



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2016

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**LA BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE EST-ELLE UN
FACTEUR DE RISQUE DE MICROINHALATION CHEZ LE PATIENT SOUS
VENTILATION INVASIVE EN RÉANIMATION?**

Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 2016 à 18 heures
au Pôle Recherche par

Thèse DEGROOTE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Raphaël FAVORY

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Saad NSEIR

Monsieur le Professeur Éric KIPNIS

Monsieur le Docteur Jean-François BERVAR

Madame le Docteur Emmanuelle JAILLETTE

Directrice de Thèse :

Madame le Docteur Emmanuelle JAILLETTE

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2016

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**LA BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE EST-ELLE UN
FACTEUR DE RISQUE DE MICROINHALATION CHEZ LE PATIENT SOUS
VENTILATION INVASIVE EN RÉANIMATION?**

Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 2016 à 18 heures
au Pôle Recherche par

Thèse DEGROOTE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Raphaël FAVORY

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Saad NSEIR

Monsieur le Professeur Éric KIPNIS

Monsieur le Docteur Jean-François BERVAR

Madame le Docteur Emmanuelle JAILLETTE

Directrice de Thèse :

Madame le Docteur Emmanuelle JAILLETTE

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

ABRÉVIATIONS

BPCO	: bronchopneumopathie chronique obstructive
CVF	: capacité vitale forcée
EFR	: explorations fonctionnelles respiratoires
GOLD	: Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease
IGS II	: indice de gravité simplifié II
IPP	: inhibiteurs de la pompe à protons
MIGA	: microinhalation globale abondante
OLD	: oxygénothérapie longue durée
OMS	: organisation mondiale de la santé
OR	: <i>odds ratio</i>
PAVM	: pneumopathie acquise sous ventilation mécanique
PEP	: pression expiratoire positive
PVC	: chlorure de polyvinyle
RGO	: reflux gastro-oesophagien
SAS	: syndrome d'apnée du sommeil
TAVM	: trachéobronchite acquise sous ventilation mécanique
VEMS	: volume expiratoire maximal seconde
VM	: ventilation mécanique
VNI	: ventilation non invasive

PLAN

I. INTRODUCTION	1
I.1 Microinhalation, primum movens de la pneumonie acquise sous ventilation mécanique	1
I.1.1 Physiopathologie de la microinhalation	1
I.1.2 Incidence de la microinhalation en réanimation	2
I.2 Épidémiologie de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)	3
I.2.1 Épidémiologie dans la population générale	3
I.2.2 Épidémiologie en réanimation	4
I.3 Relation entre BPCO, PAVM et microinhalation	5
I.3.1 Relation entre BPCO et PAVM	5
I.3.2 Facteurs spécifiques favorisant la PAVM chez le patient BPCO	6
I.3.3 Microinhalation chez le patient BPCO	7
I.4 Diagnostic de la microinhalation	8
I.4.1 Microinhalation gastrique	8
I.4.2 Microinhalation oropharyngée	9
I.5 Objectifs de l'étude	9
II. MATÉRIEL ET MÉTHODES	10
II.1 Populations étudiées	10
II.2 Définitions	11
II.2.1 Microinhalation globale abondante	11
II.2.2 PAVM, TAVM et colonisation	12
II.3 Variables recueillies	13
II.3.1 Données à l'admission et des 48 premières heures	13
II.3.2 Données recueillies après H48	14
II.3.3 Données spécifiques à la BPCO	15
II.4 Tests statistiques	16
III. RÉSULTATS	17
III.1 Plan de l'étude	17
III.2 Caractéristiques démographiques et suivi des 48 premières heures	18
III.2.1 Caractéristiques démographiques à l'admission	18
III.2.2 Caractéristiques des 48 premières heures	20
III.3 Microinhalation chez les patients avec BPCO	22
III.4 Complications infectieuses et suivi des patients après H48	23
III.4.1 Complications infectieuses après H48	23
III.4.2 Suivi des patients après H48	24

III.5 Facteurs de risque en analyse univariée	25
III.6 Facteurs de risque en analyse multivariée	25
III.7 Recherche des facteurs de risque chez les patients curarisés	26
IV. DISCUSSION	27
IV. 1 Rappel des principaux résultats	27
IV. 2 BPCO et microinhalation	27
IV. 3 Résultats de l'analyse univariée	28
IV.4 Résultats de l'analyse multivariée	29
IV.4.1 Âge	29
IV.4.2 Score de Glasgow	30
IV.4.3 Curares	30
IV.5 Complications infectieuses et devenir des patients	32
IV.6 Forces et limites de l'étude	32
IV.6.1 Forces de l'étude	32
IV.6.2 Limites de l'étude	33
V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	35
VI. ANNEXES	36
VII. BIBLIOGRAPHIE	38

I. INTRODUCTION

I.1 Microinhalation, primum movens de la pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM):

I.1.1 Physiopathologie de la microinhalation :

Chez les patients intubés, la microinhalation des sécrétions gastriques et oropharyngées est un déterminant majeur dans la physiopathologie et le développement des PAVM (1). Après l'intubation oro-trachéale, l'estomac ainsi que la sphère buccale et nasopharyngée sont rapidement colonisés par des micro-organismes qui remplacent la flore naturelle de ces muqueuses (2).

Les facteurs de risque connus de microinhalation sont d'abord relatifs à la présence de la sonde trachéale et de la sonde naso-gastrique d'alimentation entérale, mais sont aussi en rapport avec la ventilation mécanique invasive, ou avec des facteurs généraux liés au patient et à sa prise en charge réanimatoire (1). De plus, de multiples conditions favorisent les régurgitations gastriques chez le patient de réanimation (nutrition entérale, décubitus dorsal, mobilisation et transport du patient). La présence de la sonde d'intubation rend impossible toute fermeture des cordes vocales favorisant ainsi le passage des sécrétions gastriques et oropharyngées - accumulées en amont du ballonnet trachéal - vers les voies aériennes inférieures (3).

L'importance de la colonisation bactérienne gastrique et oropharyngée dépend de plusieurs facteurs (4). Dans l'estomac, en situation physiologique, la colonisation bactérienne est impossible en raison de l'acidité gastrique ($\text{pH} < 2$). En réanimation, chez le patient intubé, plusieurs éléments concourent à l'alcalinisation du liquide gastrique et donc à la prolifération bactérienne (5): administration d'anti-acides, nutrition entérale, présence de bile dans l'estomac par reflux duodéno-gastrique. Au niveau oropharyngé, la diminution du débit salivaire ainsi que les modifications physicochimiques de la salive et la colonisation de la plaque dentaire sont à l'origine d'une modification de la flore oropharyngée (6). La salive contaminée et déglutie dans l'estomac contribue également à la colonisation gastrique.

Il semble exister ensuite un continuum physiologique entre la colonisation pulmonaire par les sécrétions gastriques et oropharyngées contaminées et le développement de trachéobronchite acquise sous ventilation mécanique (TAVM), puis de PAVM en fonction de l'inoculum bactérien présent, de la virulence des germes et de l'altération des défenses de l'hôte (7).

I.1.2 Incidence de la microinhalation en réanimation:

En comparaison à la macroinhalation, le diagnostic de microinhalation est plus difficile notamment en raison de son caractère insidieux et silencieux. De plus l'évaluation de l'incidence de la microinhalation chez le patient intubé en réanimation varie selon les définitions, les techniques diagnostiques utilisées et les seuils de significativité retenus. Toutefois, on considère que la microinhalation touche entre 50 et 75% des patients intubés (8). Certains travaux ont montré que ce taux pouvait atteindre jusqu'à 90% des patients intubés (9).

I.2 Épidémiologie de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)

I.2.1 Épidémiologie dans la population générale:

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie respiratoire chronique liée principalement à l'exposition à la fumée du tabac. Sa définition est spirométrique avec l'existence d'un trouble ventilatoire obstructif (VEMS/CVF < 70%), non complètement réversible après bronchodilatateurs inhalés (10).

La BPCO résulte d'une inflammation chronique des voies aériennes distales et du parenchyme pulmonaire, liée à l'exposition aux particules de gaz nocifs. La cause principale reste à ce jour la fumée de cigarette qui contient – outre la nicotine – des milliers d'autres agents impliqués dans le développement de la BPCO post-tabagique (11). Les autres causes de BPCO sont principalement liées à l'exposition aux polluants professionnels ou atmosphériques. Selon des estimations récentes de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (12), actuellement 64 millions de personnes souffrent de BPCO, et 3 millions de personnes en sont décédées en 2005. L'OMS prévoit que la BPCO devienne la troisième cause de décès dans le monde en 2030. En France, la BPCO toucherait 4 à 10% de la population, et serait responsable de 3% des décès (13). Dans le Nord-Pas-de-Calais, on observe une surmortalité liée à la BPCO de l'ordre de 65% chez les hommes et 21% chez les femmes (14). Cette surmortalité est principalement liée à une plus grande exposition aux facteurs de risque (tabac en premier lieu mais aussi exposition professionnelle) et aux conditions socio-économiques moins favorables que dans d'autres régions.

I.2.2 Épidémiologie en réanimation:

En réanimation, l'incidence de la BPCO est élevée. Selon une large cohorte autrichienne entre 1998 et 2008, la BPCO était retrouvée chez 8,6% des patients admis en réanimation (15). Parmi ces patients BPCO, 29% étaient admis pour une insuffisance respiratoire aiguë liée à la maladie. Les durées de séjour, de ventilation mécanique ainsi que le taux de mortalité étaient significativement plus élevés chez les patients BPCO que les patients non BPCO. Toutefois, on observe tout au long de cette étude une sensible diminution de la prévalence globale de la BPCO en réanimation. Les chiffres les plus récents proviennent d'une étude multicentrique européenne et retrouvent une prévalence de la BPCO de l'ordre de 19% parmi 2082 patients intubés (16).

Concernant la gestion de la ventilation en cas de décompensation respiratoire aiguë liée à la BPCO, on constate également une diminution du recours à l'intubation orotrachéale. En effet, selon plusieurs grandes études internationales (17–19), 6% des patients ventilés mécaniquement en 2010 l'étaient pour décompensation de BPCO contre 10% en 1998. Cette diminution s'explique principalement par le recours de plus en plus fréquent - dans cette indication - à la ventilation non-invasive (VNI), qui a augmenté de 462% aux Etats-Unis entre 1998 et 2008, avec une diminution de la ventilation mécanique de l'ordre de 42% dans cette même période (20). Néanmoins le recours à la ventilation mécanique reste encore très fréquent puisque dans une large cohorte rétrospective américaine de 25628 patients BPCO ayant besoin d'un support ventilatoire pour décompensation aiguë au premier ou deuxième jour de réanimation, environ 30% nécessitaient encore un support ventilatoire invasif (21). Tous ces éléments montrent qu'une attention particulière reste nécessaire pour

cette population particulièrement à risque de décompensation respiratoire et de recours à la ventilation mécanique invasive.

