récupération</b>	Problèmes mineurs affectant la vie quotidienne, reprise de > 50% des activités sociales et de loisirs d'avant le traumatisme
<b>8: Activités normales</b>	Pas de problème actuel lié à la lésion cérébrale affectant la vie quotidienne



## ANNEXE 2 – Score SF 36

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

*Excellente / Très bonne / Bonne / Médiocre / Mauvaise*

2. Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ?

*Bien meilleur / Plutôt meilleur / A peu près pareil / Plutôt moins bon / Beaucoup moins bon*

3. Les questions suivantes portent sur les activités quotidiennes. Pour chaque catégorie, répondez à la question « est-ce que votre santé vous limite dans ces activités ? » par *oui beaucoup limité / Oui un peu limité / Non pas du tout limité*

- a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport, etc.
- b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux quilles, etc.
- c. Soulever et porter les courses.
- d. Monter plusieurs étages par l'escalier.
- e. Monter un étage par l'escalier.
- f. Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir.
- g. Marcher plus d'un kilomètre à pied.
- h. Marcher plusieurs centaines de mètres.
- i. Marcher une centaine de mètres.
- j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller.

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, avez-vous eu certains des problèmes suivants à votre travail ou pendant vos activités quotidiennes suite à votre état de santé physique ? Répondre oui ou non à chaque question.

- a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ?
- b. Avez-vous accompli moins de choses que ce que vous auriez souhaité ?
- c. Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ?
- d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ?

5. Au cours de ces 4 dernières semaines, avez-vous eu certains des problèmes suivants à votre travail ou pendant vos activités quotidiennes suite à votre état de santé émotionnelle ? Répondre oui ou non à chaque question.

- a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ?
- b. Avez-vous accompli moins de choses que ce que vous auriez souhaité ?
- c. Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention ?

**6.** Au cours des 4 dernières semaines, dans quelle mesure est-ce que votre état de santé, physique ou émotionnelle vous a gêné dans votre vie ou vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

*Pas du tout / un petit peu / moyennement / beaucoup / énormément*

**7.** Au cours des 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs physiques ?

*Nulle / très faible / faible / moyenne / grande / très grande*

**8.** Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité dans votre travail ou vos activités domestiques ?

*Pas du tout / un petit peu / moyennement / beaucoup / énormément*

Les questions suivantes portent sur comment vous vous sentez et comment les choses sont allées pour vous au cours de ces 4 dernières semaines.

**9.** Au cours de ces 4 dernières semaines, y'a-t-il eu des moments où :

Choisissez la réponse qui se rapproche le plus de ce que vous ressentez pour chaque question, parmi les propositions suivantes :

*En permanence / Très souvent / souvent / quelquefois / rarement / jamais*

- a. Vous vous êtes senti dynamique ?
- b. Vous vous êtes senti nerveux ?
- c. Vous vous êtes senti si découragé que rien ne pouvait vous remonter le moral ?
- d. Vous vous êtes senti calme et détendu ?
- e. Vous vous êtes senti débordant d'énergie ?
- f. Vous vous êtes senti triste et abattu ?
- g. Vous vous êtes senti épuisé ?
- h. Vous vous êtes senti bien dans votre peau ?
- i. Vous vous êtes senti fatigué ?

**10.** Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité dans votre travail ou vos activités domestiques ?

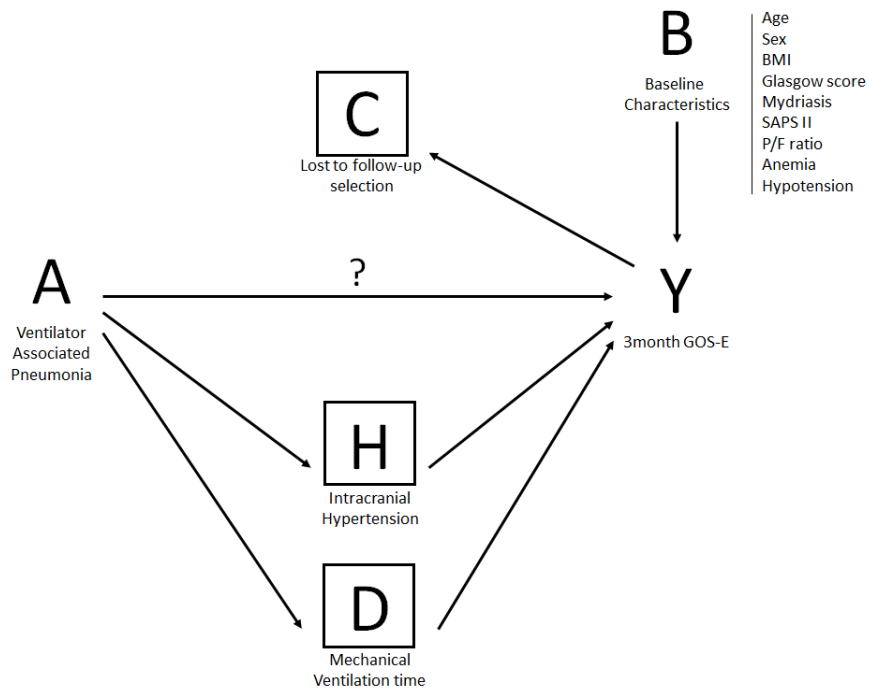
*En permanence / très souvent / souvent / quelquefois / rarement / jamais*

