



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Les critères de pneumonie communautaire aigue de l'IDSA permettent-ils de différencier pneumonies d'inhalation bactériennes et pneumopathies chimiques chez les patients sous ventilation mécanique pour coma toxique, recevant une antibiothérapie probabiliste pour suspicion d'inhalation ?

Présentée et soutenue publiquement le 17 juin à 18 heures
au Pôle Recherche

Par Quentin DELFORGE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Saad NSEIR

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Eric KIPNIS

Monsieur le Docteur Emmanuel ROBIN

Monsieur le Docteur Benoît VOISIN

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Benoît VOISIN

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

Liste des abréviations utilisées

AET : Aspirations Endotrachéales

BMR : Bactéries Multi-Résistantes

CHRU : Centre Hospitalier Régional et Universitaire

CRP : C- Reactive protein

FiO₂ : Fraction inspirée en oxygène

GCS : Glasgow Coma Scale

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

IGS2 : Index de Gravité simplifié 2

IMV : Intoxication Médicamenteuse Volontaire

PaO₂ : Pression artérielle en oxygène

PC : Pneumopathie chimique

PCT : Procalcitonine

PCR : Polymerase chain reaction

PdV : Perte de vue

PI : Pneumopathie d'inhalation

PIB : Pneumonie d'inhalation bactérienne

Se : Sensibilité

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue

SMUR : Service Mobile d'Urgence et de Réanimation.

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

Sp : Spécificité

VM : Ventilation mécanique

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

Plan

I. Introduction	1
A. Rationnel scientifique	1
1. Données sur les intoxications	1
2. Définition des pneumopathies d'inhalation	1
3. Diagnostics clinique et biologique.....	3
4. Inhalation et microbiologie	4
5. Problématique liée à la prescription d'antibiotiques.....	4
B. Objectifs de l'étude	5
1. Objectif principal	5
2. Objectifs secondaires	6
II. Matériels et Méthodes	6
A. Type d'étude	6
B. Population étudiée	7
1. Critères d'inclusion dans l'étude	7
2. Critères d'exclusion de l'étude.....	7
C. Schéma de l'étude	7
1. Recueil de données démographiques et médicales	7
2. Données sur l'intoxication.....	8
3. Phase pré hospitalière	8
4. Admission en réanimation	8
5. Données bactériologiques	8
6. Données concernant l'antibiothérapie	9
7. Données de fin de séjour.....	9
D. Analyse statistique	9

III. Résultats	10
A. Caractéristiques de la population étudiée	10
B. Comparaison des deux populations	13
C. Résultat de l'objectif principal	15
D. Résultats secondaires	15
IV. Discussion	19
V. Conclusion	23
VI. Bibliographie	24

I. Introduction

A. Rationnel scientifique

1. Données sur les intoxications

En France, entre 2016 et 2017, 89000 patients ont été hospitalisés pour tentative d'autolyse. Le mode opératoire le plus fréquent était l'intoxication médicamenteuse volontaire (87% chez les femmes et 75% chez les hommes). Les benzodiazépines et les antidépresseurs étaient les principales molécules utilisées, avec des prévalences respectives de 60 et 10% (1).

La mortalité de ces intoxications restait faible aux alentours de 1,2% mais pouvait atteindre 10% lors des intoxications graves, souvent secondaires à l'ingestion de toxiques cardiotropes responsables d'états de choc réfractaires (2).

Entre 2014 et 2015, le pôle de réanimation du CHRU de Lille dénombrait 2993 hospitalisations en réanimation ou surveillance continue pour tentative d'autolyse médicamenteuse parmi lesquelles 49 se soldaient par un décès du patient soit une mortalité de 1,6% (3).

Lors des intoxications médicamenteuses, un des symptômes les plus fréquents entraînant une hospitalisation en secteur de réanimation est le trouble de vigilance, pouvant évoluer jusqu'au coma défini par un score de Glasgow inférieur ou égal à 7. Ce coma est souvent rapidement réversible avec l'élimination métabolique du toxique ingéré. Cependant, il peut être à l'origine de complications graves, notamment les pneumopathies d'inhalation (PI), assombrissant le pronostic des patients.

Dans une étude réalisée par *Baud et al.* en 1996, il était mis en évidence une majoration du risque d'inhalation avec la diminution du score de Glasgow (4).

2. Définition des pneumopathies d'inhalation

Cette inhalation, dont les causes peuvent être multiples (ORL avec altération de l'état bucco-dentaire facilitant la pullulation microbienne, troubles de la déglutition, atteintes laryngées, mais aussi neurologiques avec l'altération de l'état de vigilance...), résulte du passage de sécrétions

oropharyngées ou gastriques dans l'arbre trachéo-bronchique avec en conséquence un tableau de PI pouvant prendre de multiples aspects cliniques, allant de la simple toux jusqu'au tableau de syndrome détresse respiratoire aiguë (SDRA).

Ces PI sont à l'origine d'un nombre non négligeable des pneumonies communautaires hospitalisées avec une prévalence estimée à 15% dans certaines séries (5).

Dans une étude réalisée en 2018 par *Lindenauer et al.*, l'auteur mettait en évidence une surmortalité des PI par rapport aux autres pneumonies communautaires : 29,4% versus 11,6% (6). La responsabilité directe de ces PI dans la surmortalité reste toutefois difficile à évaluer compte tenu des pathologies et des comorbidités sous-jacentes présentées par ces patients. Ces données soulignent l'intérêt d'un diagnostic rapide pour une prise en charge optimale.

Le terme générique de PI regroupe 2 entités distinctes, décrites par Marik en 2001, à la physiopathologie différente mais à la symptomatologie commune (7) compliquant la prise en charge tant diagnostique que thérapeutique.

- **La pneumopathie chimique (PC) :**

Elle résulte du passage de liquide acide d'origine gastrique dans les voies aériennes, à l'origine d'une destruction parenchymateuse directe, entretenue secondairement par un recrutement cellulaire local et l'activation de la cascade inflammatoire à l'origine de la production de radicaux libres, cause de lésions pulmonaires sévères.

- **La pneumonie d'inhalation bactérienne (PIB) :**

A l'inverse, la PIB se développe secondairement à l'inhalation de sécrétions colonisées, en provenance des cavités oropharyngées à l'origine d'un ensemencement puis du développement d'un inoculum bactérien au sein du parenchyme pulmonaire. Cet inoculum est responsable d'une pneumonie infectieuse avec lésions pulmonaires pouvant également être sévères.

3. Diagnostics clinique et biologique

Différencier ces deux syndromes aspiratifs peut s'avérer difficile en pratique. En effet malgré des physiopathologies différentes, PC et PIB partagent une symptomatologie commune que l'on retrouve dans la définition des pneumonies communautaires aiguës donnée par l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) et l'American Thoracic Society (ATS) (8).

Ainsi une pneumonie communautaire aiguë est diagnostiquée devant l'association de :

2 critères ou plus parmi :

- T°C > 38,5°C ou < 36°C,
- hyperleucocytose > 10G/L ou leucopénie < 4G/L,
- sécrétions purulentes

ET

- présence d'un infiltrat radiologique.