I.3 Relation entre BPCO, PAVM et microinhalation:

I.3.1 Relation entre BPCO et PAVM:

L'incidence de la PAVM chez le patient BPCO varie entre 6,2 et 42% selon les études les plus récentes (16,22–25). La BPCO a été retrouvée à plusieurs reprises comme facteur de risque indépendant de survenue de PAVM (19,26,27). Chez ces patients, la PAVM augmente très significativement la durée de ventilation mécanique, la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital (15,22,24,25,28). Dans une étude européenne récente (16), le développement d'une PAVM chez un patient BPCO s'accompagne d'une prolongation médiane de 12 jours pour la durée de ventilation mécanique et de 13 jours pour le séjour en réanimation par rapport au patient non-BPCO. Les données sur la mortalité sont controversées (27,28) ; néanmoins au moins une étude a démontré que la BPCO est un facteur de risque de mortalité lors de la survenue des PAVM (25). Inversement, la PAVM a été incriminée comme facteur de risque indépendant de mortalité chez le patient BPCO intubé (16,22,23) avec une surmortalité de l'ordre de 17%.

I.3.2 Facteurs spécifiques favorisant la PAVM chez le patient BPCO:

Parmi les facteurs de risque généraux de PAVM, on retrouve les maladies respiratoires chroniques et principalement la BPCO. Chez le patient tabagique, la toxicité de la fumée de cigarette et de la nicotine entraîne une hyperinflammation locale et générale à l'origine de nombreuses modifications pathologiques de l'organisme (29). Ces modifications atteignent en premier lieu les muqueuses en contact avec les toxiques (appareil respiratoire, voies aéro-digestives supérieures) mais aussi l'ensemble de l'organisme avec des conséquences systémiques, favorisant spécifiquement la survenue de PAVM chez le patient BPCO (figure 1).

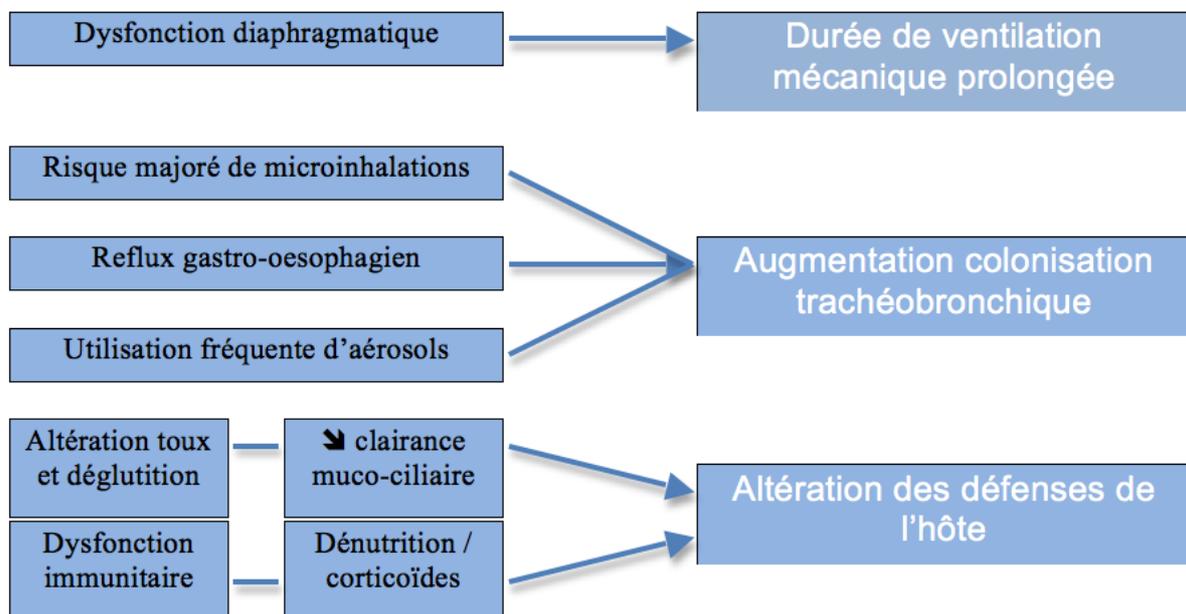


Figure 1 – Facteurs de risque spécifiques de PAVM spécifiques au patient BPCO (adaptée de A. Rouzé (29))

I.3.3 Microinhalation chez le patient BPCO:

La microinhalation est la principale voie de contamination des voies respiratoires inférieures par les sécrétions gastriques et oropharyngées contaminées chez le patient BPCO intubé (30,31). Au niveau gastrique, à l'état non défaillant, la prévalence du reflux gastro-oesophagien (RGO) touche déjà entre 30 à 60% de cette population, dont un tiers de manière asymptomatique (32,33). Ces régurgitations sont expliquées par une altération multifactorielle (fumée de cigarette, nicotine, bêtamimétiques inhalés) du tonus des sphincters inférieur et supérieur de l'oesophage. Ces régurgitations (notamment silencieuses) peuvent être à l'origine d'exacerbations aiguës chez plus de 30% des BPCO d'après une étude récente (33). Parallèlement, il existe aussi chez le patient BPCO une dyssynergie entre le cycle de déglutition et le cycle respiratoire à l'origine de microinhalation pharyngo-laryngée (34). Il a également été montré qu'une variation du volume pulmonaire entraînait une dysfonction du réflexe salivaire (35). Tous ces éléments sont présents à l'état de base et sont naturellement aggravés par le séjour en réanimation du patient (36). Ces multiples facteurs de risque de microinhalation liés à la BPCO sont répertoriés dans le tableau 1.

Causes gastro-oesophagiennes	Causes ORL et respiratoires	Autres causes
↘ tonus sphincter inférieur oesophage (fumée, nicotine, médicaments à visée respiratoire)	↗ gradient de pression thoraco-abdominale par l'hyperinflation dynamique et la toux	Âge > 60 ans
↘ sécrétion salivaire (↘ neutralisation de l'acidité gastrique)	↘ réflexe salivaire dyssynergie pharyngo-laryngée	indice de masse corporelle > 25
↗ production acide par l'anxiété	↗ reflux laryngo-pharyngé	SAS appareillé

Tableau 1 – Éléments favorisant la microinhalation gastrique et oropharyngée chez le patient avec BPCO

I.4 Diagnostic de la microinhalation:

I.4.1 Microinhalation gastrique:

Plusieurs outils ont été proposés à visée expérimentale ou clinique pour diagnostiquer les microinhalations d'origine gastrique (1,37). Le gold-standard est représenté par la scintigraphie au Technétium 99 marqué (38). Son caractère radioactif et la nécessité d'un transport en salle de scintigraphie freinent son utilisation en pratique courante chez nos patients de réanimation (39,40). Le bleu de méthylène est un marqueur fréquemment utilisé en pratique expérimentale; ses limites pour la pratique clinique sont notamment son caractère uniquement qualitatif et la nécessité d'une fibroscopie bronchique pour confirmer le diagnostic (41). A ce jour, l'outil le plus pertinent pour l'étude de la microinhalation gastrique est le dosage quantitatif de la pepsine dans les aspirations trachéales. La pepsine est un peptide synthétisé par l'estomac et dérivé du pepsinogène ; son dosage quantitatif a été validé sur plusieurs études animales puis humaines dans ce contexte (9,42,43,44). Étant donnée sa durée de demi-vie courte (3 à 4h), la congélation des prélèvements est nécessaire avant l'acheminement au laboratoire. Mais cette courte demi-vie permet aussi d'avoir un reflet fidèle de la microinhalation gastrique dans les aspirations trachéales. En effet ces aspirations sont réalisées toutes les 3h chez le patient intubé ; le dosage de pepsine permet donc d'avoir un suivi rapproché de la microinhalation gastrique au fil du temps.

I.4.2 Microinhalation oropharyngée:

L'ensemble des marqueurs cités ci-dessus ne prennent pas en considération la microinhalation oropharyngée dont la survenue est au moins aussi importante que la microinhalation gastrique dans la colonisation des voies respiratoires inférieures (7,45). La mesure de l'amylase salivaire dans les sécrétions trachéales s'est révélée être un marqueur intéressant pour le diagnostic des microinhalations oropharyngées (30, 43, 44). L'amylase est en effet une enzyme sécrétée par les glandes salivaires, dont le transport et l'analyse au laboratoire sont simples et peu coûteux. De plus, il existe chez le patient intubé un gradient croissant d'amylase "bouche - glotte - trachée", ce qui montre la progression insidieuse des sécrétions oropharyngées vers les voies respiratoires (46). Dans une étude récente (31), la corrélation avec la pepsine pour le diagnostic de microinhalation était médiocre, ce qui renforce le fait qu'amylase et pepsine sont finalement complémentaires pour diagnostiquer deux voies différentes de microinhalation.

I.5 Objectifs de l'étude:

Dans ce travail nous cherchons à évaluer si la BPCO est un facteur de risque de microinhalation globale (gastrique et oropharyngée) abondante chez le patient intubé sous ventilation mécanique. Les objectifs secondaires de notre travail sont la recherche d'autres facteurs de risque de microinhalation globale abondante ainsi que l'évaluation de l'impact de cette microinhalation globale abondante sur le devenir des patients.

II. MATÉRIEL ET MÉTHODES

II.1 Populations étudiées:

Dans cette étude, nous avons réuni les données de 448 patients issus de deux travaux récents relatifs à l'évaluation de la microinhalation chez le patient intubé, hospitalisé en réanimation. Ces deux études prospectives randomisées ont évalué la microinhalation gastrique et oropharyngée à travers la mesure systématique de la pepsine et de l'amylase dans les aspirations trachéales. L'étude Nosten (48) (monocentrique, 122 patients inclus en 2010) s'intéressait à l'impact d'un dispositif de contrôle continu de la pression du ballonnet sur la microinhalation. L'étude Bestcuff (49) (multicentrique, 326 patients inclus en 2015) - en cours de publication - s'intéressait aux conséquences de la forme du ballonnet de la sonde d'intubation sur la microinhalation.