**11.** Dans quelle mesure chacun des énoncés suivants sont-ils vrais ou faux pour vous ? Répondre à chaque proposition par :

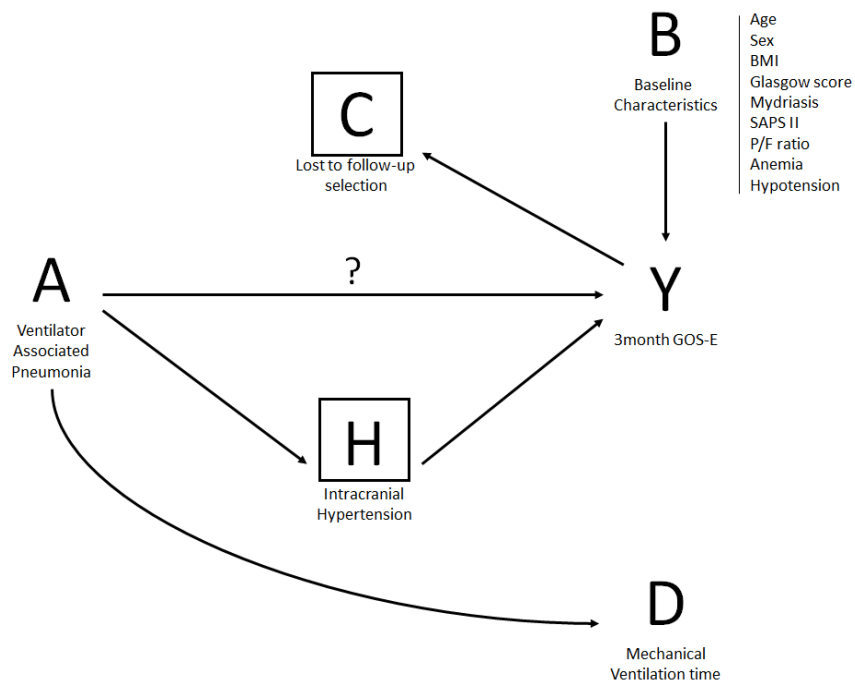
*Totalement vrai / plutôt vrai / je ne sais pas / plutôt faux / totalement faux*

- a. Je tombe malade plus facilement que les autres.
- b. Je me porte aussi bien que n'importe qui.
- c. Je m'attends à ce que ma santé se dégrade.
- d. Je suis en parfaite santé.

## VIII. SUPPLÉMENTS



Supplément 1 : Directed acyclic graph concernant le modèle 1



Supplément 2 : Directed acyclic graph concernant le modèle 2

NOM : DUPONT    PRENOM : Emeline

**Titre de Thèse : Impact des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique sur le devenir d'une population de traumatisés crâniens graves : étude rétrospective monocentrique observationnelle**

---

RESUME (10 lignes)

Les traumatismes crâniens sont à risque de PAVM et l'hypoxémie est pourvoyeuse de lésions cérébrales secondaires.

L'objectif était de déterminer l'impact de la survenue d'une PAVM sur le devenir d'une population de TC graves. Nous avons mené une étude rétrospective, observationnelle. Un score de propension a été réalisé. Le critère de jugement principal était le GOS-E à 3 mois.

378 patients ont été inclus. L'incidence des PAVM était de 65%. Il n'existait pas de différence significative sur le GOS-E à 3 mois, mais une augmentation significative de la durée de ventilation mécanique, (médiane de 6.4 jours (95%CI [4.1 ; 8.8])).

Notre étude suggère que la survenue d'une PAVM n'impacte pas le devenir neurologique à moyen terme d'une population de traumatisés crâniens grave, malgré l'augmentation significative de la durée de ventilation mécanique.

---

**MOTS-CLES**

**Traumatisme crânien ; pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ; ACSOS ; GOS-E ; devenir neurologique**