La différenciation des 2 entités nécessite aujourd'hui la mise en évidence microbiologique d'un germe sur les cultures d'aspirations endotrachéales (AET). En effet les tests biologiques classiques (dosage de la C-Reactive Protein (CRP), de la Procalcitonine (PCT)) ainsi que le dosage de l'Amylase dans les AET ont été mis en échec (9).

Malheureusement les résultats de la mise en culture des AET ne sont obtenus que tardivement dans la prise en charge du patient, parfois plusieurs jours après le recueil, ne permettant pas une discrimination rapide des deux tableaux.

Ainsi, la potentielle gravité d'une PIB non traitée et l'absence de possibilité diagnostique fiable et rapide amènent donc bon nombre de praticiens à prescrire une antibiothérapie probabiliste dès la suspicion d'un syndrome aspiratif (10).

4. Inhalation et microbiologie

Les premières études concernant la bactériologie des PIB ont été réalisées dans les années 1970. Ces dernières ont mis en évidence une prépondérance des germes anaérobies dans les sécrétions bronchiques des patients victimes d'inhalation (11,12). Ces études s'intéressaient à une population de patients dont la plupart souffraient de troubles neurologiques chroniques avec des troubles de déglutition.

Au fil des années, d'autres études se sont intéressées à la microbiologie des inhalations. Ces dernières retrouvaient un changement de profil des germes responsables de PIB, avec une forte prévalence de *Staphylococcus Aureus*, *Haemophilus Influenzae* et *Streptococcus Pneumoniae* (13). Ces germes étant commensaux des cavités pharyngées, ces résultats confirment le mécanisme physiopathologique des PIB.

5. Problématique liée à la prescription d'antibiotiques

L'inhalation est donc à l'origine d'une forte prescription d'antibiothérapie dans les services hospitaliers.

Dans une étude de pratique réalisée aux États-Unis en 2001, *Rebuck and al.* rapportaient une prescription d'antibiotiques dans 78 % des cas d'inhalation confirmée et 51,9% en cas de suspicion. On assistait même à une prescription de bi-antibiothérapie dans 46% des cas d'inhalation confirmée, et ce en l'absence de processus infectieux prouvé (10).

L'antibiothérapie utilisée repose dans les tableaux communautaires sur une bêta-lactamine large spectre associée à un inhibiteur de bêta-lactamase ou à la clindamycine en cas d'allergie. En cas d'inhalation en contexte nosocomial, il convient de prescrire une bêta-lactamine / inhibiteur de bêta-lactamase ayant une activité anti pyocyanique associée à un aminoside ou une fluoroquinolone.

Cette antibiothérapie expose à une forte pression de sélection bactérienne, facilitant l'émergence de Bactéries Multi-Résistantes (BMR) et augmentant la morbi-mortalité.

Dans l'optique d'une réduction de consommation d'antibiotiques et de contrôle de l'émergence de mutants résistants, les sociétés savantes recommandent une réévaluation précoce des antibiothérapies, la décrémentation si possible, dès réception des antibiogrammes et l'arrêt en cas de prélèvements infectieux négatifs.

En 2017, *Lascarrou et al.* montraient que l'antibiothérapie pouvait être arrêtée sans risques chez les patients atteints de PC (14).

Dans une étude récente de 2018, *Dragan et al.* déclaraient qu'une antibiothérapie probabiliste n'empêchait pas le développement secondaire d'une PIB en cas de PC, mais augmentait la pression de sélection et le risque d'escalade thérapeutique en cas d'infection secondaire (15).

Une prescription raisonnée d'antibiothérapie est donc plus que jamais nécessaire. Devant la grande variabilité de tableaux cliniques que peuvent prendre les PI et devant la potentielle gravité de ces dernières, il apparaît indispensable de parvenir à différencier la PC de la PIB. Il existe peu de données dans la littérature permettant de différencier de manière sûre les deux tableaux. La grande hétérogénéité des populations étudiées, tant en termes de données démographiques que d'étiologies responsables (coma toxique, troubles de déglutition des pathologies ORL et neurologiques chroniques...) est un frein à l'obtention de données diagnostiques fiables.

A notre connaissance, il n'existe aucune étude récente s'intéressant spécifiquement aux PI de patients hospitalisés pour coma d'origine toxique.

B. Objectifs de l'étude

1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer si l'identification des critères cliniques de pneumonie communautaire aigue tels qu'ils ont été définis par l'IDSA, permet de différencier précocement PC et PIB chez les patients bénéficiant d'une ventilation mécanique (VM) pour coma toxique et recevant une antibiothérapie pour suspicion de PI.

2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude épidémiologique centrée sur les patients admis en réanimation pour coma toxique, intubés, ventilés et suspects de PI sont :

- d'étudier le devenir des patients hospitalisés pour coma toxique et suspects de PI en terme de mortalité, de durée de séjour, de durée de VM et de jours d'hospitalisation sans VM,
- de réaliser un relevé de l'écologie des PIB,
- d'observer les pratiques en terme d'antibiothérapie,
- d'étudier les performances diagnostiques des critères cliniques de pneumonies communautaires aiguës de l'IDSA dans ce contexte.

II. Matériels et Méthodes

A. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude épidémiologique rétrospective, monocentrique, incluant des patients hospitalisés entre 2013 et 2017 dans le pôle de réanimation du Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Lille.

Le recueil des données a été réalisé en croisant les informations issues de deux sources différentes :

- la base de codage des actes et diagnostics du CHRU de Lille permettant de regrouper les patients hospitalisés pour une intoxication médicamenteuse ou chimique, volontaire ou non et ayant bénéficié d'une VM invasive.
- les informations issues du logiciel informatique d'hospitalisation du pôle de réanimation du CHRU de Lille en associant le fait de recevoir une antibiothérapie probabiliste et de bénéficier d'une VM.

B. Population étudiée

1. Critères d'inclusion dans l'étude

Étaient incluables dans l'étude :

- les patients de plus de 18 ans,
- hospitalisés en réanimation pour la prise en charge d'un coma toxique,
- nécessitant une intubation et une VM invasive,
- recevant une antibiothérapie probabiliste pour suspicion de PI, après réalisation de prélèvements bactériologiques.

2. Critères d'exclusion de l'étude

Étaient exclus de l'étude :

- les sujets mineurs,
- les patients atteints de pathologies neurologiques dégénératives,
- les sujets ayant reçu une antibiothérapie préalable à l'admission.

C. Schéma de l'étude

1. Recueil de données démographiques et médicales

Lors de la prise en charge, les informations suivantes étaient recueillies pour tous les patients :

- l'âge,
- les scores de gravité en réanimation : Index de Gravité Simplifiée (IGS II) et Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) à l'admission,
- une éventuelle immunodépression (insuffisance rénale chronique, diabète, éthylisme chronique),
- la prise chronique d'inhibiteurs de pompe à protons (IPP),
- une prise éventuelle d'antibiotique dans les 3 derniers mois précédant l'hospitalisation.

2. Données sur l'intoxication

Concernant l'intoxication, les données suivantes étaient colligées :

- la date et l'heure supposées de l'ingestion,
- la durée de perte de vue supposée,
- la nature supposée des substances ingérées et le caractère polymédicamenteux.