Dans les deux études, les patients étaient inclus lors de l'intubation oro-trachéale sous réserve d'une durée de ventilation mécanique estimée à plus de 48h. Les sondes d'intubation utilisées étaient toutes munies de ballonnets en PVC. La pepsine et l'amylase étaient mesurées quantitativement dans toutes les aspirations trachéales des quarante-huit premières heures de ventilation mécanique. Un délai de 12 heures était respecté entre l'intubation et les premiers dosages enzymatiques dans les aspirations trachéales, afin de s'affranchir du risque de positivité de la pepsine ou de l'amylase pouvant être en rapport avec une inhalation pendant la procédure d'intubation. Pour le diagnostic des complications infectieuses, une

aspiration trachéale quantitative était réalisée après l'intubation puis deux fois par semaine de façon systématique. A chaque suspicion de PAVM, un lavage broncho-alvéolaire ou une aspiration trachéale était réalisée, selon les habitudes des services. Les patients étaient installés en position demi-assise, la nutrition entérale administrée selon un protocole de service, et le choix d'une prévention de la pathologie ulcéreuse (inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ou sucralfates) laissé à la discrétion du clinicien. Afin de prendre en compte et diminuer les facteurs de risque de PAVM, les patients bénéficiaient au minimum toutes les huit heures d'un contrôle de la position du lit, de soins de bouche à la chlorhexidine et d'un contrôle de la pression de ballonnet (objectif: 25 cm H₂O). Toutes ces procédures de soins étaient standardisées, afin de limiter l'effet centre.

En dehors des caractéristiques spécifiques à la BPCO, l'ensemble des données a été collecté de façon prospective jusqu'à J28 ou jusqu'à la sortie du patient.

II.2 Définitions:

II.2.1 Microinhalation globale abondante:

Dans ce travail, nous avons défini la microinhalation globale abondante (MIGA) comme la présence d'une microinhalation gastrique abondante et/ou d'une microinhalation oropharyngée abondante.

La microinhalation gastrique abondante correspond à un seuil significatif de pepsine (>200 ng/mL) dans plus de 30% des aspirations trachéales des 48 premières heures. Ce seuil a été calculé en fonction des résultats de plusieurs

études antérieures (48–50). Le dosage quantitatif était réalisé par une technique ELISA. La microinhalation oropharyngée abondante correspond à un seuil significatif d'amylase salivaire (>1685 UI/L) dans plus de 30% des aspirations trachéales des 48 premières heures (31,46). L'activité de l'amylase salivaire était calculée par la différence entre l'activité de l'amylase totale et celle de l'amylase pancréatique. L'ensemble des prélèvements réalisés étaient stockés à -20°C puis transférés au Laboratoire Central du CHRU de Lille où les dosages étaient réalisés en aveugle des données cliniques.

II.2.2 PAVM, TAVM et colonisation:

La PAVM était définie dans les deux études par l'apparition d'un infiltrat radiologique persistant associé à au moins deux des trois signes suivants: purulence des aspirations trachéales, hyperthermie $> 38^{\circ}\text{C}$ ou hypothermie $< 36^{\circ}\text{C}$, hyperleucocytose $> 10000/\text{mm}^3$ ou leucopénie $< 1500/\text{mm}^3$. Les seuils de confirmation microbiologique étaient respectivement de 10^4 pour le lavage broncho-alvéolaire et de 10^5 pour l'aspiration trachéale.

L'existence des signes cliniques ou biologiques cités-ci dessus sans nouvel infiltrat radiologique conduisait au diagnostic de TAVM.

La colonisation trachéo-bronchique était définie par l'existence d'une documentation microbiologique sans signes cliniques, biologiques ou radiologiques.

II.3 Variables recueillies:

II.3.1 Données à l'admission et des 48 premières heures:

Les données suivantes ont été recueillies à l'admission :

- les données démographiques: âge, sexe, origine géographique du patient (hôpital > 24h, autre réanimation > 24h, domicile);
- les comorbidités: diabète, BPCO (définie sur l'histoire clinique), insuffisance respiratoire chronique, insuffisance cardiaque congestive, cirrhose Child B ou C, existence d'un reflux gastro-oesophagien, d'une immunodépression ;
- le score de gravité simplifiée IGS2 et le score Mc Cabe de maladie chronique;
- le motif d'hospitalisation en réanimation: insuffisance respiratoire aiguë sur insuffisance respiratoire chronique, syndrome de détresse respiratoire aiguë, choc septique, autre état de choc, pneumonie communautaire, pneumonie associée aux soins, pneumonie acquise à l'hôpital, oedème pulmonaire, pathologie neurologique, intoxication, traumatisme, prise en charge post-opératoire, cellulite, arrêt cardiorespiratoire ou autre motif.

Les données suivantes ont été recueillies pendant les 48 premières heures:

- la taille de la sonde d'intubation, la forme du ballonnet (cylindrique ou conique), le mécanisme de mesure de la pression du ballonnet (mesures itératives ou dispositif de régulation continue), la pression moyenne du ballonnet, le mode ventilatoire, l'extubation accidentelle, la nécessité d'une

réintubation;

- la présence d'une nutrition entérale, la quantité moyenne de nutrition entérale, la prophylaxie de l'ulcère de stress, la molécule utilisée (IPP ou sucralfates), l'utilisation de prokinétiques, l'existence de vomissements et la mesure du volume résiduel gastrique;
- l'existence d'une sédation, le score de Glasgow, le score de Ramsay ;
- l'installation du patient: l'inclinaison moyenne de la tête de lit, l'installation en décubitus ventral, la curarisation, le transport du patient hors de l'unité de réanimation;
- le nombre d'aspirations trachéales réalisées;
- le nombre d'aspirations trachéales positives à la pepsine (>200 ng/mL), le taux moyen de pepsine dans les aspirations trachéales et l'existence d'une microinhalation gastrique abondante selon le seuil défini ci-dessus;
- le nombre d'aspirations trachéales positives à l'amylase salivaire (>1685 UI/L), le taux moyen d'amylase salivaire dans les aspirations trachéales et l'existence d'une microinhalation oropharyngée abondante selon le seuil défini ci-dessus;
- la survenue du décès en réanimation.

II.3.2 Données recueillies après H48:

Les données suivantes ont été recueillies jusqu'à la sortie du patient ou jusqu'au 28^{ème} jour:

- la durée totale de ventilation mécanique, le recours à la trachéotomie, l'échec d'extubation, l'extubation accidentelle, la nécessité d'une

- réintubation, l'existence d'une sédation;
- l'existence d'un état de choc, la transfusion de culots globulaires, l'utilisation d'IPP;
 - les complications infectieuses pulmonaires: PAVM, TAVM, colonisation bactérienne trachéobronchique;
 - les complications infectieuses extra-pulmonaires, la durée totale d'antibiothérapie;
 - la durée de séjour en réanimation;
 - la survenue du décès en réanimation.

II.3.3 Données spécifiques à la BPCO:

Les données suivantes ont été recueillies pour les patients avec un diagnostic de BPCO d'après leurs antécédents à l'admission en réanimation:

- confirmation spirométrique de la BPCO (rapport de Tiffeneau < 70%) sur les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) les plus récentes avant l'hospitalisation;
- le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) des EFR les plus récentes avant l'hospitalisation, exprimé en litres et en pourcentage de la théorique;
- le stade de la BPCO selon la classification GOLD;
- un traitement par ventilation non invasive (VNI) ou oxygénothérapie longue durée (OLD);
- l'observance de la VNI;
- les traitements à visée respiratoire: bronchodilatateurs, corticothérapie

- inhalée, corticothérapie par voie orale;
- l'existence d'un tabagisme et la quantification en paquets-années.

Ces données ont été recueillies dans les courriers et dossiers médicaux. Si ces informations n'étaient pas disponibles, les pneumologues ou les médecins traitants des patients ont été contactés.

II.4 Tests statistiques:

La recherche de facteurs de risque indépendants de MIGA a nécessité une analyse univariée puis multivariée des variables précédemment citées.

Les résultats sont présentés en n(%) pour les variables qualitatives. La distribution des variables quantitatives a été testée par un test de Shapiro-Wilk. Les variables quantitatives normalement distribuées sont exprimées en moyenne \pm déviation standard. Les variables quantitatives anormalement distribuées sont exprimées en médiane [25^{ème} - 75^{ème} centile].

Les tests du X² (ou Fisher) et t de Student (ou Mann-Whitney) ont été utilisés respectivement pour la comparaison des variables qualitatives et quantitatives en analyse univariée. Le seuil de significativité retenu était $p < 0,05$.

Toutes les variables de l'analyse univariée avec un $p < 0,10$ ont été introduites dans un modèle de régression linéaire pour l'analyse multivariée. Les odds-ratio (OR) et intervalles de confiance à 95% (IC 95) ont été calculés pour toutes les variables retrouvées comme significatives dans l'analyse univariée et multivariée. Les performances du modèle de régression logistique ont été évaluées par le test de Hosmer Lemeshow.

III. RÉSULTATS

III.1 Plan de l'étude:

Sur les 448 patients inclus dans l'étude, 33 patients (7,6%) ont été exclus de l'analyse en raison de l'absence de prélèvements d'amylase et de pepsine (figure 2). Parmi les 415 patients restants, 360 patients (86,8%) ont présenté une MIGA.