3. Phase pré hospitalière

Les données suivantes étaient extraites de la feuille d'intervention du Service Mobile d'Urgence et de Réanimation (SMUR) :

- la survenue d'une détresse respiratoire,
- le score de Glasgow à la prise en charge,
- la nécessité d'une intubation oro-trachéale.

4. Admission en réanimation

A l'arrivée dans les services de déchocage médical ou de réanimation, les informations cliniques et paracliniques suivantes étaient recueillies :

- le score de Glasgow,
- la présence d'un état de choc, défini par :
 - > une hypotension artérielle < 90 mmHg de pression artérielle systolique (PAS) et une pression artérielle diastolique (PAD) < 40 mmHg,
 - > une hyperlactatémie > 2 mmol/L ou un besoin en support vasopresseur ou inotrope.
- la présence de critères de pneumonie tels qu'ils ont été définis par l'IDSA.

5. Données bactériologiques

Concernant les prélèvements bactériologiques, les informations suivantes étaient relevées :

- la présence de germes ou non et leur identification,

6. Données concernant l'antibiothérapie

Les principales molécules utilisées en antibiothérapie probabiliste ont été identifiées. La durée de cette antibiothérapie et les éventuelles modifications (arrêt du traitement, changement d'antibiothérapie) étaient également relevées.

7. Données de fin de séjour

Lors de la sortie du patient, étaient colligées :

- la survenue du décès ou non,
- la durée de séjour,
- la durée de VM,
- la colonisation à BMR.

D. Analyse statistique

La normalité de la distribution des variables quantitatives était testée par la méthode Kolmogorov-Smirnova. Les variables quantitatives étaient décrites par la moyenne et l'écart - type en cas de distribution Gaussienne, ou par la médiane et l'interquartile dans le cas contraire. Les variables numériques étaient comparées selon la méthode de Student en cas de distribution normale et de Mann-Whitney en cas de distribution non Gaussienne. La comparaison pour les données qualitatives entre les groupes PC et PIB était établie à partir du test du Khi-deux ou de Fisher. Un $p < 0,05$ était nécessaire pour affirmer une significativité statistique.

Les différents calculs ont été réalisés avec le logiciel SPSS version 23.

III. Résultats

A. Caractéristiques de la population étudiée

Sur la durée de notre étude 131 patients ont été inclus. Les caractéristiques de la population étudiée sont résumées dans le **tableau I**. L'âge moyen était de 45,8 +/-15,9 ans. Quarante-vingts patients étaient de sexe féminin soit 61,8%. L'indice de masse corporelle (IMC) médian était de 27 [23-30]. L'IGS2 moyen à l'admission était de 54,47 +/- 15,79. Le score de SOFA médian était de 7 [5-8]. Une immunodépression était notée chez 14,5% des patients. La prise chronique d'IPP concernait 27 patients soit 20,6% de la population.

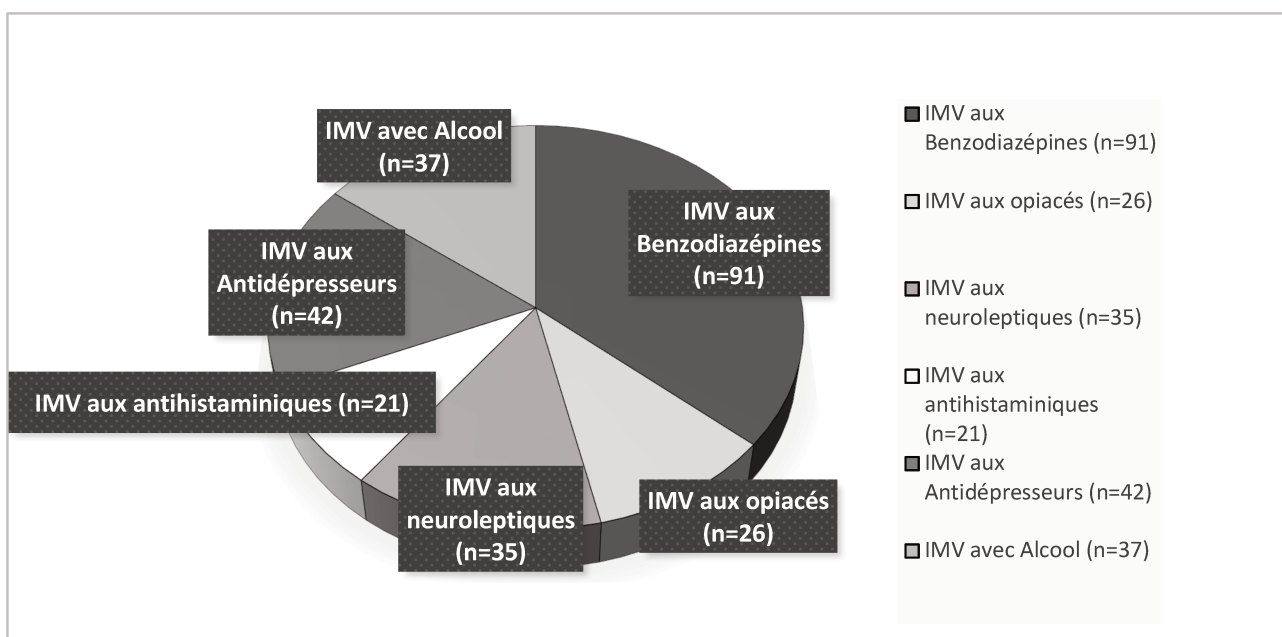
	Population étudiée
Âge moyen +/-DS	45,8 +/- 15,9
Sexe H n (%) / F n (%)	50(38,2) / 81(61,8)
IMC [25%-75%]	27 [23-30]
IGS II +/-DS	54,47 +/- 15,79
SOFA [25%-75%]	7 [5-8]
Immunodépression n (%)	19 (14,5%)
Prise chronique d'IPP n (%)	27 (20,6%)

Tableau I Caractéristiques démographiques de la population.

DS : déviation standard ; IMC : Indice de masse corporelle ; IGS 2 : Indice de Gravité Simplifiée 2 ; SOFA : Sequential Organ Failure Assessment ; IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons.

L'intoxication était polymédicamenteuse chez 97 patients soit 74 % des cas. Les différentes molécules utilisées sont présentées dans la **figure 1**. Les benzodiazépines étaient les molécules principalement utilisées (69,5 % des cas) suivies par les antidépresseurs (32,1%) et les neuroleptiques (26,7%).

Figure 1 : Principales classes médicamenteuses utilisées dans les intoxications médicamenteuses volontaires (IMV).



Concernant la prise en charge par le SMUR, on note que 51 patients (38,9%) avaient été perdus de vue depuis plus de 6 heures. Le score de Glasgow médian à la prise en charge était de 5 [3-11]. Trente-neuf patients (29,8% des cas) cumulaient un Glasgow inférieur à 8 et une perte de vue > 6h. Des vomissements étaient objectivés chez 24 patients soit 18,3% des cas. Trente et un patients étaient en détresse respiratoire lors de la prise en charge extra hospitalière (23,7%). L'intubation orotrachéale lors de la prise en charge pré hospitalière était nécessaire chez 85 patients soit 64,9% des cas. Les principales données de la prise en charge par les services du SMUR sont résumées dans le **tableau II**.

	Population étudiée (n=131)
GCS de prise en charge [25%-75%]	5 [3-11]
Détresse respiratoire n (%)	31 (23,7%)
PdV > 6h n (%)	51 (38,9%)
GCS < 8 + PdV > 6h n (%)	39 (29,8%)
Vomissements n (%)	24 (18,3%)
Intubation oro-trachéale n (%)	85 (64,9%)

Tableau II. Données d'intervention pré-hospitalière

GCS : Glasgow Coma Scale ; PdV : Perte de vue

A l'admission au déchochage médical, 46 patients remplissaient les critères d'état de choc selon sa définition usuelle, soit 35,1% de la population étudiée. Une hypoxémie sévère (rapport PaO₂/FiO₂ (P/F) < 200) était présente chez 41,2 % des patients admis au déchochage. La CRP médiane était de 11 mg/L [0,1-33] et la PCT médiane de 0,35 ng/ml [0-1,57]. Trente-quatre des 131 patients inclus (26%) avaient des critères cliniques et radiologiques permettant de définir une pneumonie communautaire aigue selon la définition donnée par l'IDSA. Enfin un germe était retrouvé, établissant ainsi le diagnostic de PIB chez 32 patients soit une incidence de 24,4%. Les données recueillies en réanimation sont colligées dans le **Tableau III**.

	Population étudiée (n=131)
P/F<200 n (%)	54 (41,2%)
Etat de choc n (%)	46 (35,1%)
Critères de pneumonie n (%)	34 (26%)
CRP (mg/L) [25%-75%]	11 [0,1-33]
PCT (ng/ml) [25%-75%]	0,35 [0-1,57]
Germe n (%)	32 (24,4%)

Tableau III. Données issues de l'admission au déchochage médical

P/F Rapport PaO₂/FiO₂ ; CRP : C- Reactive Protein ; PCT : Procalcitonine

B. Comparaison des deux populations

Les principaux résultats sont présentés dans le **tableau IV**. Dans la population étudiée, 32 patients présentaient une culture d'AET positive, soit une incidence rapportée de PIB de 24,4%. Les 99 patients restants (75,6%) étaient considérés comme atteints de PC. Dans notre étude, la prise chronique d'IPP n'était pas différente significativement ($p=0,765$) entre les deux groupes. La prise d'antidépresseurs était statistiquement plus importante chez les patients atteints de PC que chez les PIB (37,3% vs 15,6%, $p=0,022$). Il n'existait aucune différence statistique concernant les autres molécules utilisées dans la population. La gravité initiale jugée par les scores IGS2 et SOFA n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes (IGS2 : 54,26 +/- 15,84 pour les PC et 55,09 +/- 15,89 pour les PIB, $p=0,797$; SOFA : 6 [4-8] pour les PC et 7 [5-9] pour les PIB $p=0,285$). Chez les patients présentant une détresse respiratoire aiguë à la prise en charge par le SMUR, 22,6% des patients présentaient secondairement une PIB contre 77,4% une PC ($p=0,828$). Il n'existait aucune différence entre les 2 groupes concernant la nécessité d'intubation orotrachéale par le SMUR ($p=0,239$) ni pour la présence d'un état de choc à l'admission ($p=0,920$). Le score de Glasgow à la prise en charge ne variait pas de manière significative entre les deux groupes PIB et PC (6,5 [3-13] et 4 [3-9] $p=0,548$). Un score de Glasgow inférieur à 8 était retrouvé chez 59,4% des patients atteints de PIB contre 68,7% des patients atteints de PC ($p=0,391$). La gravité de l'état respiratoire évaluée par le rapport P/F < 200 n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes PIB et PC (27,8% vs 72,2%, $p=0,455$). De manière intéressante chez les 62 patients chez qui elle était dosée, la CRP était plus élevée dans le groupe PIB et ce, de manière significative 52,5 mg/L ([4,75-80,5 mg/L] contre 9 mg/L [0,1-20,75 mg/L], $p=0,014$). L'association de la présence des critères de pneumonie et d'une CRP élevée ne permettait pas de discrimination significative sur le plan statistique ($p=0,504$). De même pour la PCT, relevée chez 46 patients ($p=0,126$).

	PIB (n=32)	PC (n=99)	p
Âge (années) +/-DS	43,28 +/- 14,38	46,66 +/- 16,36	0,299 *
Sexe Ratio H/F	0,78	0,57	0,455**
IGS II +/- DS	55,09 +/- 15,89	54,26 +/- 15,84	0,797*
SOFA [25%-75%]	7 [5-9]	6 [4-8]	0,285***
Prise d'IPP n (%)	6 (18,8%)	21 (21,2%)	0,765**
<u>Toxiques</u>			
Benzodiazépines n (%)	20 (62,50%)	71 (71,70%)	0,325**
Antidépresseurs n (%)	5 (15,60%)	37 (37,40%)	0,022**
Neuroleptiques n (%)	6 (18,80%)	(29,30%)	0,241**
<u>Pré-hospitalier</u>			
Glasgow de prise en charge [25%-75%]	6,5 [3-13]	4 [3-9]	0,548***
Glasgow < 8 n (%)	19 (59,40%)	68 (68,60%)	0,391**
Détresse respiratoire n (%)	7 (22,60%)	24 (24,50%)	0,828**
Nécessité Intubation orotrachéale n (%)	18 (56,30%)	67 (67,70%)	0,239**
<u>Admission au déchocage</u>			
Etat de Choc n (%)	11 (34,40%)	35 (35,40%)	0,92**
PaO2/FiO2 < 200 n (%)	15 (46,90%)	39 (39,40%)	0,455**
CRP (mg/l) [25%-75%]	52,5 [4,75-80,5]	9 [0,1- 20,75]	0,014***
PCT (ng/ml) [25%-75%]	0,91 [0,29-2,61]	0,185 [0-2,67]	0,126***
Critères de pneumonie de l'IDSA n (%)	13 (40,60%)	21 (21,20%)	0,029**

Tableau IV. Comparaison des deux populations.