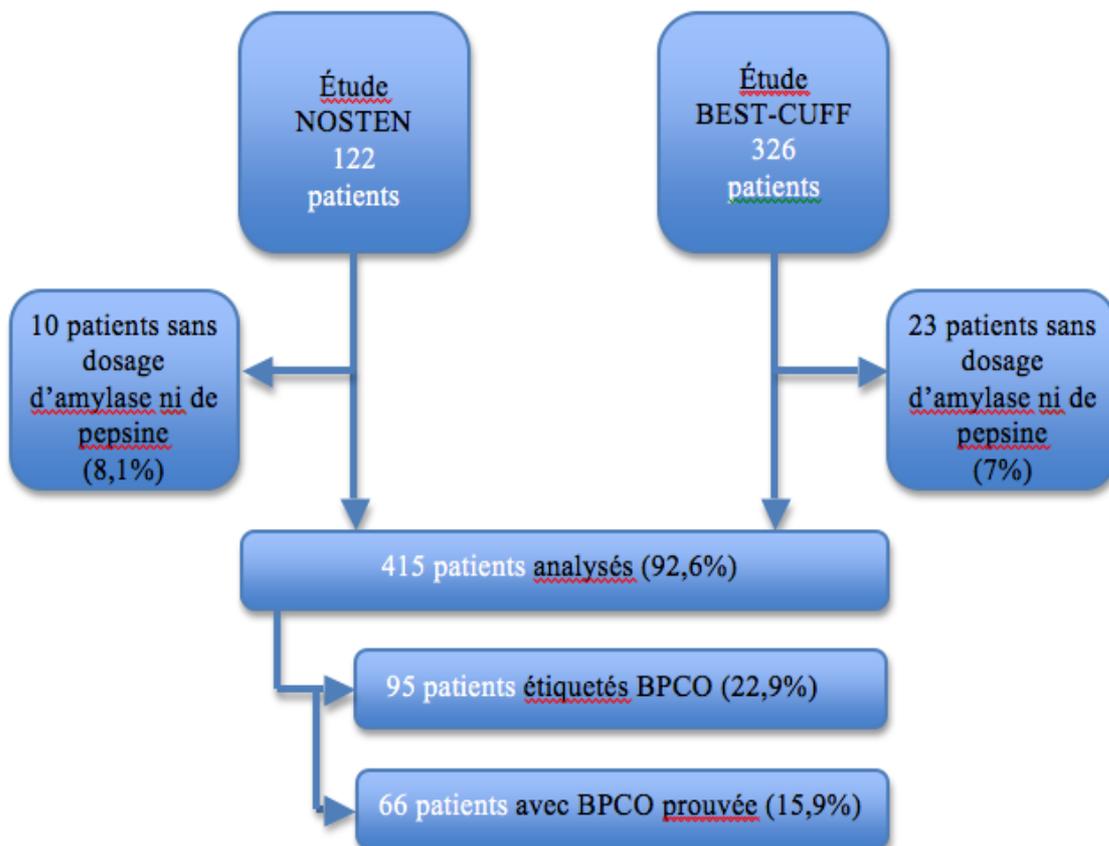


Figure 2 – Flow - chart

Les deux groupes de patients, MIGA versus pas de MIGA sont comparables en terme de nombres d'aspirations trachéales réalisées pendant les 48 premières heures, que ce soit à la recherche de pepsine (8 [4 - 12] dans le groupe MIGA vs 7 [3 - 12] dans le groupe sans MIGA, $p=0,29$) ou d'amylase (7 [4 - 12] vs 7 [2 - 11], $p=0,34$).

III.2 Caractéristiques démographiques et suivi des 48 premières heures:

III.2.1 Caractéristiques démographiques à l'admission:

A l'admission, les deux groupes sont comparables pour le genre, le motif d'hospitalisation en réanimation, le score de gravité IGS2, le score de maladie chronique et pour la provenance. En revanche les patients du groupe MIGA sont significativement plus âgés (64 ans [54 - 74] vs 55 [42 - 71], $p=0,001$) ; on retrouve également un antécédent de diabète significativement plus fréquent dans ce groupe (26,9% vs 14,5%, $p=0,049$). Il n'y a pas de différence significative retrouvée entre les deux groupes concernant les autres antécédents (tableau 2).

	MIGA (n=360)	Pas de MIGA (n=55)	p
Âge	64 [54 - 74]	55 [42 - 71]	0,001
Sexe masculin	232 (64)	38 (69)	0,501
IGS2	48 [37 - 60]	44 [34 - 60]	0,352
Score Mc Cabe ≥ à 2	141 (39)	22 (40)	0,211
ORIGINE			0,136
- Domicile	185 (51)	23 (42)	
- Service conventionnel	165 (46)	28 (51)	
- Autre réanimation	10 (3)	4 (7)	
COMORBIDITÉS			
- Diabète	97 (27)	8 (14)	0,049
- BPCO	84 (23)	11 (20)	0,584
- Insuffisance respiratoire	49(13)	6 (14)	0,582
- Insuffisance cardiaque	87 (24)	8 (14)	0,114
- Cirrhose	23 (6)	6 (11)	0,220
- Insuffisance rénale	32 (8)	4 (7)	0,690
- Reflux gastro-oesophagien	11 (3)	2 (3)	0,810
- Immunodépression	56 (15)	6 (11)	0,368
MOTIF HOSPITALISATION			0,274
- IRA / BPCO	55 (15)	8 (15)	
- SDRA	39 (11)	9 (16)	
- choc septique	76 (21)	13 (24)	
- autre type de choc	16 (4)	1 (2)	
- PAC	41 (11)	9 (16)	
- PAS	4 (1)	0	
- PAH	12 (3)	4 (7)	
- OAP	2 (0,5)	2 (3)	
- Pathologie neurologique	75 (21)	7 (13)	
- Intoxication	14 (4)	0	
- Post-opératoire	1 (0,2)	0	
- ACR	6 (2)	1 (2)	
- Autre motif	21 (6)	1 (2)	

Tableau 2 – Caractéristiques démographiques à l'admission

Les résultats sont exprimés en nombre (%) pour les variables qualitatives, en médiane [25^{ème} - 75^{ème} centile] pour les variables quantitatives anormalement distribuées.

IGS2: indice de gravité simplifié 2, BPCO: bronchopneumopathie chronique obstructive, IRA/BPCO: insuffisance respiratoire aiguë/bronchopneumopathie chronique obstructive, SDRA: syndrome de défaillance respiratoire aiguë, PAC: pneumonie aiguë communautaire, PAS: pneumonie associée aux soins, PAH pneumonie acquise à l'hôpital, OAP: oedème aigu pulmonaire, ACR: arrêt cardio-respiratoire.

III.2.2 Caractéristiques des 48 premières heures:

Les données des 48h suivant l'intubation oro-trachéale sont présentées dans le tableau 3. Par rapport aux patients sans MIGA, les patients avec MIGA ont un score de Glasgow plus faible (13 [6 - 15] vs 15 [9 - 15], $p=0,07$) ; chez ces patients, on retrouve un également un moindre recours aux curares (15,2% vs 32,7%, $p=0,07$) et aux amines vasopressives (56,1% vs 69%, $p=0,06$).

En revanche, aucune différence significative n'est mise en évidence entre les deux groupes sur les facteurs de risque d'inhalation liés :

- au ballonnet (taille, forme, pression moyenne du ballonnet, système de mesure de pression, extubation accidentelle);
- aux conditions de ventilation (mode ventilatoire, PEP moyenne);
- à l'installation du patient (inclinaison moyenne du lit, décubitus ventral, transport du patient);
- à l'alimentation entérale (quantité moyenne d'alimentation, vomissements, prokinétiques).

	MIGA (n=360)	Pas de MIGA (n=55)	p
INTUBATION			
- Forme ballonnet			0,654
standard	231 (64)	37 (67)	
conique	129 (36)	18 (33)	
- Taille ballonnet			0,830
6,5 - 7,0	47 (13)	5 (9)	
7,5	180 (50)	29 (53)	
8,0 - 8,5	133 (37)	21 (38)	
- Extubation accidentelle	16 (4)	4 (7)	0,362
- Nécessité réintubation	23 (6)	6 (11)	0,221
VENTILATION			
- Mode ventilatoire VAC	225 (62)	37 (67)	0,587
- PEP moyenne (cm H ₂ O)	6 [5 - 8]	6 [5 - 9]	0,408
- Système mesure Pbal			0,761
manuel	313 (86)	47 (85)	
automatique	47 (14)	8 (15)	
- Pbal moyenne (cm H ₂ O)	27 [24 - 30]	28 [24 - 30]	0,452
ALIMENTATION			
- Nutrition entérale	333 (92)	50 (91)	0,680
- Durée moyenne NE avant IOT (j)	0 [0 - 1]	0 [0 - 1]	0,925
- Volume moyen NE (mL)	750 [500 - 1143]	760 [500 - 1250]	0,587
- Vomissements	38 (10)	4 (7)	0,452
- Prokinétiques	32 (9)	3 (5)	0,393
PREVENTION ANTI-ULCÉREUSE			
- Prophylaxie médicamenteuse	328 (91)	53 (96)	0,186
- IPP	230 (64)	38 (69)	0,452
- Sucralfates	97 (27)	15 (27)	0,959
Amines vasopressives	202 (56)	38 (69)	0,069
Curarisation	55 (15)	18 (33)	0,002
NEUROLOGIQUE			
- Sédation	282 (78)	47 (85)	0,225
- Score de Ramsay	4 [3 - 4]	4 [3 - 4]	0,936
- Score de Glasgow	13 [6 - 15]	15 [9 - 15]	0,073
INSTALLATION			
- Inclinaison moyenne lit (degrés)	37 [31 - 40]	36 [30 - 40]	0,381
- Décubitus ventral	14 (4)	4 (7)	0,251
- Transport	41 (11)	9 (16)	0,291
Décès	6 (2)	1 (2)	0,935

Tableau 3 – Données au cours des 48 premières heures

Les résultats sont exprimés en nombre (%) pour les variables qualitatives, en médiane [25^{ème} - 75^{ème} centile] pour les variables quantitatives anormalement distribuées.

VAC: ventilation assistée contrôlée, PEP: pression expiratoire positive, Pbal: pression ballonnet, NE: nutrition entérale, IOT: intubation oro-trachéale, IPP: inhibiteurs de la pompe à protons.

III.3 Microinhalation chez les patients avec BPCO:

Sur les 415 patients, 95 (22,9%) patients porteurs d'un diagnostic de BPCO à l'admission ont été analysés à la recherche d'une microinhalation globale abondante (tableau 4). Parmi ces 95 patients, 66 (69,4%) ont un diagnostic de BPCO confirmé par un rapport de Tiffeneau inférieur à 70%.

Il n'est pas mis en évidence de significativité statistique entre l'importance de la microinhalation globale et :

- l'antécédent de BPCO ou le diagnostic formel de BPCO;
- le stade Gold ou le VEMS;
- un traitement par VNI ou OLD, un traitement par bronchodilatateurs inhalés, corticoïdes inhalés ou corticoïdes per os.