DS : déviation standard ; * T de Student ; ** Khi deux ; *** Mann – Whitney ; PIB : Pneumonie d'inhalation bactérienne ; PC : Pneumopathie Chimique ; IGS II: Indice de Gravité Simplifiée II ; SOFA Sequential Organ Failure Assessment ; CRP : C-Reactive Protein ; PCT : Procalcitonine ; IDSA : Infectious Diseases Society of America

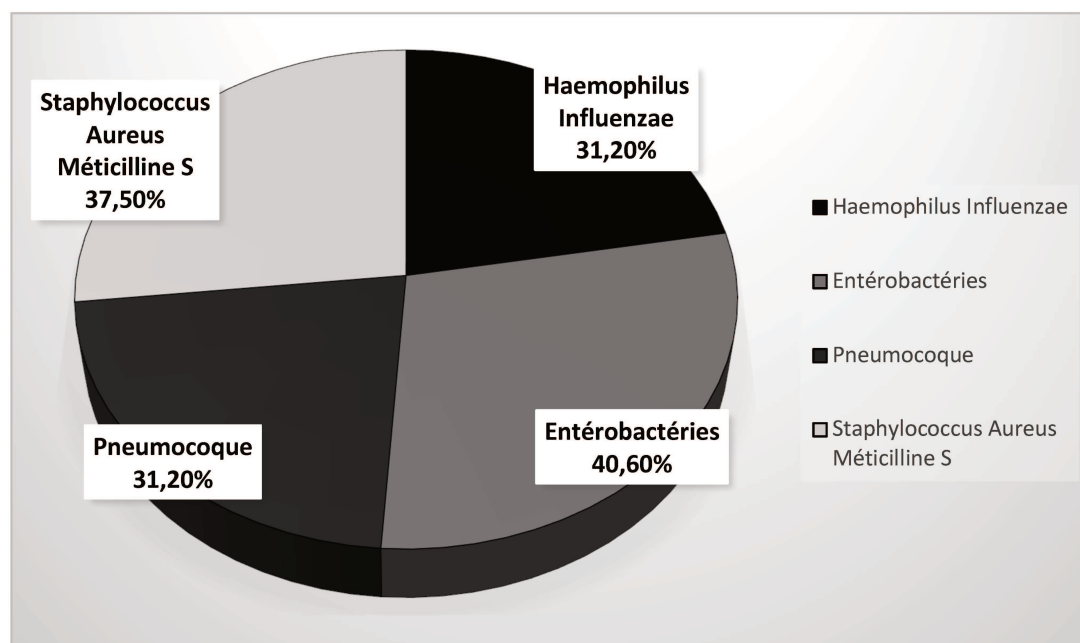
C. Résultat de l'objectif principal

Dans notre étude s'intéressant aux patients intubés et ventilés pour la survenue d'un coma toxique et recevant une antibiothérapie probabiliste pour une suspicion d'inhalation, il existe une différence significative entre les 2 groupes concernant la présence des critères de pneumonie communautaire aigue tels que définis par l'IDSA (PIB (13 patients, 40,6% des cas) vs PC (21 patients soit 21,2% des cas) $p=0,029$).

D. Résultats secondaires

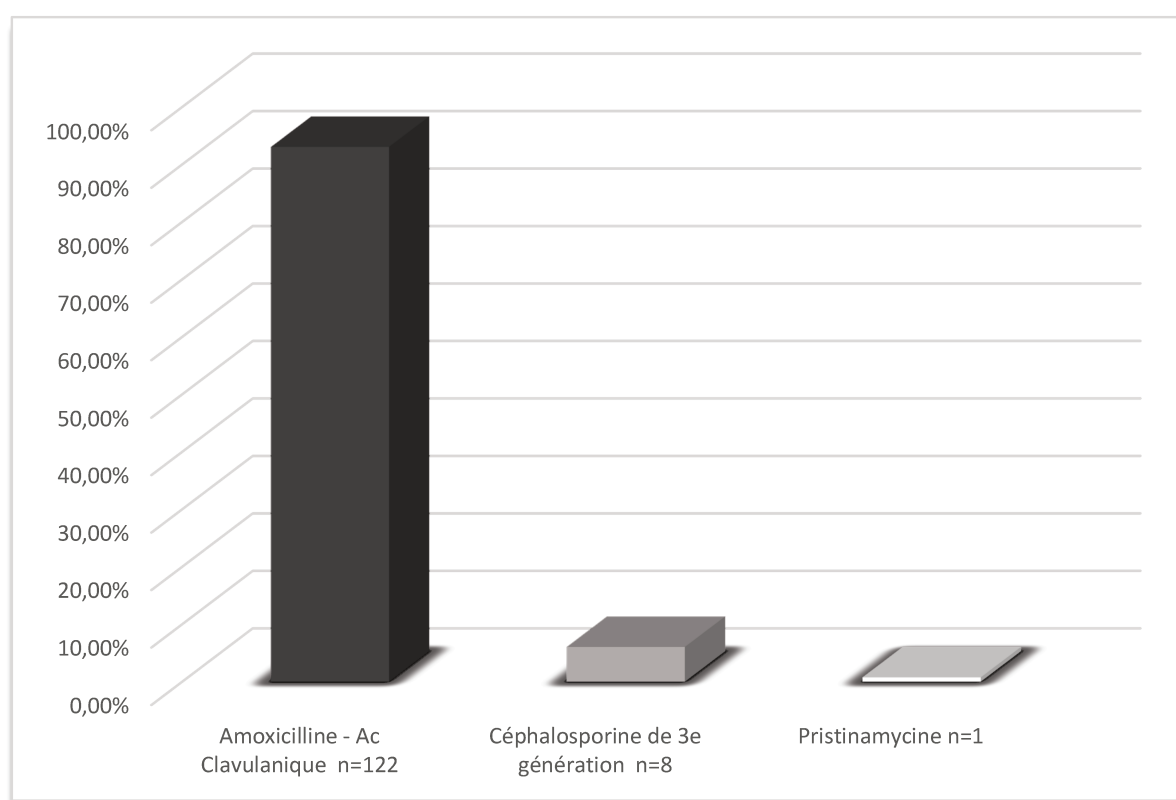
L'écologie bactérienne retrouvée chez les patients de notre étude est résumée dans la **figure 2**. Parmi les 32 patients ayant développé une PIB, la culture des AET mettait en évidence une prédominance d'Entérobactéries (40,6%) suivie par le *Staphylococcus Aureus Méricilline - Sensible* (SAMS) (37,5%) puis par l'*Haemophilus Influenzae* et le *Streptococcus Pneumoniae* (31,2%). Aucun germe anaérobie n'était retrouvé dans notre étude.

Figure 2 : Répartition des différents germes responsables de PIB



Concernant l'antibiothérapie probabiliste initiée, conformément aux recommandations des sociétés savantes, elle reposait dans la majorité des cas sur l'amoxicilline-acide clavulanique (93,1% des cas) puis sur l'utilisation de céphalosporines de 3^e génération (6,1%). Un seul cas d'utilisation de pristinamycine (0,8%) est à noter dans notre étude, en rapport avec une allergie aux bêta-lactamines. Les proportions des différentes molécules utilisées sont résumées dans la **figure 3**.

Figure 3 : Proportion des différents antibiotiques utilisés en probabiliste.



Les principaux résultats secondaires de notre étude sont présentés dans le **tableau V**.

Dans cette étude, la survenue d'une PIB était responsable d'une augmentation significative de la durée de ventilation mécanique (VM) par rapport aux PC (durée médiane 80 heures [50,8-159] vs 45 heures [25,5-88,5] $p=0,002$). Cet allongement de la durée de VM était à l'origine d'une augmentation significative de la durée de séjour des patients souffrants de PIB par rapport au groupe PC (6,50 jours [4,8-12,27] vs 4,7 jours [2,8-4,8] $p=0,01$). En effet, la durée de séjour sans

VM n'était pas différente entre les deux groupes étudiés (3,05 jours [1,92-4,8] dans le groupe PIB contre 2,2 jours [1,3-4,0] dans le groupe PC p=0,138). Dans notre travail, l'incidence de colonisation à BMR n'était pas différente entre le groupe PIB et le groupe PC (18,8% vs 11,1% p=0,264).

Dans notre population, la mortalité globale atteignait 6,1%. La comparaison des deux sous populations ne retrouvait aucune différence significative en termes de mortalité entre les patients atteints de PIB et les patients atteints de PC. (3% vs 7% p=0,679).

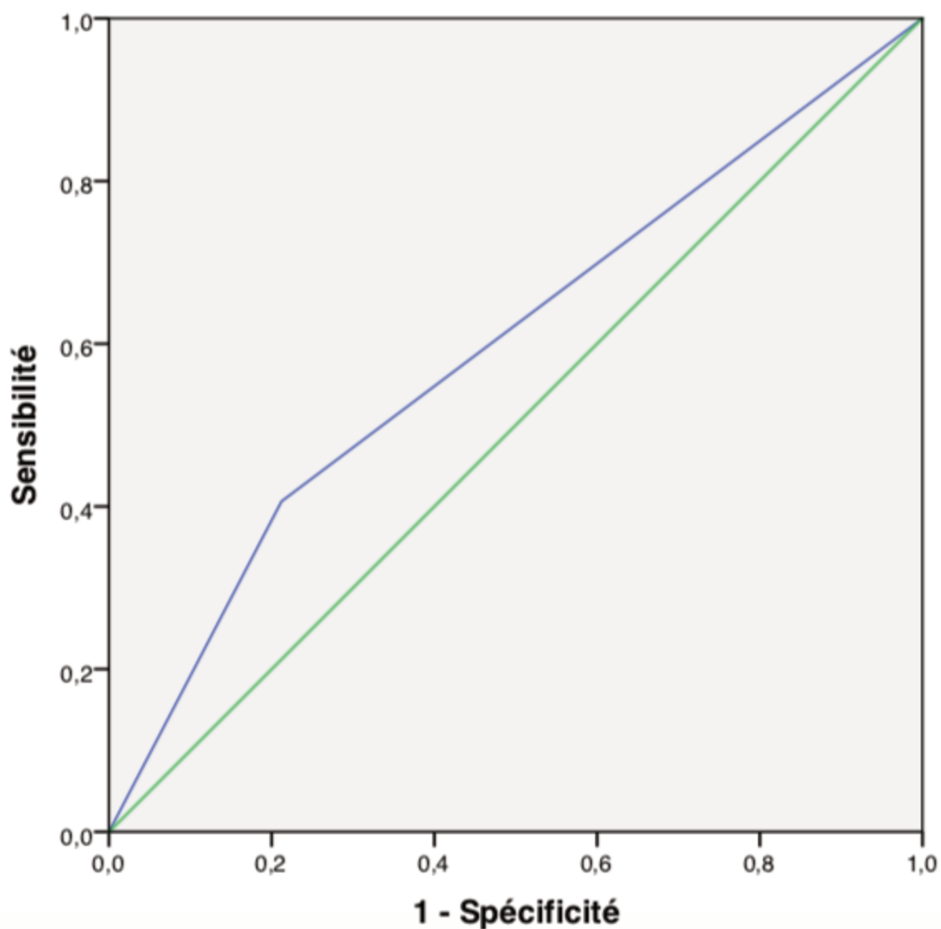
	PIB (n=32)	PC (n=99)	p
Durée de VM (heures) [25%-75%]	80 [50,8-159]	45 [25,5-88,5]	0,002*
Durée de séjour sans VM (jours) [25%-75%]	3,05 [1,92-4,8]	2,2 [1,3-4,0]	0,138*
Durée totale de Séjour (jours) [25%-75%]	6,5 [4,8-12,3]	4,7 [2,8-8,8]	0,01*
Incidence de BMR n (%)	6 (18,80%)	11 (11,10%)	0,264**
Mortalité n (%)	1 (3%)	7 (7%)	0,679***

Tableau V. Comparatif du devenir des patients.

VM : Ventilation mécanique. BMR : Bactéries multi-résistantes. *Test de Mann-Whitney ; **Test du Khi-deux ; *** Test Exact de Fisher

Les performances diagnostiques des critères de pneumonie communautaire aigue tels que définis par l'IDSA ont été évaluées. La **figure 4** représente la courbe ROC. Les performances de ces critères pour poser le diagnostic de PIB apparaissent comme faibles. La sensibilité (Se) de ce test est de seulement 40% et la spécificité (Sp) de 79%. La Valeur prédictive positive (VPP) des critères est de 38% et la Valeur prédictive négative (VPN) de 80%.

Figure 4 : Courbe ROC représentant les performances diagnostiques des critères de pneumonie communautaire aigue définis par l'IDSA.



IDSA : Infectious Diseases Society of America.

Concernant la durée d'antibiothérapie, elle était en moyenne de 5,31 +/- 2,12 jours dans la population globale. En s'intéressant à la comparaison des PIB et des PC, il n'existait dans notre recueil aucune différence significative en termes de durée d'antibiothérapie (PC : 5,25j +/- 2,17 vs PIB : 5,5j +/- 1,97 p=0,568).

IV. Discussion

Cette étude est la seule à notre connaissance à s'intéresser de manière spécifique à la population des comas toxiques nécessitant une VM invasive et recevant une antibiothérapie probabiliste pour suspicion de PI.

L'incidence des PIB dans notre cohorte est de 24,4%. Cette incidence est supérieure à celle de pneumopathies bactériennes retrouvées dans l'autre grande cohorte formée par *Lascarou et al.* (incidence retrouvée de 17,2%). Cette différence est probablement explicable par l'hétérogénéité des patients inclus par les auteurs. En effet dans cette étude, les étiologies du coma étaient variables, allant de l'intoxication médicamenteuse à l'arrêt cardiaque en passant par l'épilepsie. Lorsque l'on s'intéresse au sous-groupe de cette population concernée par les intoxications médicamenteuses, l'incidence des PIB est proche de celle retrouvée dans notre étude (27,9%).

A notre connaissance, cette étude est la première à s'intéresser à l'analyse de la pertinence des critères de pneumonie de l'IDSA dans le but de différencier PIB et PC chez les patients intubés, ventilés pour coma toxique et suspects de PI. Notre étude montre donc une forte association statistique entre la présence de ces critères et la présence d'une PIB par rapport à une PC (40,6% vs 21,2% $p=0,029$). Cette association, bien que significative sur le plan statistique, ne saurait constituer un test diagnostique intéressant du fait des faibles performances de ces critères dans la différenciation de ces deux tableaux d'inhalation avec une Se de 40% et une Sp de 79%. Cette faiblesse diagnostique peut être expliquée par les fortes similarités de présentation clinique de ces deux tableaux malgré leurs différences physiopathologiques.