	MIGA (n=84)	Pas de MIGA (n=11)	p
Tiffeneau < 70%	60 (71)	6 (54)	0,584
VEMS (% théorique)	46,7 ± 18,4	51,13 ± 18,3	0,286
VEMS (L)	1,33 ± 0,57	1,57 ± 0,64	0,461
Stade de Gold			0,517
- stade 1	5 (6)	1 (9)	
- stade 2	25 (30)	3 (27)	
- stade 3	14 (17)	1 (9)	
- stade 4	22 (26)	3 (27)	
OLD	21 (25)	3 (27)	0,906
VNI	21 (25)	3 (27)	0,924
Bronchodilatateurs inhalés	63 (75)	7 (64)	0,479
Corticoïdes inhalés	50 (59)	5 (45)	0,233
Corticoïdes per os	9 (11)	1 (9)	0,830
Tabac	68 (81)	11 (100)	0,921
Tabagisme (PA)	40 [30 - 50]	40 [30 - 50]	0,895

Tableau 4 – Caractéristiques des patients BPCO

Les résultats sont exprimés en nombre (%) pour les variables qualitatives, en médiane [25^{ème} - 75^{ème} centile] pour les variables quantitatives anormalement distribuées en moyenne ± écart-type pour les variables quantitatives normalement distribuées.

VEMS: volume expiratoire maximal par seconde, OLD: oxygénothérapie longue durée, VNI: ventilation non invasive, PA: paquets-années.

III.4 Complications infectieuses et suivi des patients après H48:

III.4.1 Complications infectieuses après H48:

Le taux de PAVM est plus élevé dans le groupe avec MIGA, sans cependant de significativité statistique (22,5% vs 14,5%, $p=0,181$), mais avec une forte tendance à la survenue de PAVM précoces dans ce même groupe (5,5% vs 0%, $p=0,054$). Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes sur le taux de PAVM tardive ainsi que pour le taux de TAVM (tableau 4). La durée de ventilation mécanique avant le développement d'une PAVM était également similaire dans les deux groupes (7 jours [4 - 11] dans le groupe avec MIGA vs 8 [7 - 12], $p=0,254$). L'ensemble de ces données est présenté dans le tableau 5.

	MIGA (n=360)	Pas de MIGA (n=55)	p
PAVM	81 (22)	8 (14)	0,181
- PAVM précoce	20 (5%)	0	0,054
- PAVM tardive	55 (15%)	8 (14%)	0,888
- durée VM avant PAVM (j)	7 (4 - 11]	8 (7 -12]	0,264
TAVM	10 (3%)	4 (7%)	0,085
Autre infection acquise en réa (selon le site) :	63 (17%)	11 (20%)	0,652
- bactériémie	21 (6%)	4 (7%)	
- bactériémie sur cathéter	13 (4%)	1 (2%)	
- infection du site opératoire	1 (0,2%)	0	
- infection urinaire	6 (2%)	1 (2%)	
- péritonite	2 (0,5%)	0	
- autre	15 (4%)	2 (4%)	
Durée totale d'antibiothérapie (j)	9 [7 - 16]	12 [8 - 20]	0,030

Tableau 5 – Complications infectieuses jusqu'à la sortie ou J28

Les résultats sont exprimés en nombre (%) pour les variables qualitatives, en médiane [25^{ème} - 75^{ème} centile] pour les variables quantitatives anormalement distribuées.

PAVM: pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, VM: ventilation mécanique, TAVM: trachéobronchite acquise sous ventilation mécanique.

III.4.2 Suivi des patients après H48:

Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes pour la durée totale de ventilation mécanique (9 jours [5 - 17] dans le groupe avec MIGA vs 11 [6 - 20], $p=0,149$) ni pour la durée d'hospitalisation (13 jours [8 - 24] vs 18 [9 - 27], $p=0,15$). Les deux groupes sont comparables en terme de taux d'échec d'extubation, de réintubation et de recours à la trachéotomie. Les taux de décès ne diffèrent pas significativement entre dans les deux groupes (25,8% vs 30,9%, $p=0,42$). Ces données sont présentées dans le tableau 6.

	MIGA (n=360)	Pas de MIGA (n=55)	p
Gestion des voies aériennes			
- Échec extubation	35 (10)	3 (5)	0,313
- Extubation accidentelle	35 (10)	5 (9)	0,883
- Réintubation	63 (17)	7 (13)	0,379
- Trachéotomie	26 (7)	4 (1)	0,989
Sédation	260 (72)	45 (82)	0,133
Amines vasopressives	100 (28)	17 (31)	0,631
Transfusion culots globulaires	130 (36)	20 (36)	0,971
IPP	221 (61)	37 (67)	0,402
Durée totale de VM (j)	9 [5 - 17]	11 [6 - 20]	0,149
Durée d'hospitalisation (j)	13 [8 - 24]	18 [9 - 27]	0,152
Décès	93 (26)	17 (31)	0,427

Tableau 6 – Suivi des patients jusqu'à la sortie ou J28

Les résultats sont exprimés en nombre (%) pour les variables qualitatives, en médiane [25ème - 75ème percentile] pour les variables quantitatives anormalement distribuées.

IPP: inhibiteurs pompe à protons, VM: ventilation mécanique.

III.5 Facteurs de risque en analyse univariée:

Les facteurs de risque retrouvés en analyse univariée sont donc l'âge, le diabète et un score de Glasgow bas. Les facteurs protecteurs retrouvés en analyse univariée sont le recours aux amines vasopressives et aux curares.

III.6 Facteurs de risque en analyse multivariée:

Après régression logistique, les facteurs de risque indépendants de microinhalation globale abondante retrouvés dans cette étude sont : l'âge et un score de Glasgow bas. En revanche, le recours aux curares semble jouer, de manière indépendante, un rôle protecteur sur la microinhalation globale abondante (tableau 7)

Variables étudiées	p	OR [IC 95%]
Âge	< 0,001	1,03 [1,01 - 1,05]
Score de Glasgow	0,038	0,93 [0,86 - 0,99]
Curares	0,028	0,46 [0,23 - 0,90]
Amines	0,087	0,57 [0,3 - 1,09]
Diabète	0,144	1,81 [0,78 - 4,17]

Tableau 7 – Résultats de l'analyse multivariée

Test de Hosmer Lemeshow p=0,380

OR: Odds-Ratio

IC 95%: intervalle de confiance à 95%

III.7 Recherche des facteurs de risque chez les patients curarisés :

Devant l'existence d'un moindre taux de MIGA chez les patients curarisés, une analyse complémentaire est réalisée pour évaluer les facteurs de risque connus de microinhalation chez les patients curarisés *versus* non curarisés (tableau 8). Soixante-treize patients (17,5%) sont curarisés pendant les 48 premières heures de prise en charge. Parmi les patients curarisés, on note une PEP moyenne plus élevée (6 cm H₂O [5 - 10] vs 6 [5 - 8], p= 0,009) et une pression moyenne du ballonnet supérieure (28 mmHg [25 - 30] vs 27 [24 - 30], p=0,036) par rapport aux patients non curarisés. Les patients curarisés ont également un recours plus fréquent aux amines (75% vs 54%, p=0,001) et présentent un débit d'alimentation plus faible (750 mL [500 - 1047] vs 768 [500 - 1193], p=0,095).

	Avec curares (n=73)	Sans curares (n=342)	p
Pbal moyenne	28 [25 - 30]	27 [24 - 30]	0,036
PEP moyenne	6 [5 - 10]	6 [5 - 8]	0,009
Nutrition entérale	65 (89)	318 (93)	0,252
Quantité moyenne NE (mL)	750 [500 - 1047]	768 [500 - 1193]	0,095
Durée moyenne NE (j)	0 [0 - 1]	0 [0 - 1]	0,102
Vomissements	9 (12)	33 (10)	0,491
IPP	59 (81)	209 (61)	0,001
Inclinaison moyenne du lit	34 [30 - 39]	37 [31 - 41]	0,005
Amines	55 (75)	185 (54)	0,001

Tableau 8 – Comparaison des groupes avec ou sans curares

Les résultats sont exprimés en nombre (%) pour les variables qualitatives, en médiane [25ème - 75ème percentile] pour les variables quantitatives anormalement distribuées.

Pbal : pression du ballonnet, PEP: pression expiratoire positive, NE: nutrition entérale, IPP inhibiteurs de la pompe à protons.

IV. DISCUSSION

IV. 1 Rappel des principaux résultats:

Dans ce travail, nous n'avons pas montré de relation statistique entre l'abondance de la microinhalation globale et l'existence d'une BPCO, quelle qu'en soit la gravité, chez le patient intubé. En revanche, l'âge et le score de Glasgow apparaissent comme facteurs de risque indépendants de microinhalation globale abondante alors qu'une moindre microinhalation globale est observée chez les patients curarisés.

IV. 2 BPCO et microinhalation:

La BPCO n'est pas associée dans notre étude à un risque accru de MIGA. Il s'agit à notre connaissance du premier travail évaluant de façon spécifique l'abondance de la microinhalation oropharyngée et gastrique chez les patients BPCO intubés. Dans une analyse rétrospective chez 109 patients, Dewavrin *et al* (31) retrouvaient une augmentation significative de la microinhalation chez les patients BPCO mais il s'agissait d'un résultat secondaire.

Même s'il existe une prévalence plus élevée du RGO dans la population de patients BPCO, la relation entre RGO et microinhalation n'est pas formelle. En effet, malgré une prévalence deux fois plus élevée du RGO, Lee *et al* (51) ne retrouvaient pas d'association entre le diagnostic de RGO et la détection de pepsine dans les expectorations d'une cohorte de patients BPCO non ventilés. De même ni le RGO

prouvé, ni la présence de la pepsine dans les expectorations n'étaient corrélés à la gravité de la pathologie pulmonaire.

Par ailleurs, on peut aussi envisager le rôle d'un éventuel état d'hyperinflation dynamique - non systématique mais fréquent chez le patient BPCO - sur la pression du ballonnet. En effet à l'instar de la PEP extrinsèque, la PEP intrinsèque peut générer une majoration de la pression du ballonnet et limiter le passage des sécrétions sous-glottiques le long du ballonnet (52,53). A notre connaissance cette hypothèse n'a jamais été évaluée dans la littérature. On sait que l'état d'hyperinflation dynamique favorise la régurgitation gastrique (via l'augmentation des pressions intra-abdominale et intra-thoracique) en diminuant le tonus des sphincters oesophagiens (54,55). En revanche un état d'hyperinflation dynamique ne semble pas aggraver la microinhalation vers voies respiratoires inférieures. Une étude brésilienne randomisée sur 26 patients ne retrouvait pas davantage de microinhalation oropharyngée chez les patients avec manœuvres externes d'hyperinflation dynamique en comparaison du groupe standard (56). On peut supposer qu'en raison d'une pression intra-thoracique majorée, le patient BPCO en hyperinflation dynamique majore son risque de régurgitation, mais que l'augmentation de la pression du ballonnet limite le passage de ces sécrétions autour du ballonnet.