Parmi ses résultats secondaires, notre étude semble également montrer une élévation significative de la CRP dans le cas des PIB par rapport aux PC. (52,5 [4,75-80,5] vs 9 [0,1- 20,75] $p=0,014$). Cette élévation va à l'encontre des données présentes dans la littérature, décrivant la CRP comme un faible prédicteur d'une pneumonie évolutive (16,17). Cependant ces études ne

s'intéressent pas spécifiquement aux PI et encore moins celles survenant lors d'un coma toxique. On pourrait supposer que le développement d'un inoculum bactérien important lors d'une inhalation prolongée comme celle à laquelle s'expose les patients intoxiqués comateux puisse être à l'origine de lésions pulmonaires engendrant une réaction inflammatoire plus intense que celle causée par l'acidité du contenu gastrique inhalé notamment chez des sujets jeunes, sans comorbidités notables, avec des capacités immunitaires intactes. Dans ce contexte, un critère composite associant la présence de critères cliniques et radiologiques définis par l'IDSA et une CRP élevée pourrait alors permettre une distinction précoce des PIB et ainsi restreindre les prescriptions antibiotiques à cette population ciblée.

Dans notre étude, l'association de critères de pneumonie et d'une CRP élevée n'était pas statistiquement associée à la survenue d'une PIB. Cependant ceci est à nuancer en raison du faible nombre de données analysables. Ainsi le possible rôle de la CRP dans la discrimination des deux tableaux mériterait des investigations complémentaires, notamment à l'ère du développement des formes hypersensibles de la CRP.

Les IPP sont largement prescrits aujourd'hui, avec des effets secondaires non négligeables. En effet ces derniers facilitent la pullulation microbienne dans le milieu gastrique alcalinisé et provoquent ainsi le développement de pneumonies, notamment acquises sous ventilation mécanique (18). De manière surprenante, bien que logique, cette association n'est pas retrouvée dans notre étude.

La mortalité globale des patients en coma toxique nécessitant une VM et suspects de PI atteint 6,1% dans notre étude. La mortalité dans le groupe PIB est faible dans notre étude (3%) et semble moindre que celle des PC (7%). Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes ($p=0,878$). La mortalité dans notre étude est très inférieure à celle retrouvée par *Lascarou et al.*. Cette différence peut une nouvelle fois être expliquée par l'hétérogénéité de la

population étudiée par ces derniers. En effet leur cohorte comporte un nombre important d'arrêts cardiocirculatoires dont le pronostic est sombre, indépendamment de la survenue d'une PI.

Contrairement à l'étude menée par *Lascarrou et al.*, nous objectivons une différence dans le devenir des patients atteints de PIB. En effet ces derniers présentent une durée de séjour supérieure aux patients du groupe PC (6,5j [4,8-12,3] vs 4,7j [2,8-8,8] $p=0,01$). La durée de séjour sans VM n'était pas différente entre les deux groupes ($p=0,138$). Ainsi l'augmentation de la durée de séjour est directement liée à l'augmentation de la durée de VM chez les patients infectés (80 heures [50,8-159] vs 45 heures [25,5-88,5] $p=0,002$). Cette différence significative souligne la gravité des PIB, responsables de lésions pulmonaires sévères au potentiel de récupération plus lent que la PC. Cette donnée confirme donc celles publiées par Mendelson en 1946, décrivant pour la première fois chez des parturientes sous anesthésie générale, une PC. En effet dans la plupart des cas, les patients présentaient une récupération rapide et complète des fonctions respiratoires (19).

Les données bactériologiques retrouvées dans notre étude confirment celles de la littérature récente avec un nombre important de *Staphylococcus Aureus*, de *Streptococcus Pneumoniae*, d'*Haemophilus Influenzae* et d'Entérobactéries. Contrairement aux études princeps sur la bactériologie des PIB, aucun germe anaérobie n'a été retrouvé dans notre étude. Ceci peut être expliqué par les techniques spécifiques de conservation et d'acheminement rapide des prélèvements recherchant les anaérobies, non réalisées en pratique courante sur les AET. Dans notre étude les patients inclus sont généralement jeunes, sans comorbidités notables à l'inverse des patients de ces premières études, aux pathologies neurologiques et ORL chroniques avec une altération de l'état bucco-dentaire à l'origine d'une pullulation microbienne. L'impact d'une éventuelle co-infection à germes anaérobies apparaît somme toute modéré du fait de la couverture systématique de ces germes par l'antibiothérapie recommandée.

L'étude des pratiques concernant la prescription d'antibiotique met en évidence une durée moyenne de traitement de 5,31 jours +/- 2,12. Cette dernière est conforme à la durée recommandée par les sociétés savantes (5-7 jours). En comparant les deux populations de notre étude, on constate qu'il n'y a pas de différence significative dans les durées de traitement entre PC 5,25 jours +/- 2,17 et PIB 5,5 jours +/-1,97 (p=0,568). Cette dernière donnée reflète probablement la crainte des cliniciens d'une éventuelle surinfection de PC chez des patients graves en se basant sur des AET dont les performances diagnostiques dépendent des conditions de réalisation. Cette notion est également à nuancer par rapport au délai de rendu des résultats microbiologiques.

Enfin concernant les intoxications, les benzodiazépines et les antidépresseurs sont les deux molécules principalement utilisées à visée autolytique dans notre étude. Ces données corroborent celles de la littérature déjà publiée.

Notre étude présente toutefois plusieurs limites : le schéma rétrospectif et monocentrique expose notre travail à de nombreux biais, de sélection par effet-centre par exemple. L'absence de recueil standardisé est responsable d'un nombre important de données manquantes, en rendant certaines inexploitable. Notre schéma d'étude s'intéressant à une population homogène spécifique, l'extrapolation de ces résultats à l'ensemble des patients souffrant d'une PI est limité.

Le croisement des données issues de deux sources (registre de codifications et dossier informatisé) a permis un recueil de patients exhaustif, sur un effectif conséquent, augmentant la puissance de notre travail. Cette étude confirme plusieurs données déjà présentes dans la littérature, tant en termes d'incidence de PIB, qu'en terme de toxiques utilisés et d'écologie bactérienne. La validité externe de ce travail apparaît donc bonne.

V. Conclusion

La présence des critères de pneumonie communautaire aigue tels qu'ils ont été décrits par l'IDSA chez les patients admis pour coma d'origine toxique, nécessitant une ventilation mécanique invasive et recevant une antibiothérapie probabiliste pour suspicion de PI est statistiquement associée à la PIB.

Cette dernière est associée à une augmentation des durées de VM et de séjour des patients, augmentant la probabilité de survenue de complications liées à la réanimation ainsi que la charge en soins. Toutefois les performances diagnostiques de ces critères sont faibles, ne permettant pas à coup sûr de différencier PIB et PC. Dans le contexte actuel d'optimisation de la prescription d'antibiothérapie et devant les études se voulant rassurantes sur l'arrêt précoce de l'antibiothérapie chez les PC, il apparaît nécessaire de déterminer un outil diagnostique rapide et fiable, discriminant ces deux tableaux. Des études concernant la CRP hyper sensible donnent des résultats encourageants (20). Une détection antigénique par Polymerase Chain Reaction (PCR) pourrait également se révéler intéressante, par la rapidité de son rendu. Des protocoles sont en cours d'évaluation (21).

VI. Bibliographie

1. Baromètre de Santé publique France 2017 : tentatives de suicide et pensées suicidaires chez les 18-75 ans. BEH. 2019;
2. Megarbane B. et al. Severe poisoning in adults : Epidemiology, definition and criteria of admission in ICU. Réanimation. 2006;
3. Voisin B. Présentation COMU. Données non publiées. 2016 Sep;
4. Adnet F, Baud F. Relation between Glasgow Coma Scale and aspiration pneumonia. The Lancet. 1996 Jul 13;348(9020):123–4.
5. Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jiménez P, González J, Ferrer A, et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Am Rev Respir Dis. 1990 Sep;142(3):523–8.
6. Lindenauer PK, Strait KM, Grady JN, Ngo CK, Parisi ML, Metersky M, et al. Variation in the Diagnosis of Aspiration Pneumonia and Association with Hospital Pneumonia Outcomes. Ann Am Thorac Soc. 2018 Jan 3;
7. Marik PE. Aspiration Pneumonitis and Aspiration Pneumonia. Prim CARE. 2001;7.
8. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2007 Mar 1;44 Suppl 2:S27-72.
9. Dewavrin F, Zerimech F, Boyer A, Maboudou P, Balduyck M, Duhamel A, et al. Accuracy of alpha amylase in diagnosing microaspiration in intubated critically-ill patients. PloS One. 2014;9(6):e90851.
10. Rebuck JA, Rasmussen JR, Olsen KM. Clinical aspiration-related practice patterns in the intensive care unit: a physician survey. Crit Care Med. 2001 Dec;29(12):2239–44.
11. Cesar L, Gonzalez C, Calia FM. Bacteriologic flora of aspiration-induced pulmonary infections. Arch Intern Med 1975 135711-4.
12. Finegold SM BJ. The bacteriology of aspiration pneumonia. Am J Med 56202-7. 1974;

13. Lauterbach E, Voss F, Gerigk R, Lauterbach M. Bacteriology of aspiration pneumonia in patients with acute coma. *Intern Emerg Med*. 2014 Dec;9(8):879–85.
14. Lascarrou JB, Lissonde F, Le Thuaut A, Bachoumas K, Colin G, Henry Lagarrigue M, et al. Antibiotic Therapy in Comatose Mechanically Ventilated Patients Following Aspiration: Differentiating Pneumonia From Pneumonitis. *Crit Care Med*. 2017 Aug;45(8):1268–75.
15. Dragan V, Wei L, Elligsen M, Kiss A, Walker SAN, Leis JA. Prophylactic Antimicrobial Therapy for Acute Aspiration Pneumonitis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018 Feb 9;
16. Le Bel J, Hausfater P, Chenevier-Gobeaux C, Blanc F-X, Benjoar M, Ficko C, et al. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and procalcitonin in suspected community-acquired pneumonia adults visiting emergency department and having a systematic thoracic CT scan. *Crit Care [Internet]*. 2015 [cited 2019 May 27];19.
17. Legriél S, Grigoresco B, Martel P, Henry-Lagarrigue M, Lvovschi V, Troché G, et al. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin for Early Aspiration Pneumonia in Critically Ill Patients with Coma: A Prospective Study. *Neurocrit Care*. 2018 Sep 28;
18. Laheij RJF, Sturkenboom MCJM, Hassing R-J, Dieleman J, Stricker BHC, Jansen JBMJ. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA*. 2004 Oct 27;292(16):1955–60.
19. Mendelson CL. The Aspiration of Stomach Contents into the Lungs During Obstetric Anesthesia**Read at a meeting of the New York Obstetrical Society, Dec. 11, 1945. *Am J Obstet Gynecol*. 1946 Aug;52(2):191–205.
20. Duan HL, LGB. Detection of serum procalcitonin and hypersensitive C-reactive protein in patients with pneumonia and sepsis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018 Sep-Oct;32(5):1165-1169.
21. Protocole APAPI [Clinicaltrials.gov identifier NCT03763799](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03763799).

AUTEUR : Nom : DELFORGE

Prénom : Quentin

Date de Soutenance : 17 juin 2019 à 18 heures

Titre de la Thèse : Les critères de pneumonie communautaire aigüe décrits par l'IDSA permettent-ils de différencier pneumonies d'inhalation bactériennes et pneumopathies chimiques chez les patients sous ventilation mécanique pour coma toxique, recevant une antibiothérapie probabiliste pour suspicion d'inhalation ?

Thèse - Médecine - Lille 2019 Cadre de classement : *Médecine intensive-réanimation*

DES + spécialité : *Anesthésie- Réanimation*

Mots-clés : pneumonie d'inhalation, pneumopathie chimique, coma toxique, ventilation mécanique, antibiothérapie probabiliste, tentative d'autolyse.

Contexte : Lors des intoxications médicamenteuses, un des symptômes les plus fréquents entraînant une hospitalisation en secteur de réanimation est le trouble de vigilance. Ce dernier peut se compliquer d'une pneumonie d'inhalation bactérienne (PIB) ou d'une pneumopathie chimique (PC). Différencier ces deux entités nosologiques est difficile, conduisant à une prescription d'antibiothérapie probabiliste systématique.

Objectif : L'objectif de cette étude est d'analyser si les critères de pneumonie définis par l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) permettent la différenciation de ces deux tableaux chez les patients admis en réanimation pour coma d'origine toxique, sous ventilation mécanique et suspects d'inhalation, recevant une antibiothérapie probabiliste.

Matériel et méthodes : Nous avons donc réalisé une étude monocentrique, rétrospective dans le pôle de réanimation du CHRU de Lille, regroupant les patients admis entre 2013 et 2017 au déchochage médical pour coma toxique, nécessitant une ventilation mécanique et recevant une antibiothérapie probabiliste pour une suspicion d'inhalation.

Résultats : 131 patients ont été admis dans l'étude. Parmi eux 32 présentaient une pneumonie d'inhalation bactérienne soit 24,4 % de la population. Les critères de pneumonie de l'IDSA étaient plus fréquemment retrouvés chez ces patients (40,6% vs 21,2% p=0,029). Les performances diagnostiques de ces critères sont toutefois modestes : sensibilité 40% et spécificité 79%. Les autres résultats significatifs de notre étude concernent la CRP, statistiquement plus élevée en cas de PIB (52,5 mg/L [4,75-80,5] vs 9 mg/L [0,1-20,75], p=0,014) et l'allongement de la durée de ventilation mécanique et de séjour en cas de PIB (avec respectivement 80 heures [50,8-159] vs 45 heures [25,5-88,5] p=0,002 et 6,5j [4,8-12,3] vs 4,7j [2,8-8,8], p=0,01).

Conclusion : Chez les patients admis en réanimation, ventilés pour coma toxique, recevant une antibiothérapie probabiliste pour suspicion d'inhalation, la présence de critères de pneumonie définis par l'IDSA est statistiquement associée à la PIB. Toutefois la faible sensibilité de ces critères ne permet pas de différencier les deux tableaux de manière fiable.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Saad NSEIR

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Eric KIPNIS

Monsieur le Docteur Emmanuel ROBIN

Monsieur le Docteur Benoit VOISIN

Directeur :

Monsieur le Docteur Benoit VOISIN