IV. 3 Résultats de l'analyse univariée

L'analyse univariée a permis de mettre en évidence deux facteurs influençant le risque de MIGA : l'antécédent de diabète et le recours aux amines vasopressives au cours des 48 premières heures de prise en charge. Certaines données de la

littérature permettent d'expliquer ces résultats.

Concernant le diabète, il est reconnu que l'hyperglycémie altère la motilité oesophagienne, diminue la pression du sphincter inférieur de l'oesophage et retarde la vidange gastrique (57). Cette relation reste valable chez les patients diabétiques comme chez les patients non-diabétiques présentant une hyperglycémie durable comme souvent en réanimation (58,59).

Concernant le recours aux amines, il semble exister un effet protecteur de ces traitements sur la MIGA; cette tendance n'est toutefois pas retrouvée de façon significative en analyse multivariée. L'hypothèse la plus probable est en réalité une moindre alimentation entérale des patients sous amines vasopressives en raison de leur gravité sous-jacente, ce qui amène à une diminution du risque de MIGA. En effet, la nutrition entérale a été associée à un risque accru de souffrance digestive chez le patient en état de choc en raison d'une altération de la circulation splanchnique (60–62). Même si le sujet reste débattu (63), certaines recommandations suggèrent toujours d'attendre la stabilité hémodynamique pour la mise en route de la nutrition entérale en cas d'état de choc (64,65).

IV.4 Résultats de l'analyse multivariée:

IV.4.1 Âge:

Dans ce travail, l'âge est un facteur de risque indépendant de MIGA. Deux études récentes confirment ce résultat (66,67). Chez la personne âgée l'altération des réflexes (toux et déglutition), l'hyposialie et la dysfonction salivaire, le mauvais état bucco-dentaire et un état général altéré peuvent être à l'origine de

microinhalations plus fréquentes (68). À l'ensemble de ces éléments s'ajoutent les comorbidités notamment d'ordre cérébrovasculaire et neurodégénératif (69) qui aggravent encore le risque de microinhalation.

IV.4.2 Score de Glasgow:

Dans cette étude, nous retrouvons également le score de Glasgow comme facteur de risque indépendant de MIGA. Il s'agit d'un facteur de risque connu depuis de nombreuses années (9,70,71) en raison de l'altération des réflexes de protection des voies aériennes ainsi que la majoration des régurgitations provoquées par les troubles de vigilance. Un score de Glasgow bas (<9) est également associé à un risque accru de PAVM (72,73) par l'intermédiaire d'une micro ou macroinhalation plus fréquente.

IV.4.3 Curares:

Un résultat plus surprenant de notre étude est l'association des curares à un moindre risque de MIGA. Si la sédation pharmacologique est connue pour altérer le tonus oesophagien (74) et aggraver la microinhalation (9,75), les données sont moins claires pour l'usage des curares. Les principales études relatives à ce sujet concernent des patients curarisés pour une anesthésie générale programmée (76,77). Elles ont confirmé que le risque de microinhalation était principalement lié au bloc moteur résiduel après l'extubation (78). Cependant, le contexte de la réanimation est très différent car les patients sont extubés à distance de l'arrêt des curares ce qui diminue fortement le risque de bloc moteur résiduel. Parmi

360 patients intubés avec dosage semi-quantitatif de la pepsine dans les aspirations trachéales, Metheny *et al* montrent que l'utilisation des curares en réanimation est certes un facteur de risque de PAVM mais n'est pas retrouvé comme facteur de risque de microinhalation gastrique abondante (9). Les données sur les curares comme facteur de risque de PAVM sont d'ailleurs discordantes dans la littérature: certaines confirment ce facteur de risque (24,28) alors que d'autres non (5,27,79).

Dans notre travail, plusieurs éléments peuvent expliquer la relation entre curares et moindre MIGA:

- les patients curarisés bénéficient d'une PEP plus élevée que les patients non curarisés. Or il est reconnu que la PEP extrinsèque est un facteur protecteur de la microinhalation car la pression à l'intérieur du ballonnet est redistribuée vers sa partie supérieure, diminuant ainsi le risque de passage des sécrétions sous-glottiques autour du ballonnet vers les voies aériennes distales (52,53). L'administration d'une PEP permet donc de réduire la microinhalation chez le patient intubé (80).

- Les patients curarisés ont une pression moyenne du ballonnet supérieure aux patients non curarisés. Même si dans les deux populations, cette pression reste dans la zone cible (entre 20 et 30 cm H₂O), une pression moyenne plus élevée peut diminuer les épisodes de sous-pression du ballonnet et ainsi diminuer la MIGA chez les patients curarisés (81,82). De la même façon, les patients curarisés ne présentent pas de mouvements spontanés pouvant être à l'origine de régurgitations (position de la tête) et/ou de modifications de pression du ballonnet (ventilation spontanée, effort de toux) (83,84).

- Les patients curarisés ont tendance à être moins alimentés probablement en raison

de leur gravité sous-jacente (75% des patients curarisés sont sous amines contre 54% des patients non curarisés). Cet élément peut également participer à la diminution des régurgitations gastriques (85).

IV.5 Complications infectieuses et devenir des patients:

Une tendance à l'augmentation de l'incidence des PAVM (et en particulier les PAVM précoces) dans le groupe avec MIGA est mise en évidence dans notre travail. Même si cette relation n'est pas statistiquement significative, cette tendance est toutefois comparable aux résultats d'autres études ayant démontré un lien entre microinhalation abondante et développement de PAVM (9,48).

Nos taux de complications infectieuses respiratoires, de durée de ventilation mécanique et de mortalité sont superposables aux données récentes de la littérature (16,86).

L'exposition plus longue aux antibiotiques dans le groupe sans MIGA peut être expliquée par une incidence de complications infectieuses extra-pulmonaires plus importante dans ce groupe.

IV.6 Forces et limites de l'étude:

IV.6.1 Forces de l'étude:

A notre connaissance, l'originalité de ce travail est l'utilisation d'un marqueur quantitatif associant microinhalation gastrique et oropharyngée. Il s'agit d'un travail

réunissant un nombre important de patients à travers deux études prospectives randomisées, de méthodologie semblable et prenant en compte les multiples facteurs de risque connus de microinhalation. La standardisation des soins permet également la comparabilité des différents centres.

Par ailleurs, seuls 33 patients (7,4% des patients) sans aucun prélèvement trachéal d'amylase ni de pepsine ont été exclus. Ce taux reste faible et permet de renforcer la puissance de l'étude. De même, le nombre médian d'aspirations trachéales à la recherche de pepsine et d'amylase est identique entre les deux groupes. De plus, l'analyse, réalisée en intention de traiter, a inclus un faible taux de patients n'ayant finalement pas été alimentés (8% dans le groupe avec MIGA et 9% dans le groupe sans MIGA).

Enfin d'un point de vue technique, le diagnostic de la microinhalation gastrique par Technétium n'étant pas réalisable, une technique simple et quantitative a été privilégiée (dosage quantitatif de la pepsine). Les problématiques liées au dosage de la pepsine (demi-vie courte, technique) ont été prises en comptes dans les études initiales par la congélation des prélèvements et le dosage centralisé au sein d'un seul laboratoire. L'amylase a, quant à elle, été utilisée car elle est la référence pour le diagnostic de la microinhalation oropharyngée.

IV.6.2 Limites de l'étude:

Ce travail comporte également plusieurs limites. Tout d'abord, le diagnostic de BPCO était posé sur l'anamnèse clinique, à l'origine d'un potentiel biais de sélection. Etant donnée l'importante prévalence du tabagisme dans le Nord-Pas-de-Calais mais aussi le sous-diagnostic de la BPCO dans la région (14), certains n'ont peut-

être pas été diagnostiqués. Nous avons essayé de limiter ce risque par une analyse de la confirmation spirométrique de la BPCO. Les données concernant le diagnostic de la BPCO ont été collectées de façon rétrospective. Malgré l'appel des médecins traitants ou des pneumologues, un taux non négligeable de données restent manquantes pour les résultats des EFR (26% des patients étiquetés BPCO) qui s'explique - outre le caractère rétrospectif - par plusieurs raisons: diagnostic erroné de BPCO, difficultés d'observance et de suivi médical dans la population mais aussi une offre de soins plus faible que sur le reste du territoire (14).

Enfin, la question du seuil de MIGA peut être soulevée. En effet, seule une minorité de nos patients (13,2%) ne présente pas de MIGA. Même si les seuils de microinhalation gastrique et oropharyngée abondantes ont été définis selon les données récentes de la littérature (31,46,48–50), il est possible que l'utilisation d'un marqueur combiné de microinhalation nécessite une réévaluation des seuils à utiliser. Une autre explication à cette incidence élevée de MIGA peut être l'absence d'utilisation de sondes d'intubation munies d'un dispositif d'aspiration sous-glottique qui sont maintenant recommandées dans la prévention des PAVM (87).

V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

De façon générale, la prévention de la microinhalation reste l'un des éléments essentiels dans la lutte pour la réduction des taux de PAVM. D'après notre travail, le patient BPCO intubé ne semble pas nécessiter de mesures accrues de prévention de la microinhalation gastrique et oropharyngée. Il s'agit toutefois d'une population qui conserve un risque élevé de PAVM, justifiant une attention particulière en réanimation. Notre vigilance doit cependant rester très élevée chez les patients à risque important de microinhalation (patients âgés, diabétiques et comateux).

Dans ce contexte, l'usage d'un marqueur combiné de microinhalation globale, associant pepsine et amylase salivaire, peut être intéressant pour affiner le diagnostic de microinhalation et évaluer plus précisément l'efficacité des mesures de prévention. Enfin, ce marqueur combiné pourrait aussi à terme être évalué dans la stratégie diagnostique des PAVM.

VI. ANNEXES

Score de Glasgow

Score	Adulte
4 3 2 1	<u>Ouverture des yeux</u> spontanée à la demande à la douleur aucune
5 4 3 2 1	<u>Meilleure réponse verbale</u> orientée confuse inappropriée incompréhensible aucune
6 5 4 3 2 1	<u>Meilleure réponse motrice</u> obéit aux ordres localise la douleur flexion orientée à la douleur flexion à la douleur extension à la douleur aucune

Échelle de Ramsay

NIVEAU	REPONSE DU MALADE
1	Anxieux, agité
2	Coopérant, orienté et calme
3	Répondant aux ordres
4	Endormi mais réponse nette au claquement de mains ou à un bruit intense
5	Endormi mais réponse faible au claquement de mains ou à un bruit intense
6	Pas de réponse aux stimulations nociceptives

Classification GOLD

Stades

Caractéristiques

Stade I :
BPCO légère

VEMS/CV < 70%
VEMS ≥ 80% des valeurs prédites

Stade II :
BPCO modérée

VEMS/CV < 70%
50% ≤ VEMS < 80% des valeurs prédites

Stade III :
BPCO sévère

VEMS/CV < 70%
30% ≤ VEMS < 50% des valeurs prédites

Stade IV :
BPCO très sévère

VEMS/CV < 70%
VEMS < 30% des valeurs prédites
ou VEMS < 50% des valeurs prédites en présence
d'insuffisance respiratoire (PaO₂ < 60 mmHg) ou de signes
cliniques d'insuffisance cardiaque droite

Score IGS II

Variable	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	18
Age (années)												<40						40-59				60-69	70-74	75-79	≥80
Fréquence cardiaque (b/min)				<40							40-69	70-119				120-159		≥160							
Pression artérielle (mm Hg)		<70						70-99				100-199		≥200											
Température centrale												<39°C			≥39°C										
PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)				<100	100-199		≥200																		
Débit urinaire (12h)				<0.500					0.500-0.999				≥1000												
Urée sanguine (mmol/l) (g/l)												<10.0						10.0-29.9				≥30			
												<0.60						0.60-1.79				≥1.80			
Globules blancs (10 ⁹ /ml)			<1.0									1.0-19.9			≥20.0										
Potassium (mEq/l)										<3.0		3.0-4.9			≥5.0										
Sodium (mEq/l)								<125				125-144	≥145												
HCO ₃ (mEq/l)							<15			15-19		≥20													
Bilirubine (μmol/l) (mg/l)												<68.4					68.4-102.4				≥102.5				
												<40.0					40.0-59.9				≥60.0				
Score de Glasgow	<6	6-8					9-10	11-13				14-15													
Maladies chroniques																					Can. Meta.	Hém. Mal.		SIDA	
Type d'admission												Émerg.					Med.		Chir.						

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Nseir S, Zerimech F, Jaillette E, et al. *Microaspiration in intubated critically ill patients: diagnosis and prevention*. Infect Disord Drug Targets, 2011. 11(4):413- 23.
2. Estes RJ, Meduri GU. *The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: I. Mechanisms of bacterial transcolonization and airway inoculation*. Intensive Care Med, 1995. 21(4):365- 83.
3. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. *The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention*. Respir Care, 2005. 50(6):725-739-741.
4. Nseir S. *Prévention des microinhalations et de l'ischémie trachéale liées à l'intubation : rôle de la régulation continue de la pression du ballonnet*. Human health and pathology. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2011.
5. Craven DE. *Preventing ventilator-associated pneumonia in adults: sowing seeds of change*. Chest, 2006. 130(1):251 - 60.
6. Dennesen P, van der Ven A, Vlasveld M, et al. *Inadequate salivary flow and poor oral mucosal status in intubated intensive care unit patients*. Crit Care Med, 2003. 31(3):781- 6.
7. Hunter JD. *Ventilator associated pneumonia*. BMJ, 2012. 344:3325.
8. Elke G, Felbinger TW, Heyland DK. *Gastric residual volume in critically ill patients: a dead marker or still alive?* Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr, 2015. 30(1):59- 71.
9. Metheny NA, Clouse RE, Chang Y-H, et al. *Tracheobronchial aspiration of gastric contents in critically ill tube-fed patients: frequency, outcomes, and risk factors*. Crit Care Med, 2006. 34(4):1007- 15.
10. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. 187(4):347- 65.
11. Tudor RM, Petrache I. *Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease*. J Clin Invest, 2012. 122(8):2749- 55.
12. OMS | *La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)*. Disponible sur: <http://www.who.int/respiratory/copd/fr/>
13. InVS | *La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)*. BEH, 2007.

- 27;28. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/beh/2007/27_28/index.htm
14. Direction générale de la santé | *SYNTHÈSE BPCO*. 2010. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/synthese_etude.pdf
15. Funk G-C, Bauer P, Burghuber OC, et al. *Prevalence and prognosis of COPD in critically ill patients between 1998 and 2008*. Eur Respir J., 2013. 41(4):792- 9.
16. Koulenti D, Blot S, Dulhunty JM et al. *COPD patients with ventilator-associated pneumonia: implications for management*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol, 2015. 34(12):2403- 11.
17. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. *Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study*. JAMA, 2002. 287(3):345- 55.
18. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, et al. *Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. 177(2):170- 7.
19. Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, et al. *Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. 188(2):220- 30.
20. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al. *Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008*. Am J Respir Crit Care Med, 2012. 185(2):152- 9.
21. Lindenauer PK, Stefan MS, Shieh M-S, et al. *Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. JAMA Intern Med, 2014. 174(12):1982- 93.
22. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, et al. *Impact of ventilator-associated pneumonia on outcome in patients with COPD*. Chest, 2005. 128(3):1650- 6.
23. Rinaudo M, Ferrer M, Terraneo S, et al. *Impact of COPD in the outcome of ICU-acquired pneumonia with and without previous intubation*. Chest, 2015. 147(6):1530- 8.
24. Hadda V, Khilnani GC, Dubey G, et al. *Impact of ventilator associated pneumonia on outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation*. Lung India Off Organ Indian Chest Soc, 2014. 31(1):4- 8.
25. Makris D, Desrousseaux B, Zakyntinos E, et al. *The impact of COPD on ICU mortality in patients with ventilator-associated pneumonia*. Respir Med, 2011.

105(7):1022- 9.

26. Torres A, Aznar R, Gatell JM, et al. *Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients*. Am Rev Respir Dis, 1990. 142(3):523- 8.
27. Tejerina E, Frutos-Vivar F, Restrepo MI, et al. *Incidence, risk factors, and outcome of ventilator-associated pneumonia*. J Crit Care, 2006. 21(1):56- 65.
28. Al-Dorzi HM, El-Saed A, Rishu AH. *The results of a 6-year epidemiologic surveillance for ventilator-associated pneumonia at a tertiary care intensive care unit in Saudi Arabia*. Am J Infect Control, 2012. 40(9):794- 9.
29. Rouze A, Nseir S. *Pneumonie acquise sous ventilation mécanique chez le patient BPCO : épidémiologie, physiopathologie, prévention*. Réanimation, 2015. 24(3):295- 302.
30. Nseir S, Ader F, Lubret R, et al. *Pathophysiology of airway colonization in critically ill COPD patient*. Curr Drug Targets, 2011. 12(4):514- 20.
31. Dewavrin F, Zerimech F, Boyer A, et al. *Accuracy of alpha amylase in diagnosing microaspiration in intubated critically-ill patients*. PloS One, 2014. 9(6):90851.
32. Patel ARC, Hurst JR. *Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art*. Expert Rev Respir Med, 2011. 5(5):647- 62.
33. Zheng Z, Wu Z, Liu N, et al. *Silent aspiration in patients with exacerbation of COPD*. Eur Respir J, 2016. 48(2):570- 3.
34. Gross RD, Atwood CW, Ross SB, et al. *The coordination of breathing and swallowing in chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2009. 179(7):559- 65.
35. Kijima M, Isono S, Nishino T. *Modulation of swallowing reflex by lung volume changes*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. 162(5):1855- 8.
36. Lee AL, Goldstein RS. *Gastroesophageal reflux disease in COPD: links and risks*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2015. 10:1935- 49.
37. Jaoude PA, Knight PR, Ohtake P, et al. *Biomarkers in the diagnosis of aspiration syndromes*. Expert Rev Mol Diagn, 2010. 10(3):309- 19.
38. Rezaiguia-Delclaux S, Streich B, Bouleau D, et al. *Pulmonary scintigraphy for diagnosis of aspiration during intravenous propofol anaesthesia for colonoscopy*. Br J Anaesth, 2001. 87(2):204- 6.
39. Bercault N, Wolf M, Runge I, et al. *Intrahospital transport of critically ill*

ventilated patients: a risk factor for ventilator-associated pneumonia - a matched cohort study. Crit Care Med, 2005. 33(11):2471- 8.

40. Parmentier-Decrucq E, Poissy J, Favory R, et al. *Adverse events during intrahospital transport of critically ill patients: incidence and risk factors.* Ann Intensive Care, 2013. 3(1):10.

41. Metheny NA, Dahms TE, Stewart BJ, et al. *Efficacy of dye-stained enteral formula in detecting pulmonary aspiration.* Chest, 2002. 122(1):276- 81.

42. Metheny NA, Chang Y-H, Ye JS, et al. *Pepsin as a marker for pulmonary aspiration.* Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses, 2002. 11(2):150- 4.

43. Metheny NA, Dahms TE, Chang Y-H, et al. *Detection of pepsin in tracheal secretions after forced small-volume aspirations of gastric juice.* J Parenter Enteral Nutr, 2004. 28(2):79- 84.

44. Bohman JK, Kor DJ, Kashyap R, et al. *Airway pepsin levels in otherwise healthy surgical patients receiving general anesthesia with endotracheal intubation.* Chest, 2013. 143(5):1407- 13.

45. Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G, et al. *Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients. A prospective study based on genomic DNA analysis.* Am J Respir Crit Care Med, 1997. 156(5):1647- 55.

46. Filloux B, Bedel A, Nseir S, et al. *Tracheal amylase dosage as a marker for microaspiration: a pilot study.* Minerva Anesthesiol, 2013. 79(9):1003- 10.

47. Weiss CH, Moazed F, DiBardino D, et al. *Bronchoalveolar lavage amylase is associated with risk factors for aspiration and predicts bacterial pneumonia.* Crit Care Med, 2013. 41(3):765- 73.

48. Nseir S, Zerimech F, Fournier C, et al. *Continuous control of tracheal cuff pressure and microaspiration of gastric contents in critically ill patients.* Am J Respir Crit Care Med, 2011. 184(9):1041- 7.

49. Jaillette E, Brunin G, Girault C, et al. *Impact of tracheal cuff shape on microaspiration of gastric contents in intubated critically ill patients: study protocol for a randomized controlled trial.* Trials, 2015. 16:429.

50. Nseir S, Zerimech F, De Jonckheere J, et al. *Impact of polyurethane on variations in tracheal cuff pressure in critically ill patients: a prospective observational study.* Intensive Care Med, 2010. 36(7):1156- 63.

51. Lee AL, Button BM, Denehy L, et al. *Proximal and distal gastro-oesophageal*

reflux in chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. Respirol Carlton Vic, 2014. 19(2):211- 7.

52. Zanella A, Scaravilli V, Isgrò S, et al. *Fluid leakage across tracheal tube cuff, effect of different cuff material, shape, and positive expiratory pressure: a bench-top study.* Intensive Care Med, 2011. 37(2):343- 7.

53. Pitts R, Fisher D, Sulemanji D, et al. *Variables affecting leakage past endotracheal tube cuffs: a bench study.* Intensive Care Med, 2010. 36(12):2066- 73.

54. Gadel AA, Mostafa M, Younis A, et al. *Esophageal motility pattern and gastro-esophageal reflux in chronic obstructive pulmonary disease.* Hepatogastroenterology, 2012. 59(120):2498- 502.

55. Liang B-M, Feng Y-L. *Association of gastroesophageal reflux disease symptoms with stable chronic obstructive pulmonary disease.* Lung, 2012. 190(3):277- 82.

56. De Godoy A, Yokota C, Araújo I, et al. *Can manual hyperinflation maneuvers cause aspiration of oropharyngeal secretions in patients under mechanical ventilation?* Rev Bras Anesthesiol, 2011. 61(5):556- 60.

57. McClave SA, DeMeo MT, DeLegge MH, et al. *North American Summit on Aspiration in the Critically Ill Patient: consensus statement.* J Parenter Enteral Nutr, 2002. 26(6 Suppl):S80-85.

58. Schvarcz E, Palmér M, Aman J, et al. *Physiological hyperglycemia slows gastric emptying in normal subjects and patients with insulin-dependent diabetes mellitus.* Gastroenterology, 1997. 113(1):60- 6.

59. Samsom M, Bharucha A, Gerich JE, et al. *Diabetes mellitus and gastric emptying: questions and issues in clinical practice.* Diabetes Metab Res Rev, 2009. 25(6):502- 14.

60. Thibault R, Pichard C, Wernerman J, et al. *Cardiogenic shock and nutrition: safe?* Intensive Care Med, 2011. 37(1):35- 45.

61. Gatt M, MacFie J, Anderson ADG, et al. *Changes in superior mesenteric artery blood flow after oral, enteral, and parenteral feeding in humans.* Crit Care Med, 2009. 37(1):171- 6.

62. Rokyta R, Matějovic M, Krouzecký A, et al. *Enteral nutrition and hepatosplanchnic region in critically ill patients - friends or foes?* Physiol Res Acad Sci Bohemoslov, 2003. 52(1):31- 7.

63. Brisard L, Le Gouge A, Lascarrou J-B, et al. *Impact of early enteral versus*

parenteral nutrition on mortality in patients requiring mechanical ventilation and catecholamines: study protocol for a randomized controlled trial (NUTRIREA-2). Trials. 2014. 15:507.

64. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NEP, et al. *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care.* Clin Nutr Edinb Scotl, 2006. 25(2):210- 23.

65. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. *Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.).* J Parenter Enteral Nutr, 2016. 40(2):159- 211.

66. Teramoto S, Yoshida K, Hizawa N. *Update on the pathogenesis and management of pneumonia in the elderly-roles of aspiration pneumonia.* Respir Investig, 2015. 53(5):178- 84.

67. Ebihara S, Sekiya H, Miyagi M, et al. *Dysphagia, dystussia, and aspiration pneumonia in elderly people.* J Thorac Dis, 2016. 8(3):632- 9.

68. Kikawada M, Iwamoto T, Takasaki M. *Aspiration and infection in the elderly : epidemiology, diagnosis and management.* Drugs Aging, 2005. 22(2):115- 30.

69. van der Maarel-Wierink CD, Vanobbergen JNO, Bronkhorst EM, et al. *Risk factors for aspiration pneumonia in frail older people: a systematic literature review.* J Am Med Dir Assoc, 2011. 12(5):344- 54.

70. Adnet F, Baud F. *Relation between Glasgow Coma Scale and aspiration pneumonia.* Lancet, 1996. 348(9020):123- 4.

71. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, et al. *Body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial.* Lancet 1999. 354(9193):1851- 8.

72. Alexiou VG, Ierodiakonou V, Dimopoulos G, et al. *Impact of patient position on the incidence of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials.* J Crit Care, 2009. 24(4):515- 22.

73. Wang L, Li X, Yang Z, et al. *Semi-recumbent position versus supine position for the prevention of ventilator-associated pneumonia in adults requiring mechanical ventilation.* Cochrane Database Syst Rev. 2016. CD009946.

74. Kölbel CB, Rippel K, Klar H, et al. *Esophageal motility disorders in critically ill patients: a 24-hour manometric study.* Intensive Care Med, 2000. 26(10):1421- 7.

75. Nseir S, Makris D, Mathieu D, et al. *Intensive Care Unit-acquired infection as a side effect of sedation.* Crit Care, 2010. 14(2):R30.

76. Saito T. *Risk Factors of Perioperative Pulmonary Aspiration Related to Anesthesia, Devices and Operation*. Masui, 2016. 65(1):29- 36.
77. Asai T, Isono S. *Residual neuromuscular blockade after anesthesia: a possible cause of postoperative aspiration-induced pneumonia*. *Anesthesiology*, 2014. 120(2):260- 2.
78. Cedborg A, Sundman E, Bodén K, et al. *Pharyngeal function and breathing pattern during partial neuromuscular block in the elderly: effects on airway protection*. *Anesthesiology*, 2014. 120(2):312- 25.
79. Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA, et al. *Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center*. *Crit Care Med*, 2003. 31(5):1312- 7.
80. Lucangelo U, Zin WA, Antonaglia V, et al. *Effect of positive expiratory pressure and type of tracheal cuff on the incidence of aspiration in mechanically ventilated patients in an intensive care unit*. *Crit Care Med*, 2008. 36(2):409- 13.
81. Dave MH, Frotzler A, Madjdpour C, et al. *Massive aspiration past the tracheal tube cuff caused by closed tracheal suction system*. *J Intensive Care Med*, 2011. 26(5):326- 9.
82. Beuret P, Philippon B, Fabre X, et al. *Effect of tracheal suctioning on aspiration past the tracheal tube cuff in mechanically ventilated patients*. *Ann Intensive Care*, 2012. 2(1):45.
83. Lizy C, Swinnen W, Labeau S, et al. *Cuff pressure of endotracheal tubes after changes in body position in critically ill patients treated with mechanical ventilation*. *Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses*, 2014. 23(1):1-8.
84. Lau ACW, Lam SM, Yan WW. *Benchtop study of leakages across the Portex, TaperGuard, and Microcuff endotracheal tubes under simulated clinical conditions*. *Hong Kong Med J Xianggang Yi Xue Za Zhi Hong Kong Acad Med*, 2014. 20(1):7- 15.
85. Lewis K, Alqahtani Z, McIntyre L, et al. *The efficacy and safety of prokinetic agents in critically ill patients receiving enteral nutrition: a systematic review and meta-analysis of randomized trials*. *Crit Care*, 2016. 20(1):259.
86. Elliott D, Elliott R, Burrell A, et al. *Incidence of ventilator-associated pneumonia in Australasian intensive care units: use of a consensus-developed clinical surveillance checklist in a multisite prospective audit*. *BMJ Open*, 2015. 5(10):e008924.

87. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, et al. *Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2014. 35(8):915- 36.

AUTEUR : DEGROOTE Thècle

Date de Soutenance : 19 octobre 2016

Titre de la Thèse : La bronchopneumopathie chronique obstructive est-elle un facteur de risque de microinhalation chez le patient sous ventilation invasive en réanimation ?

Thèse - Médecine - Lille - 2016

Cadre de classement : Anesthésie-Réanimation

DES Anesthésie Réanimation

Mots-clés : microinhalation, patient intubé, bronchopneumopathie chronique obstructive, réanimation

Rationnel: La microinhalation gastrique et oropharyngée chez le patient intubé est fréquente en réanimation; elle joue un rôle essentiel dans la survenue des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM). Le patient avec bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) présente, à l'état basal, un risque important de microinhalation (reflux gastro-oesophagien, dyssynergie pharyngo-laryngée) qui est théoriquement majoré lors du recours à la ventilation invasive. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer si la BPCO est un facteur de risque de microinhalation globale abondante (MIGA) chez le patient intubé et ventilé en réanimation.

Matériel et méthodes: Ce travail collige les données de deux études interventionnelles prospectives multicentriques évaluant la microinhalation chez le patient intubé. Les données relatives à la BPCO ont été recueillies rétrospectivement afin de compléter les données préexistantes. La microinhalation gastrique et oropharyngée était diagnostiquée respectivement par les dosages quantitatifs de la pepsine et de l'amylase salivaire dans les aspirations trachéales. La MIGA était définie comme la présence à taux significatif de pepsine (>200 ng/mL) et/ou d'amylase (>1685 UI/L) dans plus de 30% des aspirations trachéales. La recherche des facteurs de risque indépendants de MIGA a nécessité une analyse univariée puis multivariée des variables collectées.

Résultats: Sur les 448 patients de l'étude, 415 ont été analysés dont 95 patients avec BPCO. 360 patients (87%) présentaient une MIGA. Ni le diagnostic, ni la gravité spirométrique, ni les traitements spécifiques de la BPCO n'étaient retrouvés comme facteurs de risque de MIGA. En analyse univariée, l'âge, le diabète, un score de Glasgow bas, l'absence de recours aux amines vasopressives ou aux curares étaient identifiés comme facteurs de risque. Après analyse multivariée, l'âge élevé était retrouvé comme facteur de risque indépendant de MIGA (OR [IC 95%]=1,03 [1,01-1,05], p<0,001); un score de Glasgow élevé (OR [IC 95%]=0,93 [0,86-0,99], p=0,038) et l'administration de curares (OR [IC95%]=0,46 [0,23-0,90], p=0,02) étaient significativement associés à une moindre survenue de MIGA. La présence de MIGA n'était pas associée à une majoration de la durée de ventilation invasive, de la durée de séjour, du risque de PAVM ou d'une surmortalité.

Conclusion: Cette étude n'a pas montré de risque accru de microinhalation chez le patient BPCO intubé, quel qu'en soit le stade.

Composition du Jury :

Président: Professeur Raphaël FAVORY

**Asseseurs: Professeur Saad NSEIR, Professeur Éric KIPNIS,
Docteur Jean-François BERVAR, Docteur Emmanuelle JAILLETTE**

Directrice de thèse : Docteur Emmanuelle JAILLETTE